

Chřipka u kojence s cystickou fibrózou – kazuistika s přehledem literatury

MUDr. Tereza Kleštincová¹, doc. MUDr. Eva Klásková, Ph.D.¹, MUDr. Lenka Bakaj Zbrožková, Ph.D.²,
prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹

¹Dětská klinika FN a LF UP v Olomouci

²Radiologická klinika FN a LF UP v Olomouci

Chřipka je akutní respirační (preventabilní) onemocnění, probíhá obvykle v epidemiích a u rizikových jedinců může končit fatálně. Mezi nejvíce ohrožené skupiny patří kojenci, děti předškolního a mladšího školního věku, chronicky nemocní pacienti a lidé starší 65 let včetně nemocných s chronickým respiračním onemocněním zahrnujícím i cystickou fibrózu. Proočkovanost populace včetně rizikových skupin je v České republice však stále velmi nízká v porovnání s ostatními evropskými státy. Autoři prezentují kazuistiku kojence s cystickou fibrózou s nejčastějšími mutacemi F508del a G551D, u něhož v období chřipkové epidemie 2017/2018 byla nutná hospitalizace pro febrilní respirační infekci a incipientní respirační insuficienci a následně byla potvrzena chřipka A, podtyp H1N1. Diskuze je zaměřena na význam a vhodnost očkování proti chřipce jak u dítěte s cystickou fibrózou, tak i u rodinných příslušníků. Studie poukazují na to, že každoroční očkování proti chřipce má prokazatelný preventivní efekt především u rizikových skupin, u nichž infekce chřipkou obvykle vede ke zhoršení jejich základního onemocnění či život ohrožujícím komplikacím.

Klíčová slova: kojeneček, cystická fibróza, influenza, očkování.

Influenza in a cystic fibrosis infant: case report with literature review

Influenza is an acute respiratory (preventative) disease that usually occurs in epidemics and can end up fatally in risk individuals. The most vulnerable groups include infants, preschool and younger school children, chronically ill patients, and those over the age of 65 including patients with chronic respiratory disease including cystic fibrosis. Vaccination in the population, including risk groups, is still very low in the Czech Republic compared to other European countries. The authors report a case study of an infant with cystic fibrosis with the most common F508del and G551D who needed hospitalization for febrile respiratory infection and incipient respiratory insufficiency during influenza epidemic 2017/2018 where influenza A subtype H1N1 was confirmed. The discussion focuses on the importance and suitability of vaccination for both children with cystic fibrosis and family members. Studies show that annual influenza vaccination has a prominent preventive effect, especially in risk groups where infections usually lead to worsening of their underlying disease or can cause life-threatening complications.

Key words: infant, cystic fibrosis, influenza, vaccination.

Úvod

Od zavedení vakcinace proti *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* B statisticky významně klesly hospitalizace dětí s pneumoniemi a zredukoval se výskyt jejich invazivních komplikovaných forem (empým,

pleuropneumonie). Očkování má tedy jak zdravotní, tak i ekonomickou návratnost.

U většiny pacientů s cystickou fibrózou (CF) dochází k chronickému poškození plicního parenchymu, tyto pacienti jsou zvýšeně náchylní k respiračním infekcím, a to zejména

na v období virových respiračních epidemií. V průběhu chřipkové sezóny je zvýšena incidence epizod akutních exacerbací, s tím se pojí vyšší riziko těžkých komplikací souvisejících s preventabilním onemocněním, na které existuje imunizační vakcína (1). Proto by měla



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Kleštincová, t.klestincova@gmail.com
Dětská klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2018; 19(6): 349–353
Článek přijat redakcí: 31. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2018

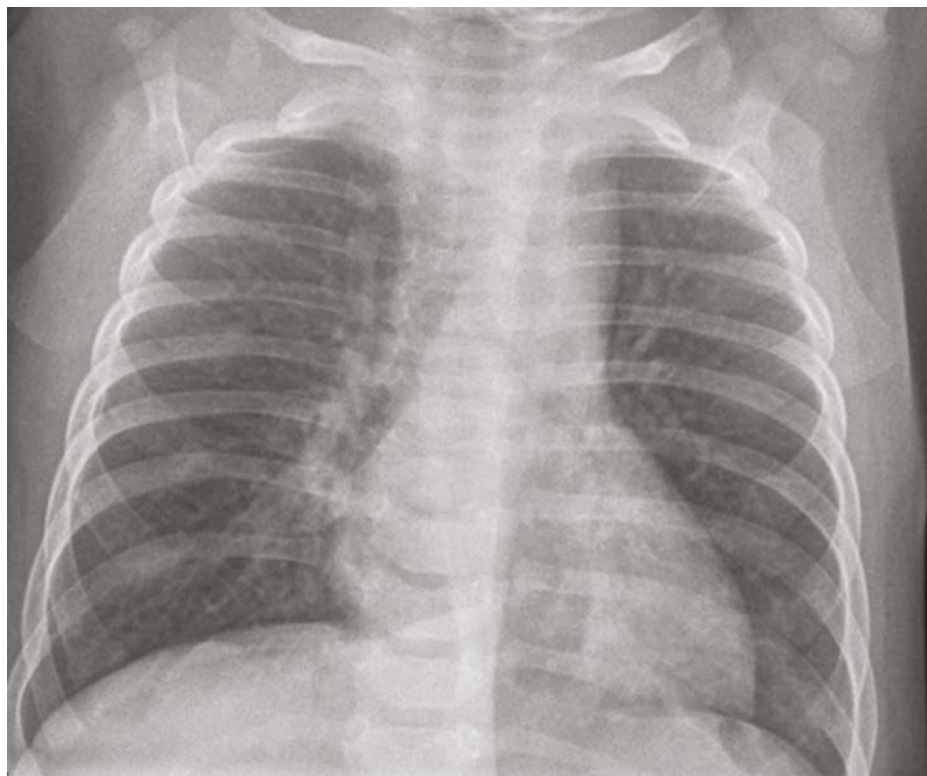
být u této skupiny nemocných skutečně rozsáhlá imunizace.

Popis klinického případu

Dítě z 1. fyziologické gravidity, v 1. trimestru byla matka léčena pro infekci dýchacích cest Amoxicilinem. Další průběh těhotenství byl bez komplikací. Prenatálně podstoupila matka kombinovaný screening v I. trimestru a podrobné hodnocení morfologie plodu v II. trimestru s negativním nálezem. Děvčátko bylo porozeno v 39. týdnu gravidity pro nepostupující porod pomocí vakuumextraktoru. Porodní hmotnost byla 2 635 g (5. percentil), porodní délka 46 cm (3. percentil), skóre podle Apgarové bylo 10-10-10, nebyla křížena, poporodní adaptace byla fyziologická, novorozenecký ikterus byl mírný bez nutnosti fototerapie, smolka odešla první den, kojena plně, třetí den života dimise. Před propuštěním z porodnice byla provedena zvyklá screeningová vyšetření včetně CF. Tři týdny po porodu bylo z novorozeneckého screeningu na základě zvýšené hladiny imunoreaktivního trypsinogenu vysloveno podezření na CF, které bylo následně potvrzeno při molekulárně genetickém vyšetření a prokázalo se, že dítě je heterozygotem pro dvě mutace v CFTR genu, a to delta F508del a G551D. Dítě bylo následně hospitalizováno v lůžkovém zařízení, kde byla rodina edukována v péči o dítě s CF. Dále bylo zahájeno pravidelné sledování v centru pro cystickou fibrózu. Při mikrobiologických vyšetřeních byla prokázána ze steru z nosohltanu fyziologická flóra a *Escherichia coli haemolytica* a v nose *Staphylococcus epidermidis*. Dítě bylo plně kojeno, prospívalo hmotnostně mezi 5.–6. percentilem, délka na úrovni 21. percentilu. Vzhledem k základní diagnóze bylo zahájeno povinné očkování až ve 14 týdnech věku hexavalentní vakcínou (Infanrix Hexa, GlaxoSmithKline) a první dávkou polyvalentní pneumokokové vakcíny (Prevenar 13, Pfizer).

V březnu 2018 (v průběhu vrcholící chřipkové epidemie) byla ve věku 4,5 měsíců pro pět dnů trvající febrilní respirační infekci vyšetřena na lékařské pohotovosti. První dva dny byl infekti doprovázen horečkami až k 39,5 °C. Od třetího dne se rozvíjely záchvaty suchého dráždivého kašle, které trvaly 30–60 minut, dítě opakovaně zvracelo napolykané hleny a bylo omezeno v kojení. Proto byla doporučena hospitalizace a zahájení intenzivní léčby. Matka dítěte sama dva dny před začátkem infek-

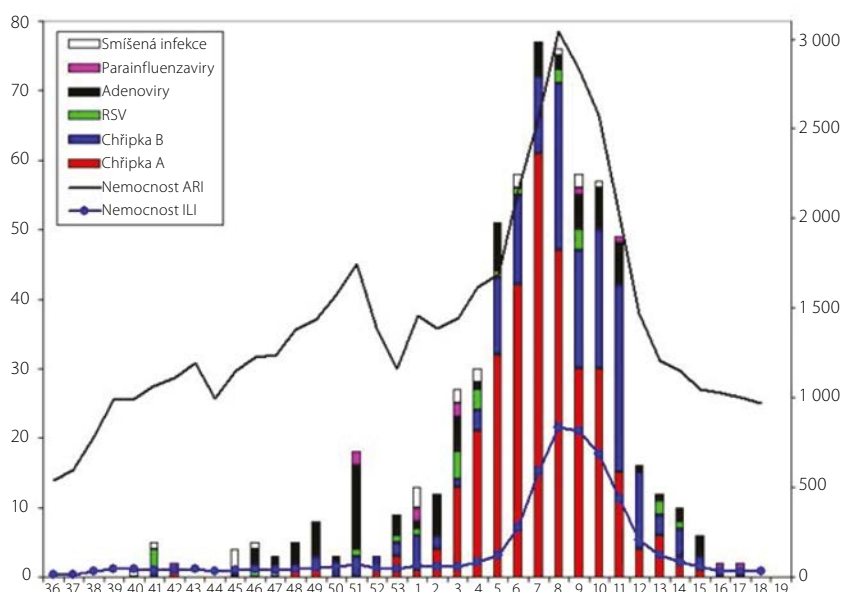
Obr. 1. Rentgen hrudníku. Plíce jsou rozvinuté. Oboustranně je perihilózně hrubší, zneostřená kresba, vlevo od hilu směrem bazálně retrokardiálně je pruhovité zastínění s podílem bronchiektázií vyplněných obsahem. Srdeční stín není rozšířený. Bránice je hladká, dosahuje k dorzálnímu průběhu X. žeber oboustranně, zevní úhly jsou volné. Horní mediastinum je rozšířené doleva – patrně stínem tymu (FN Olomouc)



ce u své dcery prodělala febrilní virový respirační infekti (pravděpodobně chřipku), který odezněl na symptomatické terapii během několika dní. Při přijetí dominovala v klinickém obraze tachypnoe 50 dechů/min a závažná dyspnoe s retrakcí jugula a subkostálních prostorů, saturace kyslíkem byla

95 %, měla nezávažnou tachykardii 154 tepů/min. Dítě mělo prosáklé a zarudlé hrdlo, poslechově na plicích bilaterálně zosťvené dýchání bez přízvukových chrůpků. V laboratorních nálezech bylo CRP 10,5 mg/l, PCT 0,53 ng/ml (0–0,5 ng/ml), v krevním obraze $8 \times 10^9/l$ leukocytů, v manuálním diferenč-

Graf 1. Pozitivní průkazy významných původců akutních respiračních infekcí pomocí detekce antigenu v jednotlivých týdnech typické chřipkové sezóny (ČR, sezóna 2004/2005). Zdroj: http://www.mzcr.cz/kvalitaabezpeci/dokumenty/chripka_4664_2073_29.html, citace 30.10.2018



ním rozpočtu bylo 36 % neutrofilních segmentů, 11 % tyčů, 2 % metamyeloцитů, 32 % lymfocytů a 19 % monocytů (5. den od začátku infekce). Byly provedeny sérologické odběry na *Mycoplasma pneumoniae* a *Chlamydie species* s negativním nálezem. Dále byly vyloučeny pomocí PCR vyšetření z hlubokého stěru z nosohltanu *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila* a respirační syncytiální (RS) virus. Čtvrtý den hospitalizace byla PCR metodou detekována *Influenza A, subtyp H1N1*. Pomocí RTG snímku byla popsána bilaterálně hrubší kresba v perihilózních oblastech, vlevo bazálně retrokardiálně zánětlivá infiltrace s eventuálním spolupodílem bronchiektázií vyplněných obsahem (Obr. 1). Vzhledem k základnímu onemocnění a vyplavením mladých forem granulocytů (posun doleva) byla od prvního dne hospitalizace nasazena intravenózní antibiotická léčba kombinovaným aminopenicilinem (Amoksiklav i.v.) po dobu 10 dnů. Byla zvažována i terapie oseltamivirem (Tamiflu, Genetech), ale vzhledem k tomu, že chřipka probíhala již pátý den, nebyla terapie zahájena. Hospitalizace byla komplikována opakovanými závažnými záchvaty kašle, které znemožňovaly krmení dítěte z prsu. Dítě bylo proto přechodně sondováno mateřským mlékem. Kvůli opakovaným desaturacím na hranici 88 % byla nezbytná přechodná oxygenoterapie s maximem na 1 l O₂/min. Dítěti byla zajištěna intenzivní dechová rehabilitace a pokračovalo se v nastavené terapii CF (pankreatin, cholekalciferol, retinol-acetát, tokoferol α-acetát, fytomenadion, *Lactobacillus acidophilus*, inhalace s koncentrovaným 3 % NaCl). Záchvaty suchého dráždivého kašle trvaly 10 dní, dítě bylo možné převést na *per os* příjem 12. den hospitalizace. V celkově stabilizovaném stavu bylo dítě propuštěno do domácí péče 14. den hospitalizace.

Diskuze

Chřipka je preventabilní onemocnění více než půl století. První prototyp vakcíny byl vyroben v roce 1933, tato vakcína však byla celovirionová, a proto výrazně reaktogenní. Primární pokusy s očkováním byly provedeny v americké armádě na dobrovolnících během 2. světové války. V roce 1945 byla v USA udělena licence pro první protichřipkovou vakcínu. První štěpená vakcína byla objevena v roce 1964. V roce 1976 byla vyrobena první subjednotková vakcína, která obsahovala pouze povrchové antigeny hemaglutininu a neuraminidázu (2).

Virus chřipky se vylučuje v průměru po dobu pěti dnů, u dětí i déle (3), a proto jsou významným zdrojem nákazy jak mezi sebou navzájem, tak i pro dospělou populaci. Zejména děti v kojeneckém věku s CF vykazují při virové respirační infekci zhoršení funkce plic, které může trvat i několik týdnů po proběhlé infekci. Na základě nových poznatků se na prolongaci infekce podílejí překvapivě i neutrofily, které se účastní antivirové imunitní odpovědi, představují první a nejpočetnější populaci buněk, které infiltrují místa virové infekce (4). Při antibakteriální a antifungální imunitě je jejich úloha dobře definována. Role neutrofilů je v antivirové imunitě známa mnohem méně. Ve studiích na myších bylo zjištěno, že při depleci neutrofilů docházelo ke zvýšené replikaci viru, a tím k časnějšímu úmrtí v myším modelu. Avšak prodloužená aktivace neutrofilů často vedla k poškození hostitele a dokonce způsobovala těžká onemocnění včetně pneumonie a syndromu akutní respirační tísně. Ochranný účinek neutrofilů u virové infekce je tak spíše kontraverzní, neboť hostitelům způsobují jak prospěšné, tak i škodlivé účinky. Interakce s jinými populacemi imunitních buněk, internalizace a usmrcování viru, uvolňování cytokinů, chemokinů a antimikrobiálních složek jsou mechanismy, kterými mohou neutrofily přispívat k odklizení patogenů. Tvorba neutrofilních extracelulárních pastí, rozsáhle studovaná během bakteriální infekce, může dále zprostředkovat antivirovou obranu zachycením a inaktivací viru (5). V průběhu chřipkového onemocnění je u CF pacientů pozorován nárůst plicních exacerbací až o 2,1 % (6). Při spirometrickém měření bývá obvykle prokázáno snížení výdechového objemu za 1 sekundu (FEV1) (1). Pacienti s CF mají neporušenou protilátkovou odpověď na chřipkovou virovou infekci jako zdraví jedinci (7).

Každoročně vydává Národní imunizační komise (poradní orgán ministra zdravotnictví) doporučení k očkování proti chřipce a tato doporučení bychom měli respektovat. Většina české populace nepovinné očkování ignoruje. Pokud jde o chřipku, v proočkovanosti se řadíme až na chvost žebříčku evropských států. Proočkovanost celé české populace se pohybuje kolem 6 %, u starších lidí 65+ je 16,6 %, kdy medián populace u evropských států je 45 %. Nejvyšší hodnoty jsou dlouhodobě ve Velké Británii a Nizozemí, ve kterých je proočkovanost až 70 % (údaje OECD z roku 2017) (8).

J. Ryan a kolektiv se zaměřil na vliv proočkovanosti proti chřipce na zdravotní systém. Studie zjistila, že pokud se o 10 % zvýší vakcinace ve dvaceti pěti zemích Evropské unie, dojde následně ke snížení rozvoje onemocnění minimálně o milion případů, zároveň dojde k poklesu návštěv u praktického lékaře o více než 300 000, počet hospitalizací se sníží o více než 120 000 a množství úmrtí klesne o více než 10 000 (9). V USA dle Centra pro kontrolu a prevenci nemoci (CDC) a Národního ústavu pro infekční nemoci (NFID) byla proočkovanost dětí ve věku od 6 měsíců do 17 let vysoká, ale v posledních dvou letech poklesla z cílové hodnoty 80 % o jedno procento na 58 % (10). V ČR jsou děti s CF očkovány podle jednotného očkovacího programu stejně jako zdravé děti. Očkování proti chřipce je dětem s CF doporučováno, ale neexistuje žádný závazný metodický pokyn, jak toto očkování provádět (11).

Typickou pro CF je chronická infekce (kolonizace) *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Příčina, proč je chronická infekce PA u pacientů s CF tak rozšířená, je stále nejasná, nacházíme ji však až u 80 % pacientů s CF. V dětství dominuje infekce *Staphylococcus aureus* a *Haemophilus influenzae*, se zvyšujícím se věkem se prevalence PA zvyšuje a stává se dominujícím patogenem. Několik studií poukazuje na vztah mezi virovými respiračními infekcemi (zejména RS virem) a vznikem akutní exacerbace PA. 66 % primozáchytů nové kolonizace PA u pacientů s CF probíhá v zimních měsících (největší incidence byla v říjnu a v listopadu), kdy je zároveň sezóna virových respiračních infekcí. Vzhledem ke snadnému přenosu mezi pacienty se doporučuje striktní separace nemocných s CF (12). U dětí s nezávažným průběhem chřipkové infekce je vhodné zvažovat ambulantní postup sledování s možnou terapií antivirokem. V případech dechové tísně a při výrazném zhoršení stavu je doporučována hospitalizace na JIRP s nutnou separací od ostatních pacientů pro častou kolonizaci.

Oseltamivir je antivirotikum, které funguje jako inhibitor neuraminidázy, která znemožňuje tvorbu a uvolňování nově vznikajících virů z infikovaných buněk. Oseltamivir zkracuje chřipkové příznaky zejména u kojenců a batolat a snižuje riziko infekce dolních dýchacích cest a riziko hospitalizace, avšak zvyšuje výskyt nežádoucích účinků (nauzea, zvracení) (13). V říjnu 2018 Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (FDA)

schválil baloxavir marboxil (Xofluza, Roche) jako léčivo na akutně probíhající chřipkové příznaky probíhající méně než 48 h u dětí starších 12 let. Baloxavir inhibuje cap-dependentní endonukleázu, enzym důležitý pro transkripci a replikaci viru chřipky. Lék Xofluza se užívá jen v jednorázové dávce, zatímco dosavadní antivirotika pacienti medikují dvakrát denně po dobu pěti dnů. Je důležité si uvědomit, že léky proti chřipce nejsou náhradou za každoroční očkování. Očkování je primárním prostředkem prevence a kontroly výskytu chřipkových onemocnění (14).

Ne všechna onemocnění v období chřipkové sezóny, která jsou charakterizována kašlem, bolestí v krku, rýmou či lehce zvýšenou teplotou, označujeme za chřipku. V České republice a celosvětově byly proto zavedeny termíny ILI (Influenza Like Illness, pro pro chřipku podobné onemocnění) a ARI (akutní respirační infekce). Toto rozdělení nám pomáhá odlišit pouhé nemoci „z nachlazení“ od závažnějších forem. ILI je definováno jako přítomnost febrilií, které jsou asociovány spolu s kašlem, bolestí v krku nebo svalů. Jestliže nemocný neudává tyto typické symptomy, je jeho onemocnění řazeno jako ARI (15). Graf 1 znázorňuje souvislost výskytu ILI s výskytem skutečné chřipky (15). O ILI se hovoří, pokud se vyskytuje v období tzv. chřipkové infekce, která obvykle začíná v listopadu a končí v únoru. Mezi viry, které jsou příčinou ILI, řadíme: viry influenzy a parainfluenty, RS virus, adenovirus, rinovirus, coronavirus a metapneumovirus (16). Když dítě v tomto období onemocní respiračním

virovým infektem, lze s velkou jistotou předpokládat, že onemocnělo chřipkou, která bývá pozitivní až u 80 % vyšetřených dětí. Přesnost a rychlost při diagnostice chřipky (zejména na základě klinických příznaků a epidemiologické situace v rodině nebo škole apod.) má důležitý význam pro zahájení léčby, kdy včasná diagnostika chřipky může snižovat často ukvapenou a nesprávnou léčbu antibiotiky a umožnit zahájení včasné virostatické léčby (17). V dnešní době existují i rychlé a vcelku spolehlivé screeningové testy (Rapid Influenza Diagnostic Test, Roche), ale v ordinacích si zatím větší využití nenalezly. Jedná se immuno-chromatografický test, který prokazuje barevnou změnou kvalitativní detekci antigenu chřipky A/B již za 10–30 minut, tedy ještě během návštěvy pacienta u lékaře (17). V diferenciální diagnostice infekce chřipkovými viry A a B může výrazně pomoci. Vzhledem k tomu, že virus chřipky se šíří kapénkovou infekcí, mohou být rodinní příslušníci častým zdrojem nákazy dítěte (a obráceně). Proto je zároveň doporučena imunizace i rodinným příslušníkům. V mnoha populačních studiích, které se zabývaly zvýšením proočkovanosti obyvatelstva včetně dětí, bylo prokázáno, že role lékaře je stejně nezastupitelná a důležitá jako veřejné populační reklamní kampaně. Především však lékař má zásadní vliv na tom, aby rodičům fundovaně vysvětlil význam očkování proti chřipce a aby váhavé rodiče, často mylně informované z různých zdrojů, uměli „získat“ pro účinnou prevenci tohoto někdy velmi nebezpečného onemocnění (6).

Stojí za zapamatování

- Očkování proti chřipce je doporučováno dětem od 6 měsíců věku, mladším školním dětem, lidem starším 65 let, zdravotníkům, těhotným ženám a zejména pacientům s chronickým onemocněním včetně pacientů s CF a jejich rodinným příslušníkům.
- Proočkovanost proti chřipce je však stále neuspokojivá, i přestože je každoroční očkování považováno za nejlepší prostředek ochrany před touto virovou infekcí.
- Vzhledem k častému osídlení chronickou bakteriální flórou je z epidemiologického hlediska vhodné mírné formy chřipkových onemocnění ošetřovat ambulantně.
- Lékaři hrají důležitou roli při šíření osvěty a rozumných argumentací pro očkování proti chřipce u dětí a dalších ohrožených (imunokompromitovaných) skupin.

Závěr

Očkování i přes všechny nežádoucí účinky je jednoznačně nejúčinnější prevencí ve skupině chronicky nemocných dětí. Je žádoucí, aby se i Česká republika v co nejkratší době přiblížila proočkovaností k evropskému průměru. I zdravotničtí pracovníci (lékaři, zdravotní sestry) by měli každoročně absolvovat toto očkování proti chřipce, které je v české populaci tak zoufale podceňováno a šířit osvětu, neboť existuje množství nepravdivých či nepřesných informací o této problematice.

LITERATURA

1. Somayaji R, Goss CH, Khan U, et al. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations attributable to respiratory syncytial virus and influenza: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2017; 64(12): 1760–1767.
2. Havlíčková M. Chřipka-preventabilní onemocnění. První linie 2012; 4(2): 14–15.
3. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008; 167(7): 775–785.
4. Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4(2): 77–87.
5. Galani IE, Andreaskos E. Neutrophils in viral infections: current concepts and caveats. *J Leukoc Biol* 2015; 98(4): 557–564.
6. Kam K, McConnell A. Influenza vaccination among house-

- hold contacts of children with cystic fibrosis and healthy children. *Paediatr Child Health* 2013; 18(9): e55–e58.
7. Patria MF, Tagliabue C, Longhi B, et al. Influenza vaccination in children at high risk of respiratory disease. *Ther Adv Vaccines* 2003; 1(1): 21–31.
8. Health care use - Influenza vaccination rates - OECD Data. OECD Data [online]. [cit. 30. 10. 2018]. Dostupné z: <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm>
9. Kadeřávková L. Češi se španělské chřipky nebojí. *Terapie* 2018; 9: 4–6.
10. Frellick M. Flu caused 80,000 deaths in US last year. *Medscape* 2018, Sept 27.
11. Kyncl J. Očkování proti chřipce. SZÚ [online]. [cit. 30. 10. 2018]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/ockovani-proti-chripce-2>
12. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TF. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2005; 4(2): 37–43.
13. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385(9979): 1729–1737.
14. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379(10): 913–923.
15. Lesná V, Beran J. Protichřipkové vakcíny. *Remedia* 2006; 16: 399–407.
16. Kelly H, Birch C. The causes and diagnosis of influenza-like illness. *Aust Fam Physician* 2004; 33(5): 305–309.
17. Chlápek R. Chřipka, novinky v diagnostice, léčbě a prevenci. *Med. pro Praxi* 2006; 1: 20–22.