

Infekce, na kterou se málo myslí

MUDr. Bc. Karel Medek, MUDr. Nabil El-Lababidi

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze

V následujícím kazuistickém sdělení je představen případ 11letého chlapce, který byl vyšetřen pro měsíc trvající periumbilikální bolesti břicha se zhoršující se tendencí. Bolesti ho budily i v noci, charakter stolic se změnil na řídké až vodnaté. Rodiče se obávali nespecifického střevního zánětu (IBD), pro který by mohla svědčit anamnéza. Příčinou zdravotních potíží chlapce však bylo jiné onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT) – infekce *Yersinia enterocolitica*, která byla prokázána serologickou diagnostikou.

Klíčová slova: *Yersinia enterocolitica*, bolesti břicha, mezenterální lymfadenitida, extraintestinální projevy, serologická diagnostika.

Infection, which one we think rarely

In following case report a case of 11 years old boy examined due to a one month lasting abdominal periumbilical pain with worsening is presented. He was also awakened by the pain during night and his stool became loose and watery. His parents worried about idiopathic bowel disease, for which a medical history could be testifying. However there was another gastrointestinal tract disease causing his health problems – serologically confirmed *Yersinia enterocolitica* infection.

Key words: *Yersinia enterocolitica*, abdominal pain, mesenterial lymphadenitis, extraintestinal signs, serological diagnosis.

Úvod

První zmínka o bakterii *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) pochází z roku 1934 z USA, autoři McIver a Pike (1). Jedná se o gramnegativní kokobacilární, fakultativně anaerobní mikrob, který je pohyblivý při teplotě 22–25 °C, ve 37 °C pohyblivost ztrácí (3, 4). Dobře snáší chladničkové teploty, při kterých se množí. Teplotní růstové rozmezí je od – 2 °C až + 42 °C (3, 5).

Výskyt gastrointestinální formy yersiniózy je v ČR nízký, evidováno je asi 400 případů ročně (3), zejména u dětí do 4 let věku (2, 3, 5). Přenos je alimentární prostřednictvím nedostatečně tepelně zpracovaného masa, zejména vepřového a vepřových vnitřností, vektorem mohou být též osoby pracující s těmito produkty (2, 5, 6). Přenos je ojediněle možný kontaktem s nemocnou osobou, uváděn je též přenos domácími zvířaty (2, 5). Při přenosu nemoci se uplatňuje také voda či mléko, pokud nejsou správně ošetřeny (5, 6).

Klinické symptomy nákazy *Y. enterocolitica* souvisí ve většině případů s postižením GIT.

Inkubační doba je 3–7 dnů. Typická je horečnatá enterokolitida, často s krvavými průjmy, zvracením a bolestmi břicha (1, 2, 3, 7). Při nekomplikovaném průběhu trvají obtíže většinou 1–2 týdny, mohou však trvat 3–4 týdny, v komplikovaných případech i déle (1, 2, 7). Bakterie má výraznou afinitu k lymforetikulární tkáni. U starších dětí a dospělých může mezenterální lymfadenitida a postižení terminálního ilea způsobit bolesti břicha v pravém podbřišku, imitující akutní apendicitidu (1, 3, 7, 8). V krajních případech dochází k sepsi a metastatickému průniku bakterií do různých orgánů (1, 3, 5). Souvisejícími komplikacemi mohou být s odstupem několika dnů až týdnů zejména reaktivní polyartritida a erythema nodosum (1, 2, 3, 5).

Popis případu

11letý chlapec byl odeslán k vyšetření do gastroenterologické ambulance naší kliniky pro bolesti břicha. Jednalo se o chlapce z III. fyziologické gravidity, porod byl v termínu, spon-

tánní, záhlavím, s mírně obleněnou poporodní adaptací s krátkou nutností dechové podpory nCPAP na sále. Porodní hmotnost byla 3940 g, porodní délka 52 cm. Chlapec dále dobře prospíval, byl plně kojen 6 měsíců, příkrmy toleroval. Psychomotorický vývoj byl zcela v normě, očkován byl řádně. Nemocnost byla dosud minimální, byla udávána intolerance laktózy a vajec, rodiče popisovali několik průjemových onemocnění v předškolním období, bez nutnosti hospitalizace. Z epidemiologického hlediska si rodiče nebyli v předchorobí vědomi jakéhokoliv kontaktu chlapce s gastrointestinálním onemocněním či dietní chyby. V rodinné anamnéze matka uvedla asthma bronchiale, u jejích obou rodičů výskyt opakované cévní mozkové příhody (CMP), u matky přitom s průkazem Leidenské mutace. Otec chlapce byl zdravý, v jeho rodině uvedl CMP ze strany otce a hypertenzi u matky. Mladší bratr chlapce byl sledován pro asthma bronchiale.

Chlapec začal mít obtíže měsíc před vyšetřením v naší ambulanci. Za tuto dobu měl



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Bc. Karel Medek, Karel.Medek@vfn.cz
Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 455/2, 121 09 Praha 2

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2018; 19(4): 220–222
Článek přijat redakcí: 30. 5. 2018
Článek přijat k publikaci: 13. 6. 2018

3 epizody bolestí břicha lokalizovaných vždy periumbilikálně. Bolest charakterizoval spíše jako tlakovou, kontinuální, bez návaznosti na stravu, denní dobu či aktivitu. Při epizodě bolest přetrvala i v noci, kdy ho opakovaně budila ze spánku. Tyto epizody trvaly 2–3 dny. K tomu se přidaly řídké až vodnaté stolice 3–4x denně, objevující se i v době mezi epizodami bolestí břicha. Ve stolicích nebyla pozorována makroskopická příměs krve či hlenu. Zvýšenou teplotu či febrilie rodiče nezaznamenali. Od začátku obtíží zhubl 4 kg při nezměněné chuti k jídlu, nezvracel. Při každé atace byl vyšetřen na ambulanci dětské chirurgie, kde bylo též provedeno opakovaně sono břicha, na kterém byl kromě mezenteriální lymfadenitidy popsán normální obraz orgánů dutiny břišní, opakovaně byla vyloučena náhlá příhoda břišní.

V klinickém nálezů na ambulanci nebyly přítomné zřejmé patologické nálezy, chlapec byl eutrofický, výška 162,8 cm, tj. 99,3. percentil, váha 50,4 kg, tj. 94,5. percentil, BMI 19 kg/m², tj. 75. percentil. Vyšetření břicha bylo bez nálezů jakékoliv palpační citlivosti či rezistence, s přiměřenou peristaltikou, játra a slezina nebyly hmatné. Perianální krajina a řitní otvor byly bez nálezů hrbolků, fissur či píštělí.

Na ambulanci bylo provedeno sono břicha, kde byl nález mezenteriální lymfadenitidy, ostatní nález v normě, terminální ileum bez patologických změn. Byly provedeny odběry, kde v krevním obrazu nebyla nalezena patologie, základní biochemické vyšetření včetně lipázy, pankreatické amylázy, jaterních testů, parametrů štítné žlázy a imunoglobulinů bylo taktéž s normálním nálezem. Kultivace stolice, opakované parazitologické vyšetření stolice a vyšetření na krev ve stolici byly v normě. Sedimentace erytrocytů byla nízká. Screening celiakie a markery nespecifických střevních zánětů (ASCA, ANCA) byly negativní. Jediným patologickým nálezem byla sérologie protilátek proti *Y. enterocolitica*, kde při pozitivitě IgG protilátek byl přítomen hraniční titr protilátek IgA. Vzhledem k tomuto nálezů bylo naplánováno kontrolní serologické vyšetření s odstupem 2 týdnů, kde již byl titr IgA protilátek pozitivní, svědčící tudíž pro recentně probíhající yersiniovou infekci.

Vzhledem k nálezů byla zahájena terapie doxycyklinem na doporučení ATB centra, 100 mg 2x denně po dobu 14 dnů. Již v průběhu terapie se obtíže výrazně zlepšily, po ukončení

terapie byl chlapec zcela bez obtíží. Na další plánovanou kontrolu s odstupem 3 měsíců se nedostavil.

Diskuze

U *Yersinia enterocolitica* se podle somatických O antigenů rozlišuje celkem více než 60 serotypů a 6 biotypů, z nichž 11 serotypů je pro člověka patogenních. V ČR se nachází téměř výlučně serotyp O:3, ojediněle O:9 (3, 4). Bakterie se po vstupu do lidského organismu adaptuje na teplotu 37 °C, což aktivuje expresi virulentních faktorů. Následná produkce specifického membránového proteinu zabraňuje fagocytóze a umožňuje množení bakterií v makrofázích (1, 3).

V populaci je výskyt průjemových onemocnění vyvolaných *Y. enterocolitica* nejčastější u dětí do 10 let věku, zejména ve skupině do 4 let věku (2, 3, 5, 8). V této skupině je přítomen typický průběh onemocnění s horečnatou gastroenteritidou či enterokolitidou s krvavými průjmy (2). U starších dětí a adolescentů se onemocnění může manifestovat navíc bolestmi břicha v pravé jámě kyčelní imitujícími apendicitidu, většinou s horečnatým průběhem. To je dáno průnikem bakterií do lymfatické tkáně Peyerových plátů a mezenteriálních uzlin, zejména v oblasti terminálního ilea a distálního céka. V plátech dochází k tvorbě mikroabscesů a ulcerací epitelů nad nimi a infekce se dále šíří do mesenterických uzlin, kde může způsobit vznik abscesů (1, 7). Tyto obtíže přivádějí pacienty do chirurgických ambulancí někdy opakovaně, jako tomu bylo v případě našeho pacienta, u kterého byl též opakovaně nález mezenteriální lymfadenitidy. Nebyly však u něho popisovány žádné změny v oblasti céka, appendixu či terminálního ilea, také nebyla přítomna horečka. V komplikovaných případech mohou obtíže přetrvávat déle než 4 týdny, Saebø et al popisuje dokonce trvání obtíží několik měsíců až let, kdy uvádí přítomnost chronické kolitidy, bolestí břicha a váhových úbytků (9). Jedná se tedy o chronickou formu onemocnění. Vzhledem k tomu pacient prodělá někdy četná vyšetření, byly popsány případy dětí, kdy kolonoskopický nález v korelaci s nálezem klinickým imitoval Crohnovu chorobu (11). Naš pacient měl obtíže 4 týdny a dalším zvažovaným krokem byla právě kolonoskopie. Popsány byly případy intususcepce ileokolické, zejména u dětí do 10 let věku, vzácně též u dospělých (10).

Septikémie způsobená *Y. enterocolitica* je vzácnou komplikací zejména imunokompro-

mitovaných jedinců. Projevy zahrnují formaci abscesů v játrech a slezině, pneumonii, septickou artritidu, meningitidu, panofthalmitidu, celulitidu, empyém, osteomyelitidu a endokarditidu (1, 12, 13, 14). Byly zaznamenány též případy faryngitidy imitující streptokokové onemocnění. Důležitým faktorem rozvoje sepse je léčba preparáty železa, které bakterie využívá. Kontaminace delší dobu skladované krve určené k transfuzi je velmi vzácnou komplikací, spojenou s vysokou mortalitou (1, 2, 5).

Mezi imunopatologické extraintestinální komplikace yersiniové infekce patří reaktivní polyartritida postihující velké i drobné klouby. Objevuje se do několika dnů až 3 týdnů od začátku infekce u 10–30 % nemocných. Obtíže mohou přetrvávat několik týdnů až měsíců, léčba je symptomatická (1, 2, 3). Predisponující je HLA-B27 pozitivita (1, 3). Erythema nodosum se objevuje do 3 týdnů od začátku onemocnění až u 30 % pacientů, zejména žen, kožní projevy ustupují obvykle do 1 měsíce (2, 3). Dalšími komplikacemi mohou být glomerulonefritida, myokarditida a Reiterův syndrom (1, 2, 5).

Y. enterocolitica je v přírodě široce rozšířena ve vodních a zvířecích rezervoárech, z nichž prasata slouží jako hlavní rezervoár kmenů patogenních pro člověka (1, 2, 5). Vektorem mohou být i další zvířata chovaná v zajetí, např. ovce a kozy. Domácí zvířata (psi, kočky) jsou důležitým vektorem bakterie zejména u dětí. Nalézají se také u divoce žijících zvířat, např. vysoká zvěř, divoké kachny. Bakterie byla izolována z uskladněných mořských ryb a mořských plodů, zeleniny a z ní vyrobených salátů, nespíše kontaminovaných manipulací. Hlavní cestou přenosu je nedostatečně tepelně upravené či syrové vepřové maso a vepřové vnitřnosti, ale dochází k němu též neošetřenou kontaminovanou vodou, nepasterizovaným či nedostatečně pasterizovaným mlékem a mléčnými produkty. K přenosu vzácně dochází přímým přenosem z člověka na člověka, jsou popisovány případy nozokomiálních nákaz (1, 2, 5). Prevencí jsou důsledná hygienická opatření při zpracování potravin a jejich úpravách, vyhýbání se konzumaci syrových či nedostatečně upravených vepřových produktů, vepřových vnitřností, nepasterizovaného mléka a neošetřené vody (5, 6). V případě našeho pacienta je způsob přenosu nemoci nejasný, nebyl popisován též žádný kontakt s domácími zvířaty.

Y. enterocolitica se množí i při teplotách blízkých bodu mrazu, např. v chladničkách a skladovacích boxech. Při teplotách typických pro mrazničky (-18°C) bylo po 30 dnech zničeno 83 % buněk a čtvrtina přeživších byla subletálně poškozena. I přesto je přenos tímto způsobem možný. Tepelná inaktivace, např. v mléce či masě, je kompletní za 1–3 minuty při teplotě 60°C (2, 3, 5).

Pro diagnostiku infekce *Y. enterocolitica* je možné využít přímou kultivaci na běžných mediích, ale roste velmi pomalu, v závislosti na podmínkách kultivace 7–30 dní (2, 4). Proto je spíše využívána diagnostika serologická, např. ELISA či přímá imunoanalýza. Stanovují se protilátky proti povrchovým antigenům ve třídě IgG, IgA a někdy IgM. Tyto protilátky se začínají tvořit od nákazy za 2–3 týdny. Přítomnost IgM a IgA protilátek svědčí pro akutní infekci, nález je třeba korelovat s klinickými příznaky a hladinou IgG protilátek. Při nejednoznačném výsledku je třeba zopakovat odběr s odstupem 2–3 týdnů. Samostatná přítomnost IgG svědčí o prodělaném infektu, IgG protilátky přetrvávají ve vysokém titru několik let. V séru nejdříve vymizí IgM protilátky do 3 měsíců, následují IgA protilátky do 3–6 měsíců. V případech imunopatologických komplikací, zejm. reaktivní artritidy, přetrvává titr IgA vysoký 9–12 měsíců spolu s vysokým titrem IgG. Nález positivity IgA a IgM spolu s odpovídajícím klinickým nálezem velmi pravděpodobně svědčí o přítomnosti akutní infekce či reinfekce (1, 2, 3). Naš pacient měl ve vstupním vyšetření

pozitivní hladinu IgG a hraniční hladinu IgA, IgM není v naší laboratoři stanovován. Vzhledem k nálezům se mohlo jednat o primoinfekt, kdy hladina IgG mohla být vyšší pouze na hranici cut-off pro hraniční nález. Spíše se jeví pravděpodobné, že v minulosti infekt prodělal a měl perzistující vysokou hladinu IgG, což podporují údaje o prodělaných průjmech v anamnéze. Vzhledem k akutním obtížím se nejméně pravděpodobně jevila možnost doznívajícího infektu s klesající hladinou IgA. Jelikož tvorba protilátek začíná za 2–3 týdny po infekci a trvání obtíží u chlapce bylo na hranici této doby, byl naplánován kontrolní odběr s odstupem 2 týdnů, kde byla již hladina IgA pozitivní. Tento vývoj jednoznačně svědčí pro rozvoj akutní infekce. Jelikož se neuskutečnila námi plánovaná kontrola, nebylo možno dále sledovat dynamiku poklesu hladiny IgA a srovnat ji s uváděným časovým rozmezím. Je však patrné, že interpretace výsledků serologického vyšetření může být problematická.

Další možností pro stanovení přítomnosti *Y. enterocolitica* v biologickém materiálu je použití molekulárně biologických metod, např. PCR. Jedná se o vysoce specifickou a senzitivní metodu, která zatím v diagnostice *Y. enterocolitica* hledá své místo (2, 5).

Y. enterocolitica produkuje betalaktamázy odpovědné za přirozenou rezistenci k penicilinu, ampicilinu, karboxypenicilinům (tikarcilin) a cefalosporinům I. generace. Prokázaná citlivost je u fluorochinolonů, kotrimoxazolu, ce-

falosporinů III. a vyšší generace, doxycyklinu, piperacilinu, imipenemu a aminoglykosidů (1, 2, 4). K terapii přistupujeme u protrahovaných a komplikovaných případů onemocnění, u imunokompromitovaných pacientů s rizikem sepse, mezenterální lymfadenitidy a terminální ileitidy (2, 3, 4). Nekomplikovaný stav většinou nevyžaduje antibiotickou terapii a dojde ke spontánní úpravě (4, 5, 7). U dětí do 6 let nebyl popsán žádný benefit z antibiotické terapie při prosté enterokolitidě, u starších však po terapii docházelo k menšímu množství následných komplikací ve formě lymfadenitidy, terminální ileitidy a extra-intestinálních komplikací (4). U našeho pacienta byla zvolena terapie doxycyklinem na doporučení antibiotického centra VFN. Konzultace antibiotického centra je v podobných případech zřídka se vyskytujícími onemocnění vhodná.

Závěr

Infekce *Y. enterocolitica* vytváří velmi variabilní obraz onemocnění, kde není snadné určit diagnózu pouze na základě klinického vyšetření a anamnézy, což se jednoznačně u našeho pacienta potvrdilo. Akutní forma může přejít do chronicity a pacient je zatížen velkým množstvím různých vyšetření. Vzhledem k výskytu v ČR je pravděpodobné, že toto onemocnění je poddiagnostikováno a v diferenciální diagnostice bolestí břicha je třeba věnovat mu zvýšenou pozornost. Ke zlepšení by jistě mohlo vést zavedení metody PCR do rutinní praxe.

LITERATURA

1. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. Clin Microbiol Rev. 1997; 10(2): 257–276.
2. Banczerz-Kisiel A, Szewda W. *Yersiniosis* – a zoonotic foodborne disease of relevance to public health. Ann Agric Environ Med. 2015; 22(3): 397–402.
3. Táborová J. Infekce vyvolané yersiniemi. In: Beneš J et al. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009: s. 238–240. ISBN 978-80-7262-644-1.
4. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. Microbes Infect. 1999; 1(4): 323–333.
5. Bari ML, Hossain MA, Isshiki K, Ukuku D. Behavior of *Yersinia enterocolitica* in Foods. J Pathog. 2011; Article ID 420732, 13 pages, [cit. 03-04-2018] <https://doi.org/10.4061/2011/420732>.
6. Drummond N, Murphy BP, Ringwood T, et al. *Yersinia* En-

- terocolitica: A Brief Review of the Issues Relating to the Zoonotic Pathogen, Public Health Challenges, and the Pork Production Chain. Foodborne Pathog, DiS. 2012; 9(3): 179–189.
7. Watanabe K, Watanabe N, Jin M, et al. Mesenteric lymph node abscess due to *Yersinia enterocolitica*: case report and review of the literature. Clin J Gastroenterol. 2014; 7(1): 41–47.
8. Azghari I, Bargach A, Billah NM, et al. Ileocecal resection for massive rectal bleeding due to *Yersinia enterocolitica*: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2016; 10(6), [cit. 29-03-2018], <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0786-2>.
9. Saebø A, Lassen J. Acute and chronic gastrointestinal manifestations associated with *Yersinia enterocolitica* infection. A Norwegian 10-year follow-up study on 458 hospitalized patients. Ann Surg. 1992; 215(3): 250–255.

10. Imoto A, Murano M, Hara A, et al. Adult Intussusception Caused by *Yersinia enterocolitica* Enterocolitis. Intern Med. 2012;51(18): 2545–2549.
11. Naddei R, Martinelli M, Strisciuglio C, et al. *Yersinia enterocolitica* ileitis mimicking Crohn's disease in childhood: a case report. Dig Liver, DiS. 2015; 47 S: 237–276.
12. Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. J Med Microbiol. 1996; 45(4): 302–309.
13. Kato H, Sasaki S, Sekiya N. Primary cellulitis and cutaneous abscess caused by *Yersinia enterocolitica* in an immunocompetent host. Medicine (Baltimore) 2016; 95(26): e3988, [cit. 29-03-2018], <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003988>.
14. Tricuspidal Valve Endocarditis Due to *Yersinia enterocolitica*. Infection. 2007; 35(3): 203–205.