

KAZUISTIKA

Sepsis s meningitidou způsobená *Haemophilus influenzae* typu b u řádně očkované dívky

Sepsis with meningitis caused by Haemophilus influenzae type b in a properly vaccinated girl

Vojtěch Krška¹, Jan Hříděl¹, Irena Starová¹, Iva Šípová²

¹Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

²Oddělení nemocniční hygieny a epidemiologie, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Kazuistika sepsána se souhlasem rodičů pacientky.

Zvláštní poděkování patří Mgr. Ludmile Novákové z NRL pro hemofilové nákazy za opakované konzultace a poskytnutí dat.

SOUHRN

Krška V, Hříděl J, Starová I, Šípová I. Sepsis s meningitidou způsobená *Haemophilus influenzae* typu b u řádně očkované dívky

Zavedení očkování konjugovanými vakcínami proti *Haemophilus influenzae* typu b vedlo k dramatickému snížení incidence hemofilových nákaz. V České republice bylo toto očkování plošně zahájeno v roce 2001 s několika menšími úpravami v roce 2007 a 2018. Vzhledem k přírodnímu výběru postupně převážily non-b sérotypy jako původci onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae*. Nicméně infekce způsobené *Haemophilus influenzae* typu b zcela nevymizely a občas se bohužel vyskytnou i u plně očkovaných jedinců, jak dokazuje naše kazuistika.

Klíčová slova: *Haemophilus influenzae* typu b, sepsis, meningitida, selhání vakcinace

SUMMARY

Krška V, Hříděl J, Starová I, Šípová I. Sepsis with meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b in a properly vaccinated girl

Introduction of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines dramatically decreased incidence of infections caused by *H. influenzae*. Routine vaccination in the Czech republic was introduced in 2001, with few minor adjustments in 2007 and 2018. Due to natural selection, the majority of cases is now caused by non-b serotypes. However *Haemophilus influenzae* type b infections did not disappear and there are unfortunately some cases also in fully vaccinated persons as shown in our case report.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b, sepsis, meningitis, vaccination failure

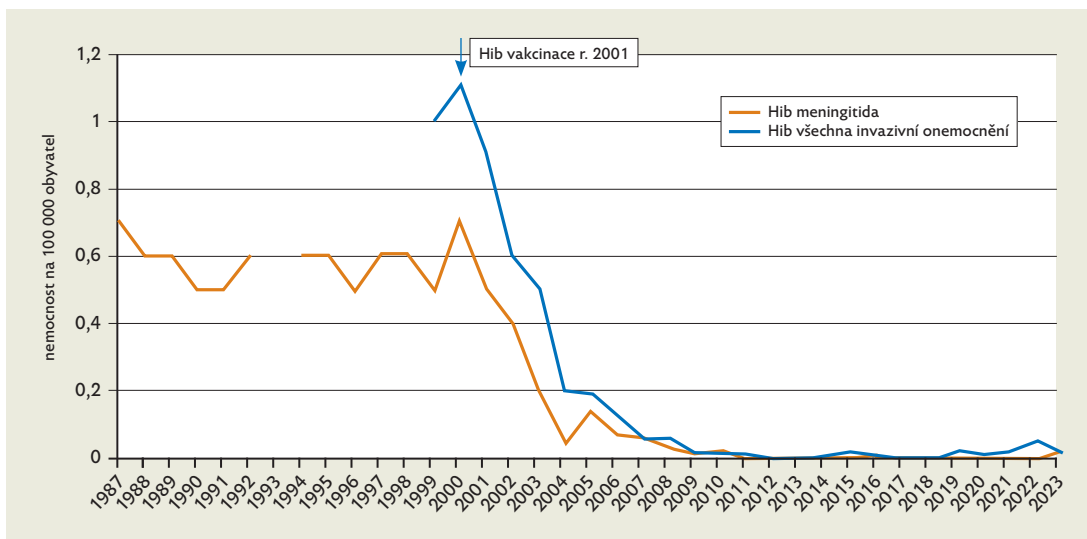
Korespondující autor:

MUDr. Vojtěch Krška
Dětské oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
krska.vojtech@nemcb.cz

Haemophilus influenzae je gramnegativní, fakultativně anaerobní, nepohyblivý, nesporulující, pleomorfní kokobacil. Jde o čistě lidského patogena, který se vyskytuje jako součást běžného mikrobiomu u 20–80 % zdravých lidí.⁽¹⁾ K infekci dochází kapénkovou cestou a způsobuje zejména respirační infekce (epiglottitida, otitida, sinusitida, pneumonie), ale i další závažné infekce (meningitida, sepsis, orbitocelulitida, artritida) s vrcholy výskytu u malých dětí do 5 let a seniorů nad 65 let věku.^(2–4)

V roce 2000 před zavedením povinného očkování bylo v České republice (ČR) hlášeno 100 invazivních hemofilových onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae*

typu b (Hib) za rok.⁽⁵⁾ V červenci 2001 došlo k zahájení rutinního povinného očkování konjugovanou hemofilovou vakcínou ve schématu 3 + 1, zpočátku tetraivalentní (kombinovaná vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (celobuněčná) a *Haemophilus influenzae* typu b) a od roku 2007 hexavalentní (kombinovaná vakcína proti difterii, tetanu, pertusi (acelulární), hepatitidě B, poliomyelitidě a *Haemophilus influenzae* typu b). V důsledku očkování došlo k významnému poklesu hemofilových infekcí v populaci a zejména samozřejmě *Haemophilus influenzae* typu b (obr. 1).⁽⁴⁾ V roce 2022 bylo hlášeno pouze 5 případů závažného onemocnění způsobeného tímto sérotypem z celkového počtu 41 invazivních



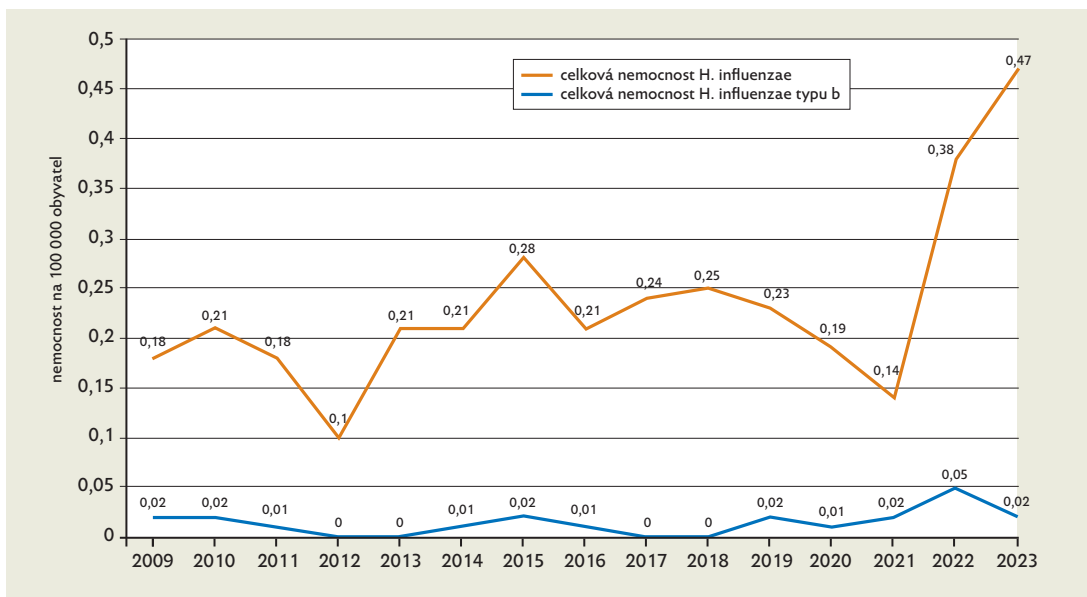
Obr. 1: Invazivní onemocnění *H. influenzae b* v ČR v letech 1987–2023. 1987–1992 Krajská roční hlášení, 1994–1998 EPIDAT, od 1999 surveillance data

hemofilových onemocnění, v roce 2023 jen 2 případy z celkových 51).^(3,4) Přírodním výběrem ovšem dochází k nárůstu výskytu ostatních sérotypů hemofilů označovaných jako non-b, kam patří sérotypy a, c, d, e, f a neopouzdřené kmeny NT – netypovatelné. V průběhu let 2009–2023 převažoval typ NT (230 případů z celkových 365, tj. 63 %), typ b byl dourčen pouze v 21 případech z celkových 365, tj. u 6 % případů. Zbytek připadá na ostatní opouzdřené či nedourčené typy.⁽⁴⁾ Od začátku roku 2018 došlo ke změně očkovacího schématu na 2 + 1. Tato změna neměla zprvu žádný zásadní vliv na výskyt invazivních hemofilových onemocnění v ČR,^(3,4) ale v posledních dvou letech byl zaznamenán nárůst (obr. 2).⁽⁴⁾ Nicméně vzhledem k míře incidence v ČR (10–51 případů za rok) může jít o chybu malých čísel. Dále je nutno konstatovat, že nárůst je způsoben především non-b typy hemofilů. U typu b je nárůst jen malý a proočkovanost dětské populace

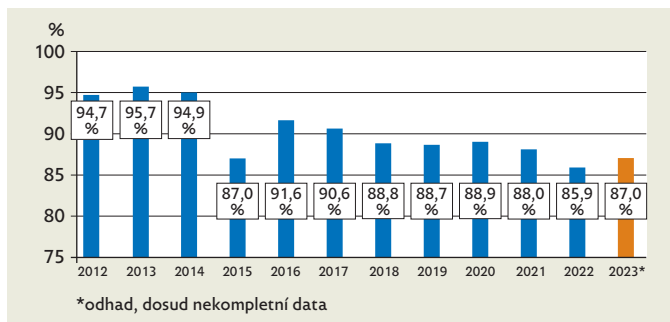
v ČR je zatím stále vysoká. V 1. roce života je alespoň jednou dávkou hexavakcíny očkováno 97 % dětí, i když stále častějším jevem je odkládání zahájení očkování ze strany rodičů a základní schéma dokončí v 1. roce života jen 87 % dětí. V tomto ohledu došlo za posledních 10 let k poklesu proočkovanosti skoro o 8 % (obr. 3),⁽⁶⁾ což může i samo o sobě vést k nárůstu výskytu infekcí způsobených *Haemophilus influenzae* typu b.

VLASTNÍ KAZUISTIKA

Naší pacientkou byla 4,5letá dívka s negativní rodinnou anamnézou stran vážných infekcí. Byla donošená, eutrofičká, bez poruchy poporodní adaptace. V kojeneckém a batolecím věku prodělala pouze opakovaně akutní laryngitidu



Obr. 2: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – celková nemocnost *H. influenzae* + celková nemocnost *H. influenzae* typu b v ČR v letech 2009–2023 (surveillance data)



Obr. 3: Podíl pojištěnců narozených v daném roce a očkováných třemi dávkami hexavakcín

nevýžadující hospitalizaci, jinak byla zdráva. Očkována byla řádně dle kalendáře hexavakcínou (Hexacima) ve schématu 2 + 1, bez nepovinných očkování. Neměla žádné alergické projevy a neužívala žádné léky. Chodila do mateřské školy, kde byly tou dobou hlášeny případy pertuse, jinak bez zvláštní nemoci.

Stonat začala v pátek ve školce, kdy jen lehce pokašlávala, odpoledne se rodičům nezdálo být ve své kůži, ale nic jiného pozoruhodného nezaznamenali. Během sobotního dopoledne začaly horečky přes 39 °C a zimnice, bolela ji hlava a začala zvracet. Rodiče zahájili antipyretickou léčbu s celkem dobrým efektem, večer stav zlepšen a šla spát. Ráno se vzbudila v podobném stavu jako večer, ale znovu usnula a probudila se v časném dopoledni apatická. Následně přijeli na Lékařskou službu první pomoci, kde klinicky septický stav s alterací celkového stavu a ihned přijata na naší JJRP. Při příjmu udává bolesti hlavičky, jiné potíže neguje. Kliniky afebrilní, horní meningy dotáhne, ale jsou trochu tužší, dolní zcela volné. V krevních odběrech hraniční hypoglykemie 3,1 mmol/l, výrazná elevace zánětlivých parametrů a těžká koagulopatie. V krevním obrazu 21,4 G/l leukocytů, 59 G/l trombocytů a v mikroskopickém diferenciatu 43 % tyčů. CRP 202,4 mg/l, prokalcitonin 148,6 µg/l a IL-6 nad 5500 ng/l. V koagulaci Quick 41 %, APTT 60,1 s, fibrinogen 5,9 g/l, D-dimery 18,180 mg/l. Ihned zahájena empirická léčba kortikosteroidy a cefotaximem, korekce koagulopatie opakovanými transfuzemi mražené plazmy. Kliniky kolísavý stav vědomí, vzhledem k hraniční hypoglykemii podávána opakovaně glukóza s velmi dobrým efektem. Pátráno po zdroji sepse. UZ břicha u lůžka se splenomegalií, jinak bez patologie. Rentgen srdce a plic se zhrubělou kresbou bilaterálně, bez jasné infiltrace. ORL vyšetření s nálezem akutní mediotitidy vpravo, provedena paracentéza, bez hnisavé sekrece. Oční vyšetření bez patologie, bez známek městnání. CT mozku a vedlejších dutin nosních s obliterací levého maxilárního sinu a obou sfenoidálních sinů, částečně i zastření ethmoidů oboustranně, obliterace středoušní dutiny a antra mastoidu oboustranně, částečná obliterace mastoidálních sklípků oboustranně, více vlevo. V lumbální punkci nález purulentní meningitidy (Pandy 3, celková bílkovina 1982 mg/l, elementy 35328/3 µl, z toho 71 % polymorfonukleárů při 440/3 µl erytrocytů, laktát 8,1 mmol/l, glukóza 2,8 mmol/l). Z mikrobiologie následně hlášena

pozitivita hemokultury na *Haemophilus influenzae* typu b. Likvor již kulturačně negativní, jelikož ATB terapie byla zahájena před provedením lumbální punkce, ale PCR pozitivní *Haemophilus influenzae*. Ve stěru z nosohltanu na PCR pozitivita *Haemophilus influenzae* a RS viru. ATB změněna z cefotaximu na ceftriaxon. Klinicky normální topický neurologický nález a zprvu těžce abnormní EEG, které se postupně normalizovalo. 10. den hospitalizace krátké záchvaty levostranných končetin s levostrannou hemiparézou a dívka je opět spavější, stěžuje si na bolesti hlavičky. Akutně provedena MR mozku, která bez ložiskových změn mozku, jen lehce akcentované meningy, trvá obliterace mastoidálních sklípků a výrazná hyperplazie sliznice vedlejších dutin nosních. Kontrolní lumbální punkce se zlepšujícím se nálezem purulentní meningitidy. Do terapie pro křečové projevy přidán levetiracetam a později i valproát. Levostranná hemiparéza se postupně zlepšuje, jinak je bez větších potíží. Kontrolní MR mozku rovněž se zlepšením – bez patologie na mozku, mozkové obaly s ustupujícím edémem a došlo k provzdušnění vedlejších dutin nosních a mastoidálních sklípků. Postupně vysazeny kortikosteroidy a valproát, EEG s kolísavým lepším a horším nálezem.

51. den hospitalizace přeložena do Janských lázní k pokračování rehabilitační léčby. Na ambulantní kontrole 3 měsíce po infekci zlepšeno EEG, objektivně porucha koordinace, vadné držení těla, ale již bez lateralizace. Kontrolní MR mozku 5 měsíců po infekci pouze s akcentací perivaskulárních prostor, jinak bez patologie. Kontrolní EEG v širší normě, klinicky trvá vadné držení těla a mírná dyskoordinace pohybů, jinak upravena.

DISKUSE

Kmen *Haemophilus influenzae* z hemokultury byl odeslán do Národní referenční laboratoře (NRL) pro hemofilové nákazy a byl dourčen jako sérotyp b, biotyp I. Z krevního vzorku odebraného při přijetí ještě před podáním mražené plazmy byla vyšetřena hladina postvakcinačních protilátek proti hexavakcínou naočkováným nemocem. Zjištěna nedetekovatelně nízká hladina protilátek proti *Haemophilus influenzae* typu b a pertusi. Protilátky proti tetanu byly dostatečné, proti hepatitidě B dobré, protilátky proti poliomyelitidě a difterii nebyly vyšetřeny. Hladiny celkových protilátek byly vstupně v normě, komplementopatie nezjištěna, screening autoprotilátek i ASLO negativní. Vzhledem k dosud nízké a nezávažné nemoci se jeví imunodeficit jako málo pravděpodobná příčina. Navíc měsíc po infekci byl zaslán vzorek krve na vyšetření protilátek proti *Haemophilus influenzae* b do NRL pro hemofilové nákazy s nálezem hladiny protilátek 48 µg/ml (hladina nad 9 µg/ml je považována za protektivní). V době infekce tedy již byl organismus dívky schopen tvořit protilátky proti haemophilu v dostatečné míře. Co tedy bylo příčinou selhání vakcinace?

Očkování proběhlo řádně dle platného českého očkovacího kalendáře⁽⁷⁾ Hexacimou ve schématu 2 + 1, s dodržением minimálních rozestupů dle platného Souhrnu údajů o přípravku (SPC).⁽⁸⁾ Hladina postvakcinačních protilátek proti

hepatitidě B a tetanu byla dostatečná, protektivní, ale v případě *Haemophilus influenzae* a *pertuse* byla nedetekovatelná. Vzhledem k tomuto faktu se jeví vada hexavakcí jako velmi málo pravděpodobná.

Při přechodné dětské hypogammaglobulinemii není tvorba protektivních postvakcinačních protilátek většinou významněji narušena.⁽⁹⁾ I když některé studie ji jako možnou příčinu uvádějí.⁽¹⁰⁾ Nicméně proti této příčině a i jinému imunodeficitu svědčí minimální nemocnost v kojeneckém a batolecím období, normální hladiny imunoglobulinů při přijetí dívky na naše oddělení a dostatečná protilátková odpověď na minimálně několik složek hexavakcí.

Selhání vakcinace proti *Haemophilus influenzae* typu b se bohužel občas objevuje – např. dle prospektivní multicentrické studie u dětí 0–17 let v Portugalsku mezi lety 2010 až 2021 bylo zaznamenáno celkem 140 invazivních hemofilových onemocnění, z toho 41 bylo identifikováno jako *Haemophilus influenzae* typu b a z nich 26 případů bylo hodnoceno jako selhání vakcinace.⁽¹¹⁾

V České republice bylo v období let 2009 až 2023 u dětí i dospělých zaznamenáno celkem 365 případů invazivního hemofilového onemocnění, z toho 63 u dětí.⁽⁴⁾ Z celkového počtu tvoří *Haemophilus influenzae* typu b pouze 21 případů, z nichž šlo ale u 18 o selhání vakcinace. Celková smrtnost byla 16,4 %.⁽⁴⁾

Jako možné příčiny selhání vakcinace jsou uváděny zejména prematurita pod 37. gestační týden, Downův syndrom, děti v aktivní léčbě či rekonvalescenci po onkologickém

onemocnění a deficity imunoglobulinů IgM, IgA a IgG, z nichž nejdůležitější roli hraje deficit podtřídy IgG2.⁽¹²⁾ Další zajímavou příčinou selhání vakcinace bylo podávání zrychleného třídávkového schématu do 6 měsíců věku ve Velké Británii, které mělo za následek častější selhání vakcinace již za rok od poslední dávky.^(13,14) Nic z tohoto u naší pacientky nebylo přítomno, ale jednoznačně došlo k selhání vakcinace.

Žádná vakcína bohužel není 100% účinná – např. konkrétně u Hexacimy je míra sérokonverze proti *Haemophilus influenzae* typu b ve schématu 3 + 1 udávána přes 98% a ve schématu 2 + 1 93,5 %.⁽⁸⁾ Tedy se v každém ročníku najdou děti, které ke své směle protilátky nevytvoří, což byl nejspíše případ naší pacientky. I v rámci Evropy existuje mnoho různých schémat podávání, v přibližně polovině zemí se nadále podává ve schématu 3 + 1, v druhé polovině 2 + 1.⁽¹⁵⁾ Ve Velké Británii například přidali po 3 dávkách základního očkování hexavakcíou ve věku 8, 12 a 16 týdnů přeočkování v roce věku kombinovanou vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b a *Neisseria meningitidis* typu C.⁽¹⁶⁾ Diskuse nad schématy podávání je tedy v celé Evropě aktuální a je třeba ji vést dále. Rovněž je důležité odešlat vykultivované izoláty hemofilů k typizaci do NRL ke sledování výskytu jednotlivých typů hemofilů.

I přes takovéto ojedinělé případy selhání je nutné udržovat co nejvyšší míru proočkovanosti naší populace, protože jedině tak lze ochránit maximální možný počet dětí před podobnými život ohrožujícími infekcemi. |

LITERATURA

1. Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky. 2024, částka 5, vydaný 29. 4. 2024. Dostupné na: https://mzd.gov.cz/wp-content/uploads/2024/04/Vestnik-MZ_05-2024.pdf
2. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009: 225–227.
3. Nováková L, Šebestová H, Křížová P, Kozáková J. Invazivní onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2022. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2023; 32(8): 290–296.
4. Nováková L, Šebestová H. Invazivní onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2023. Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2024; 33(7): 239–245.
5. Přenosné nemoci 2000. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné na: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/prnem2000.pdf>
6. Cabrnchová H, Chlábek R, Dušek L. Aktualizovaná data proočkovanosti české populace. Dostupné na: <https://www.vakcinace.eu/storage/files/3/prednasy/2024/Cabrnchov%C3%A1%20H.%20-%20Aktualizovan%C3%A1%20data%20proo%C4%8Dkovanosti%20%C4%8Dsk%C3%A9%20populace.pdf>
7. Dětský očkovací kalendář hrazeného očkování v ČR platný od 1. 1. 2024. Dostupné na: <https://www.vakcinace.eu/ockovani-v-cr-odb>
8. Souhrn údajů o přípravku Hexacima. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_cs.pdf
9. Justiz-Vaillant AA, Hoyte T, Davis N, et al. A systematic review of the clinical diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Children* (Basel) 2023; 10(8): 1358.
10. Otaki Y, Ogawa E, Higuchi T, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infection in a patient with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Infect Chemother* 2021; 27(12): 1756–1759.
11. Marques JG, Inácio Cunha FM, Bajanca-Lavado MP; Portuguese Study Group on *Haemophilus influenzae* Invasive Disease in Children. *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure in Portugal: A nationwide multicenter pediatric survey. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42(9): 824–828.
12. Heath PT, Booy R, Griffiths H, et al. Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis* 2000; 31(4): 973–80.
13. Ladhani S, Heath PT, Slack MP, et al.; Participants of the European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network. *Haemophilus influenzae* serotype b conjugate vaccine failure in twelve countries with established national childhood immunization programmes. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(7): 948–54.
14. Očkování proti *Haemophilus influenzae* typu b. Dostupné na: https://www.vakciny.net/pravidelne_ockovani/hib.html
15. *Haemophilus influenzae* type b infection: Recommended vaccinations. Dostupné na: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=5&SelectedCountryIdByDisease=-1>
16. NHS vaccinations and when to have them. Dostupné na: <https://www.nhs.uk/vaccinations/nhs-vaccinations-and-when-to-have-them/>