

# DIFTÉRIA U NEOČKOVANÉHO DIEŤAŤA

**M. Pisarčíková, P. Fedor, J. Čurillová\***

**KPAIM LF UPJŠ a DFN Košice, DO FNŠP, Prešov\***

XIV. Vakcinologický kongres, 01.- 03.06.2023, Tatranská Lomnica



# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách / firemnom grante	0
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	0
Prednášajúci	Danone s.r.o.
Akcionár	0
Konzultant/odborný poradca	Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou
Ostatné príjmy (špecifikovať)	0

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.

Hospitalizácia DO FNsP Prešov: 8.12.2022 – 9.12.2022

RA: 0

OA: 4. fyz. grav., pôrod, spont., záhlavím, 3 380 g/50 cm, fyziol.žltáčka, ...  
vit. D užíval do roka, očkovaný podľa očkovacieho kalendára;

Prekonal - hospitalizácia 2 x:

3 mes.: Obštr. bronchitída *RSV+*, *Pertussis pozit.*, *Norovirus pozit.*

21 mes.: BPN, *Scabies*, *Pediculosis*, *Ascariasis*, Impetigo,  
*Helicobacter pylori pozit.*

# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.

Hospitalizácia DO FNsP Prešov: 8.12.2022 – 9.12.2022 (spolu 17 h)

TO:

príjem na DO: ťažká dehydratácia, stomatitída, resp. infek, somolencia

OBJ:

krvácavé prejavy zo slizníc (pery, epistaxa), pri výtere z R enterorágia, dehydratácia, nos masívne obturovaný, sťažené dýchanie, okolie rozškrabané, DÚ: afonický, hnilobný zápach z úst, pery krvácajú, **tonzily** prekrvené, bilat. masívne **hnisavé povlaky**, na krku hm. LU, exspírium dotláča, bazálne bilat. chrôpky AS 118/min., TT 36,8°C, hm. 8 200 g,

# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.

Hospitalizácia DO FNsP Prešov: 8.12.2022 – 9.12.2022 (spolu 17 h)

Vyšetrenia:

KO: Hb  $108 \times 10^9/l$ , Htk 35,10, Er  $4,58 \times 10^9/l$ , **Leu  $22,82 \times 10^9/l$ , TRC  $11 \times 10^9/l$** , Ne 69,7 %

KOAG. VYŠ: PT-R: 0,97, PT % 86,4, INR 1,07, **APTT 17,0, APTT-R 0,69**,  
Fbg 3,95 g/l

BIO: **CRP 159 mg/l, PCT 0,535, IL-6 168,0**, laktát 1,8, glykémia 6,7, urea **9,1**, kreatinín **68,8**, AST 1,39, ALT 0,48, Na 132,0, K 3,2, IgG 10,75, **CK-MB 20,97, NT-proBNP 2 111,0, cTnT 598,0, albumín 26,0**

ABR: pH 7,38, pCO<sub>2</sub> 5,87, pO<sub>2</sub> 7,31, sat. O<sub>2</sub> 90,10 %, HCO<sub>3</sub> 28,3

*Jednotky SI*

# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.

## **PRIEBEH – JIS, DO, PREŠOV:**

Korigovaná TRC-pénia (TRC koncentrát), hypoalbuminémia, hypokaliémia, podané ATB (CTX) i.v., tekutiny, kyslík


V klinickom obraze dominovali: febrility, krvácavé prejavy, dehydrácia, hnilobný zápach z úst, obturácia nosa, spavosť, známky centralizácie obehu (diuréza ↓ až 0, chladné akrá..)

Rozvoj poruchy vedomia, dominuje obštrukcia D.C., pri ↑ troponíne bez známk kardiálneho zlyhania...

**ad KPAIM DFN Košice**



# KPAIM 09.12. – 10.12.2022 (1)

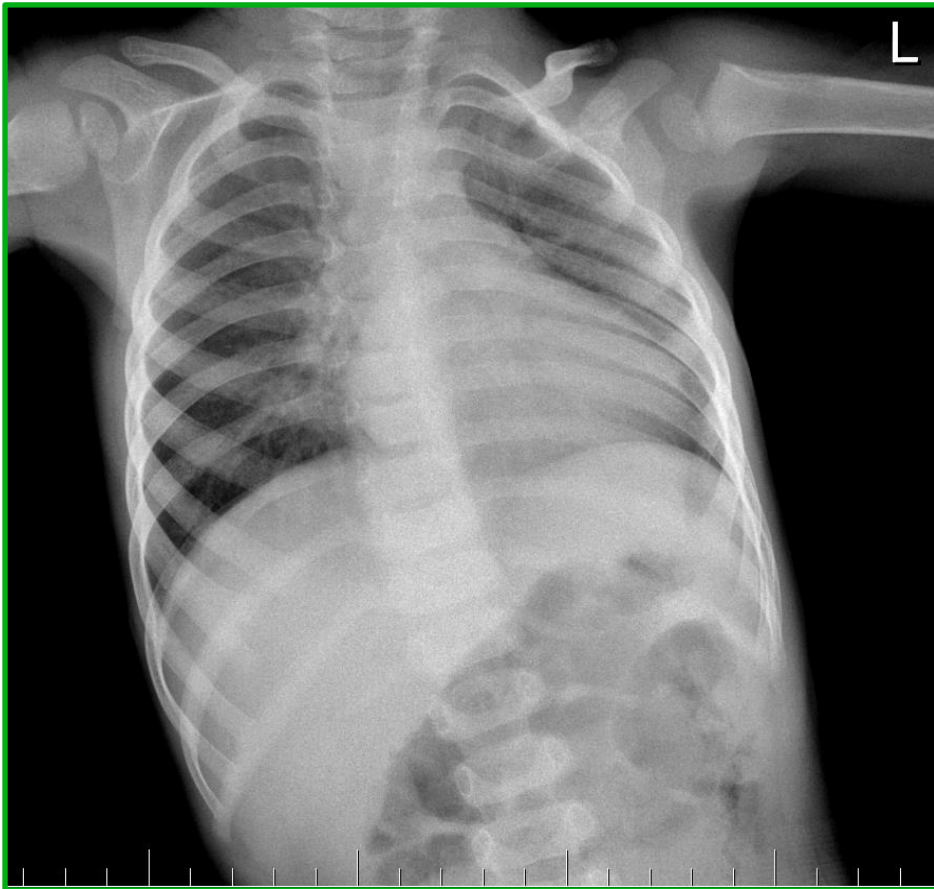
	údaje (D1 – D2)	
<b>klinika</b>	AS 145/min., PD 45/min., GCS 14 bb., TK 111/57 mmHg, CRT 2 s, TT 38,1°C, sat.O <sub>2</sub> 96 % pri O <sub>2</sub> 5 l/min., tachydyspnoe, inspir. (exsp.) stridor, DÚ: lepivé sekréty s čerstvou aj staršou krvou, nos: vyteká čerstvá krv, opuch krku, <i>kachexia</i> (8 kg), hrudník deformovaný - pectus carinatum	
<b>lab. parametre</b>	Leu 17,8...23,9 Ne 72,8 % Trc 44...27	CRP 134...168 laktát 1,4...20
	aPTT 20,9...21,2 R 0,8...0,82 PT 82,3...43 %, INR 1,08...1,63, D-dimér 1,06	urea 11...14, kreatinín 59...63, albumín 27,7 AST 1,6 ALT 0,4 K 2.3...6,7
	pH 7,4...7,16	Hs cTnT 755, NTproBNP 4421 LD 12,9 CK-MB 34,4
<b>ORL</b>	1. endoskopia: sliznica nosa edematózna, s prímiesou čerstvej krvi...výrazný edém epiglotis,..hlasivky nevidieť – Z: akútny zápal hranovej príchlopky (epiglotitída), povlaková angína	
	ECHOKG: kardiálna dekompenzácia, EF 53 %, možná intersticiálna myokarditída, EKG: levogram, sin. rytmus, známky hypertrofie ĽK, depresia ST vo V5-V6, vlna P sa nedá identifikovať (vyšetrenie cca 90 min. po prijatí)	

# KPAIM 09.12. – 10.12.2022 (2)

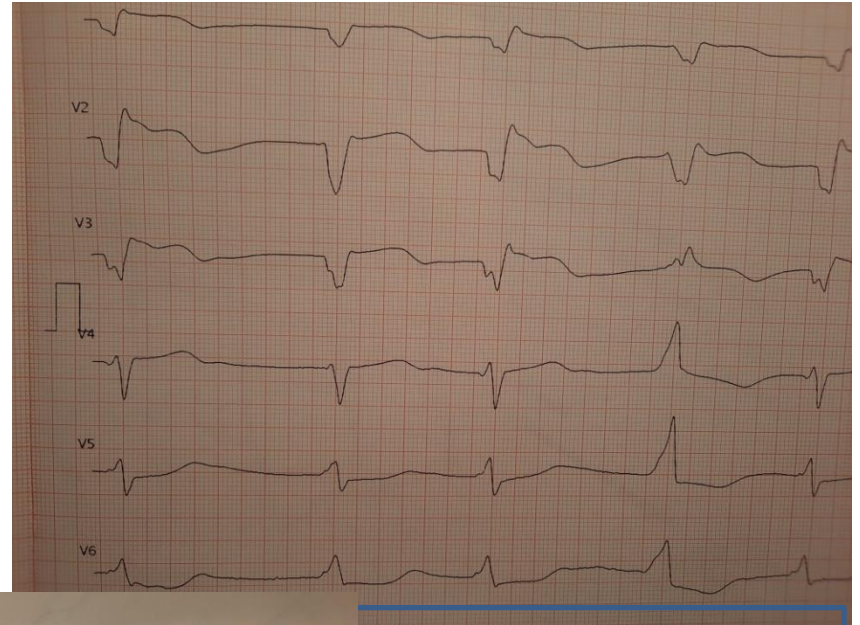
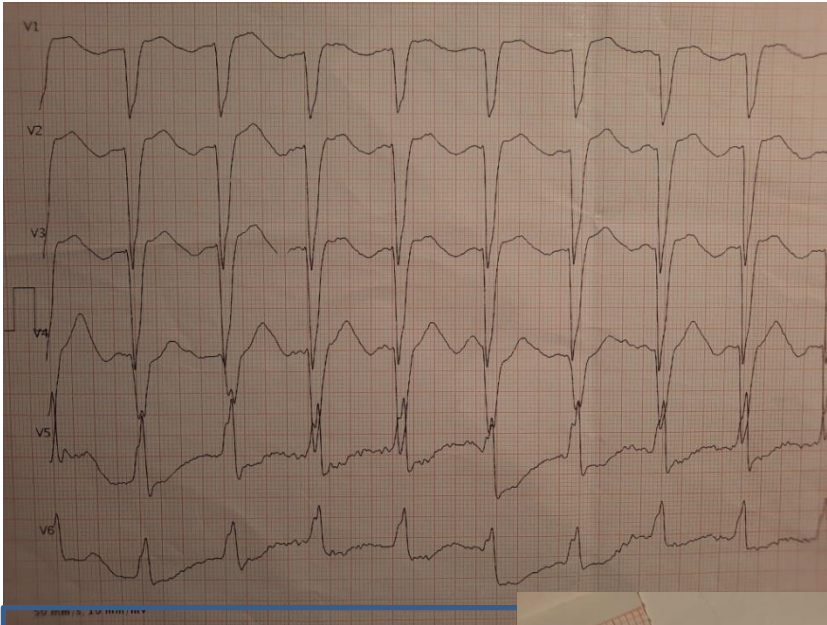
	priebeh (D1 – D2)
(úvodná) liečba	ATB: genta + amox/klavulanát, dexamed, hemostyptiká, EM, NOR, PPI (omeprazol), kyslík, inhalácia adrenalínu, progresia resp. insuficiencie → intubácia, UPV → dexdor
ORL	2. rinoskopia: akt. bez čerstvého krvácania, založená predná tamponáda; orálne: bez známk zatekania krvi
priebeh	oligúria / anúria; po cca 17 h bradykardia, hypotenzia, KES, poruchy rytmu a cirkulačná instabilita; VF - defibrilácia, amiodaron, ...adrenalín, levosimendan, terlipresín... opakovane resuscitácia, <b>exitus 23 hodín po prijatí</b>
diagnózy	Akútna respiračná insuficiencia, Akútny zápal hrtanovej príchlopy, Zlyhanie srdca, Akútne zlyhanie obličiek,
mikrobiológia	PCR Covid - CT 32; HK: sterilné, BAL: sterilné, R: <i>E.coli</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , T: <i>α-hem. streptokoky</i> , <i>Neisseria sp. nepat.</i> , <b>N: <i>Corynebacterium diphtheriae</i></b>



# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.

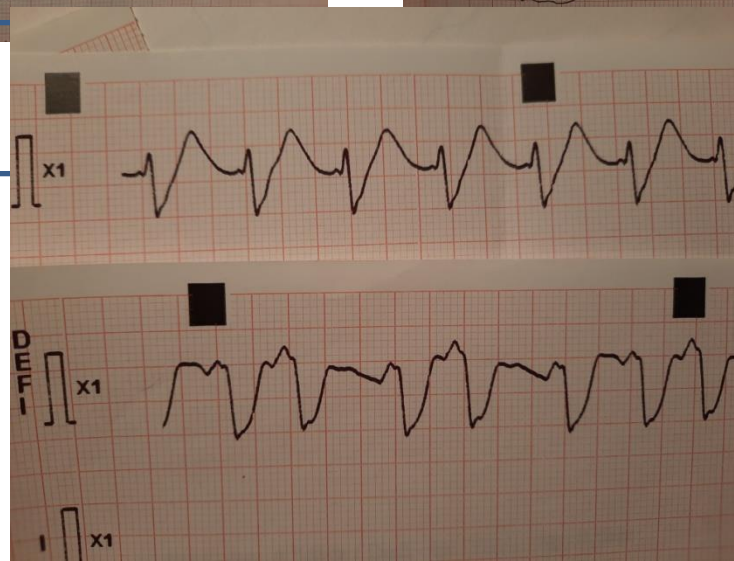


# KAZUISTIKA – Roman, 2 r.



09.12.2022 o 13:03 h

10.12.2022 o 06:38 h



# POTVRDENIE INFEKCIE

REGIONÁLNE  
ZDRAVOTNÍCKE  
Ipeľská č.1

Odbor lekárskej mikrobiológie  
Národné referenčné centrum pre diftériu  
Akreditované medicínske laboratórium

Adresa: Senný trh č.4, 040 01 Košice tel.č.: 055 / 62 215 07 e-mail: lengyelova@ruvzke.sk

## PROTOKOL O VYŠETRENÍ č. 1343

Meno, rodné číslo a adresa pacienta	[redacted]
Číslo vzorky / rok	1542 / 2022
Druh a názov vzorky	Krvné sérum
Žiadané vyšetrenie	Antidifiterické protilátky
Meno a adresa odoberajúceho lekára	MUDr. Anetta Némethová, Detská fakultná nemocnica Košice, KPAIM, Tr. SNP č.1, 040 11 Košice
Meno a adresa odosielajúceho lekára	MUDr. Eva Sinajová, Oddelenie klinickej mikrobiológie - Medirex a.s., CL VS – Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
Dátum odberu vzorky	10.12.2022
Dátum doručenia vzorky	13.12.2022
Dátum vyhotovenia protokolu o vyšetrení	20.12.2022

## VÝSLEDOK VYŠETRENIA

Ukazovateľ	Metóda		Neistota	Výsledok	Referenčné hodnoty
	Princíp	Označenie			
Antidifiterické protilátky	Neutralizačný test na bunkových kultúrach	VP č.2	24%	<0,00032 IU/ml	<0,01 IU/ml : VH 01-0,09 IU/ml : MOH ≥0,1 IU/ml : POH

Interpretácia výsledku: Vnímavá hladina

Poznámky/komentáre: Bez komentára

Adresa: Senný trh č.4, 040 01 Košice tel.č.: 055 / 62 215 07 e-mail: lengyelova@ruvzke.sk

## PROTOKOL O VYŠETRENÍ č. 1342

Meno, rodné číslo a adresa pacienta	[redacted]
Číslo vzorky / rok	1541 / 2022
Druh a názov vzorky	Kmeň z výteru z nosa (laboratórne číslo: 0G097356, 0KERE79894)
Žiadané vyšetrenie	Identifikácia kmeňa a stanovenie toxicity
Meno a adresa odoberajúceho lekára	MUDr. Anetta Némethová, Detská fakultná nemocnica Košice, KPAIM, Tr. SNP č.1, 040 11 Košice
Meno a adresa odosielajúceho lekára	MUDr. Eva Sinajová, Oddelenie klinickej mikrobiológie - Medirex a.s., CL VS – Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
Dátum odberu vzorky	10.12.2022
Dátum doručenia vzorky	13.12.2022
Dátum vyhotovenia protokolu o vyšetrení	20.12.2022

## VÝSLEDOK VYŠETRENIA

Ukazovateľ	Metóda		Výsledok
	Princíp	Označenie	
Koryneformné baktérie	kultivačne	VP č.1A	Corynebacterium diphtheriae biotyp gravis
Test produkcie toxínu	na BK	VP č.1A	pozitívny
Stanovenie prítomnosti toxigénu	PCR	VP č.1N	pozitívny

Popis výsledku:

Identifikovaný kmeň: Corynebacterium diphtheriae biotyp gravis - toxický

Výsledok 12.12.2022 N: *Corynebacterium diphtheriae*, kmeň zaslaný do NRC pre diftériu na určenie toxicity kmeňa

Protokol o vyšetrení schválil: MUDr. Viera Lengyelová  
vedúca OLM

Protokol o vyšetrení schválil: MUDr. Viera Lengyelová  
vedúca OLM

Výsledky vyšetrení sa vzťahujú len na predmet vyšetrenia.  
Bez písomného súhlasu laboratória sa môže protokol o vyšetrení konfirmovať.



# PITEVNÝ PROTOKOL

## I. Príčina smrti:

a/1 Multiorgánové zlyhanie pri sepe

Komplikácia základnej choroby:

b/2 Sepsa (klinický údaj); Splývajúca hnisavá pneumónia dolných lalokov obidvoch pľúc; **Akútna intersticiálna myokarditída**; Dilatácia komôr srdca; Akútna tubulárna nekróza obličiek; Šokové zmeny pľúc a pečene; Akútne exacerbovaná chronická enterokolitída

## Základná choroba:

c/3 **Akútna fibropurulentná faryngitída, laryngitída a epiglotitída s tvorbou pablán** (kultivačne Synlab: ***Corynebacterium diphtheriae***, *Streptococcus mitis*)

III. Ostatný nález: ...Opuch mozgu ťažkého stupňa....Nízka výška a hmotnosť vzhľadom na svoj vek (< 3. percentil)

(so súhlasom ÚDZS SLaPA Košice)

# DIFTÉRIA (ZÁŠKRT)



- pôvodca: *Corynebacterium diphtheriae*; toxín: lokálne / systémové prejavy
- prenos z človeka na človeka, kvapôčková nákaza, resp. z kožných lézií
- inkubačná doba: cca 2 – 5 dní (max. 10 dní)
- prvé príznaky: ↑ teplota (zvyčajne nízka) plus:
- **Respiračná diftéria:**
  - ORL oblasť (sivé, pevne adherujúce pseudomembrány)
  - dysfágia a cervikálna adenitída → masívny opuch krku
  - obštrukcia D.C., sufokácia
- **Generalizované prejavy toxínu:**
  - kardiálna dysfunkcia (tachykardia, arytmie), myokarditída, k. šok (3-7 d)
  - Neuropatia (2-8 tý) problémy s hltaním, zrakom, dýchaním, chôdzou
- **Dif. dg.:** epiglotitída, faryngitída, stomatitída Vincentova angína, infekčná mononukleóza, ...

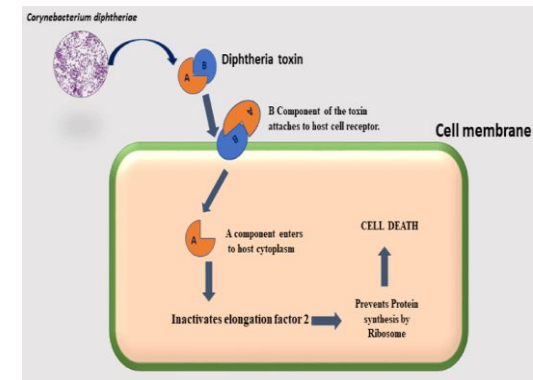


# DIFTÉRIA (ZÁŠKRT)



- **Diagnóza:**
  - dôkaz = kultivácia *C. diphtheriae* z výterov H
  - dôkaz toxínu (PCR detekcia génu pre difterický toxín – toxgén)
- **Liečba:**
  - izolácia pacienta a štandardné režimové opatrenia
  - podanie **difterického antitoxínu** (čo najskôr, nečakať na bakteriologický dôkaz), dostupnosť ???
  - ATB (14 dní):
    - azitromycín (10 - 12 mg/kg p.o., max. 500 mg/1 x d, alebo
    - erytromycín: < 40 kg: 10-15 mg/kg (max. 500 mg) 4 x d, > 40 kg: 4 x 500 mg p.o. alebo
    - penicilín V: < 40 kg: 10-15 mg/kg (max. 500 mg) 4 x d; > 40 kg: 4 x 500 mg p.o.
  - intubácia / tracheostómia
  - liečba šoku....
- **Prevenia: rutinná vakcinácia (difterický toxoid)**

# KARDIÁLNE KOMPLIKÁCIE PRI DIFTÉRII



- Myokarditída - potenciálne fatálna 60 – 70 % (vznik 6.- 8. deň – 25 d.)
- Výskyt: incidencia rôzna (19 – 68 %)
- EKG: sínusová tachyarytmia, bradyarytmia, kompletne srdcové blokády (PTR), mnohopočetné atriálne ektópie, inverzia T vlny, depresia ST segmentu,
- Laboratórne: ↑ CK-MB (*vysoká špecificita*), myoglobulín, troponín (*vysoká senzitivita*)
- Klinicky: asymptomatickí (EKG zmeny) / symptomatickí (srdcové zlyhanie)

Sharma N.Ch., Efstratiou A. et al.: Diphtheria. Nature Reviews, 2019, 5, 81, s. 1-16. [www.nature.com/nrdp](http://www.nature.com/nrdp)

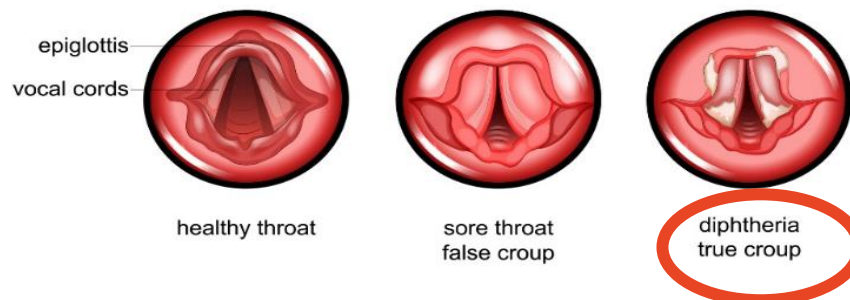
Samdani S., Jain A., Meena V., Meena CD.: Cardiac complications in diphtheria and predictors of outcome. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.032>

Singh S., Gupta N., Saple P.: Diphtheric myocarditis: A case series and review of literatura. J Family Med Prim Care 2020, 9, 11, 5769-71

# NÁSTRAHY, ÚSKALIA A RIZIKÁ

- Zdrojom nákazy môže byť asymptomatický nosič, alebo kožná forma (lézie)
- Krupom sa bežne označujú zápalové choroby HDC (subglotická laryngitída) – ale je to **pseudokrup**
- Imunizácia nevedie k prevencii nosičstva / infekcie toxigénnymi kmeňmi *C. diphtheriae*, ale znižuje sa závažnosť postihnutia, systémové prejavy a šírenie infekcie
- **Nedostupnosť difterického antitoxínu v SR / EU !** (nutnosť podania už pri podozrení na infekciu)
- Liečba kontaktov (bez ohľadu na imunizáciu): erytromycín 7 - 10 dní !!!

TRUE AND FALSE CROUP





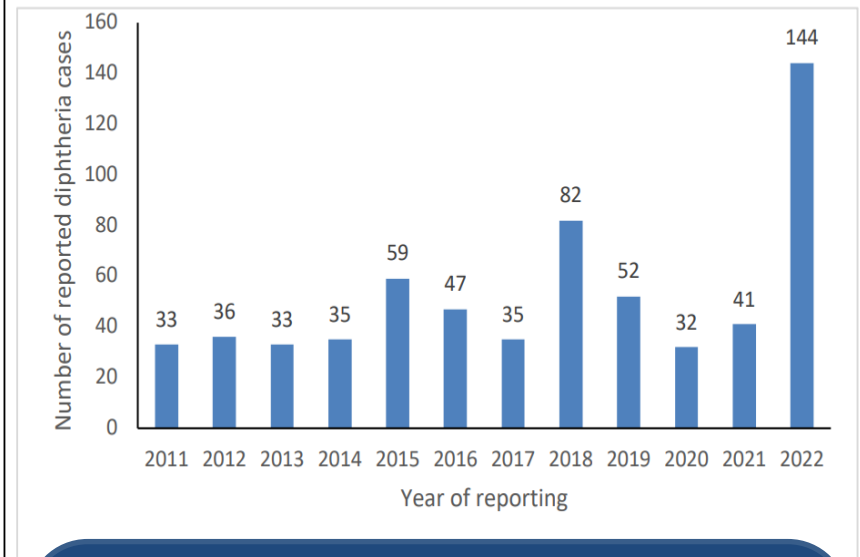
# ZÁVER - „zabudnutá diagnóza“ ?

- zavádzajúca anamnéza (údaj o očkovaní)
- raritný výskyt v SR v čase regulárneho očkovania (r. 2022 – 5 prípadov)
- nedostupnosť difterického antitoxínu v SR pri nutnosti podania už pri podozrení na infekciu
- všetky dojčatá by mali byť očkované v prvých mesiacoch života (klinický efekt 97 %)
- Vaccination coverage imbalance among European and low income nations Due to the Covid19 lockdown, the vaccination coverage for all vaccine preventable diseases had seen a dip worldwide, especially in countries like Afghanistan, which has been war torn for several decades (GLOBAL BIOSECURITY, 14. jún 2022)
- zvýšená migrácia z krajín s výskytom záškrtu

### Watching brief

<b>Title</b>	Increase in cases of Diphtheria in Europe particularly among asylum-seekers
<b>Authors</b>	Dr Akilan Ramani Dhanasekran, Dr Ashok Periasamy, Dr Karthikeyan Balakrishnan and Dr Kulasekar Chandran
<b>Date of first report of the outbreak</b>	14 June 2022
<b>Disease or outbreak</b>	Diphtheria
<b>Origin (country, city, region)</b>	Austria, Europe
<b>Suspected Source (specify food source, zoonotic or human origin or other)</b>	Human to human transmission
<b>Date of outbreak beginning</b>	1 June 2022
<b>Date outbreak declared over</b>	26 September 2022
<b>Affected countries &amp; regions</b>	Seven European nations - Austria, Germany, Norway, Belgium, France, Switzerland, United Kingdom
<b>Number of cases (specify at what date if ongoing)</b>	Of the 144 cases, 97 were classified as clinically compatible, 44 were laboratory confirmed as toxigenic diphtheria cases and three were suspected cases all between June and September 2022(1) .

**Figure 1.** Distribution of reported Diphtheria cases by year in the Europe region, 2011-2022 (1)



World Health Organization. Regional Office for Europe. Vaccine preventable disease update: reported diphtheria cases in the WHO European Region, 2022: 10 October 2022 [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022 [cited 2022 Nov 7]. Report No.: WHO/EURO:2022-6208-45973-66406. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363417>

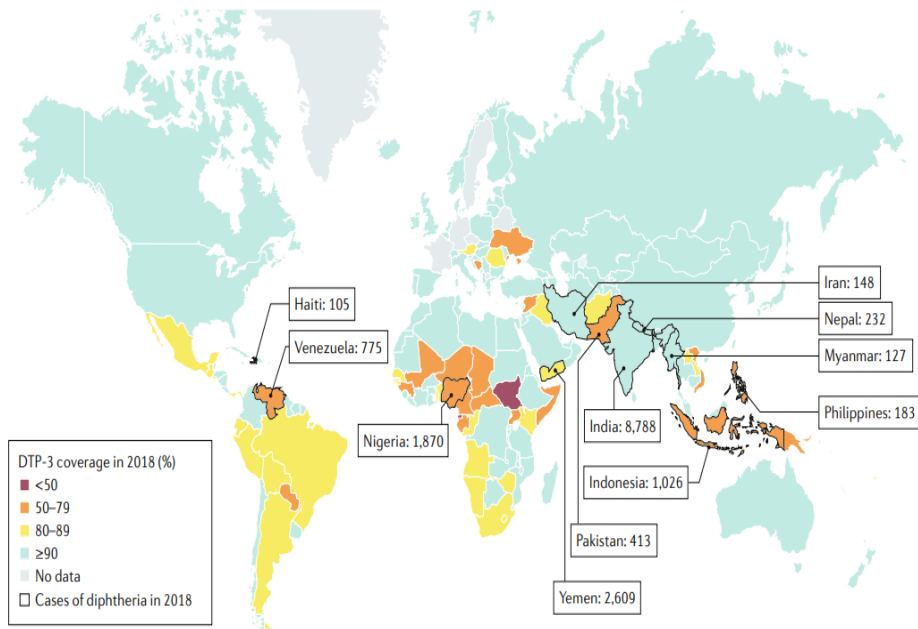


Fig. 2 | **Global DTP vaccine coverage and number of cases of diphtheria.** The map shows the coverage of the third dose of the vaccine for diphtheria, tetanus and pertussis (DTP-3) in 2018. The number of cases of diphtheria reported in the same year is shown for countries with >100 reported cases. DTP, diphtheria, tetanus and pertussis. Data from WHO Reported estimates of DTP-3 coverage and Diphtheria reported cases.

