

Ταυτόχρονη λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας E και *Salmonella typhi*

Φ. Καμάρια,¹ Η. Δουλγέρης,¹
Δ. Κολοκοτρώνη,¹ Α. Κανσουζίδου²

¹Παθολογική Κλινική,
²Μικροβιολογικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Ειδικών
Παθήσεων Θεσσαλονίκης (Λοιμωδών), Θεσσαλονίκη

Coinfection with hepatitis E virus and *Salmonella typhi*

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ηπατίτιδα E, *Salmonella typhi*,
Συλλοίμωξη

Ο τυφοειδής πυρετός είναι νόσος γνωστή από την αρχαιότητα, που ακόμη και στις ημέρες μας προσβάλλει

Υποβλήθηκε 14.11.2006
Εγκρίθηκε 2.6.2008

20 εκατομμύρια ανθρώπους στον κόσμο ετησίως.¹ Αφορά κυρίως τις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι συνθήκες υγιεινής είναι ανεπαρκείς, καθώς η μετάδοσή του γίνεται μέσω μολυσμένου νερού ή φαγητού. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η νόσος είναι κυρίως εισαγόμενη και, συγκεκριμένα, αφορά τους ταξιδιώτες σε ενδημική χώρα, γιατί ο μόνος ξενιστής της *Salmonella typhi* είναι ο άνθρωπος και όχι κάποιο άλλο ζώο, όπως συμβαίνει με τα άλλα είδη σαλμονελλών.² Έτσι, η βελτίωση των συστημάτων παροχής πόσιμου νερού και αποχέτευσης των λυμάτων έχει ως αποτέλεσμα τη θεαματική μείωση των κρουσμάτων της νόσου. Τα τελευταία 20 χρόνια αυτό έχει γίνει και στη χώρα μας, όπου οι περιπτώσεις τυφοειδούς πυρετού είναι πολύ σπάνιες. Οι μισές από τις εισαγόμενες περιπτώσεις τυφοειδούς πυρετού στον αναπτυσσόμενο κόσμο υπολογίζεται ότι προέρχονται από την ινδική χερσόνησο.³

Η ηπατίτιδα E οφείλεται σε RNA ιό, της οικογένειας *Caliciviridae*, που ταυτοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Επιδημίες και σποραδικά κρούσματα της νόσου συμβαίνουν συχνά στην Ασία, την Αφρική, την κεντρική και τη νότια Αμερική, τη Μέση Ανατολή και τις δημοκρατίες της πρώην ΕΣΣΔ.⁴ Η πλέον ενδημική περιοχή είναι η νοτιοανατολική Ασία και κυρίως η Ινδία, όπου ο ιός της ηπατίτιδας E είναι υπεύθυνος για το 40% των σποραδικών περιπτώσεων ηπατίτιδας. Το μολυσμένο πόσιμο νερό θεωρείται η πλέον συνήθης πηγή μόλυνσης, ενώ σπάνια ο ιός μεταδίδεται από άτομο σε άτομο.⁵ Τα άτομα που ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες και νόσησαν κλινικά από ηπατίτιδα E, είχαν ταξιδέψει πρόσφατα σε ενδημική περιοχή.⁶ Αναφέρονται όμως στη βιβλιογραφία και κάποια σπάνια περιστατικά νόσησης χωρίς επίσκεψη σε ενδημική περιοχή. Σε μελέτη που έγινε στη νότια Γαλλία, περιγράφηκαν 23 περιπτώσεις αυτόχθονης νόσου σε χρονικό διάστημα ενός έτους και σε όλες τις περιπτώσεις η μελέτη του ιού έδειξε ότι επρόκειτο για τον ίδιο γονότυπο.⁷ Είναι γεγονός ότι από τα εκατομμύρια των τουριστών που επισκέπτονται κάθε χρόνο τις ενδημικές περιοχές, εξαιρετικά λίγοι αναφέρεται ότι νοσούν.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται ενδιαφέρουσα περίπτωση συλλοίμωξης ηπατίτιδας E και τυφοειδούς πυρετού, δύο σπανίων για την Ελλάδα λοιμώξεων, σε άτομο προερχόμενο από ενδημική περιοχή.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας ηλικίας 32 ετών διακομίστηκε στην κλινική με υψηλό πυρετό, έως 40 °C, έντονο ρίγος, διάρροιες και ίκτερο. Ο ασθενής είχε φθάσει στην Ελλάδα πριν από μία εβδομάδα, προερχόμενος από τη χώρα καταγωγής του, το Bangladesh.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κλινικά και στον πίνακα 2 τα εργαστηριακά ευρήματα κατά την εισαγωγή και τη νοσηλεία του ασθενούς.

Με βάση τα συμπτώματα του ασθενούς και στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης, ο ασθενής ελέγχθηκε για τυφοειδή πυρετό, για λοιμώδη ηπατίτιδα και ελονοσία. Οι δείκτες ηπατίτιδας A, B, C ήταν αρνητικοί, ενώ τα IgM αντισώματα για ηπατίτιδα E βρέθηκαν θετικά. Η εξέταση αίματος για ελονοσία ήταν αρνητική. Από τις αιμοκαλλιέργειες και την καλλιέργεια ούρων, που ελήφθησαν κατά την εισαγωγή του ασθενούς, απομονώθηκε η *S. typhi*. Ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά του στελέχους που απομονώθηκε έδειξε ευαισθησία σε κεφταζίμη, γενταμικίνη, κεφτριαζόνη, σιπροφλοξασίνη, τετρακυκλίνη και ανθεκτικότητα σε αμπικιλίνη, κοτριμοξαζόλη και ναλιδιξικό οξύ.

Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με σιπροφλοξασίνη 400 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία απέτυχε να ελέγξει τη λοίμωξη, παρόλο που στο αντιβιογράμμα η σαλμονέλλα ήταν ευαίσθητη στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Τελικά, ο πυρετός υποχώρησε με τη χορήγηση κεφτριαζόνης 4 g ημερησίως. Ο ασθενής παρέμεινε στο νοσοκομείο για ένα μήνα, κατά τον οποίο οι εργαστηριακές παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας παρουσίασαν σταδιακή αποκατάσταση.

Για την καλλιέργεια αίματος χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο σύστημα Bactec, για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά του στελέχους της *S. typhi* χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο σύστημα Vitek (GNI GNS-NT και GNS-UB, BioMerieux), ενώ για την τυποποίηση χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί αντιροοί.

Για την αναζήτηση των ειδικών IgM αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας E χρησιμοποιήθηκε ανοσοενζυμική μέθοδος (Equipar Srl, Saronno, Italy).

ΣΧΟΛΙΟ

Ο ασθενής, από τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα (ίκτερος, μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών), ήταν προφανές ότι έπασχε από κάποια μορφή ηπατίτιδας. Όταν ο έλεγχος για τις κοινές ηπατίτιδες A, B, C υπήρξε αρνητικός, η έρευνα κατευθύνθηκε προς εισαγόμενη μορφή ηπατίτιδας, την ηπατίτιδα E. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την ανεύρεση θετικών των IgM αντισωμάτων για τη νόσο.

Εκτός από την ηπατίτιδα, όμως, ο ασθενής παρουσίαζε

Πίνακας 1. Κλινική εικόνα κατά την εισαγωγή του ασθενούς.

Θερμοκρασία	39,8 °C
Αρτηριακή πίεση	90/70 mmHg
Σφύξεις	68/min
Δέρμα	Ίκτερική χροιά
Ήπαρ	Ψηλαφητό

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα.

	1η ημέρα	15η ημέρα	30η ημέρα
Λευκά αιμοσφαίρια (/mm ³)	10.900	4.820	4.910
Ht %	36,8%	22,8% (μετάγγιση)	35,0%
Hb (g/dL)	12,8	7,64	12,01
Αιμοπετάλια (/mm ³)	146.000	150.000	243.000
Ουρία (mg/dL)	31	34	29
Γλυκόζη (mg/dL)	109	89	82
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	7,19	12,90	3,34
Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL)	5,82	5,60	1,89
Χρόνος προθρομβίνης (sec)	12/15	12/24	12/13
SGPT (IU/L)	2589	269	77
SGOT (IU/L)	2695	81	57
CRP (mg/dL)	9,78		0,13
Ολικά λευκώματα/λευκωματίνες (g/dL)	4,6/2,2	6/3	4,2/3,6

από την εισαγωγή του υψηλό πυρετό, έως 40 °C, με έντονο ρίγος, γεγονός που έστρεψε την έρευνα και προς την κατεύθυνση και άλλης λοίμωξης, εκτός από την ηπατίτιδα. Η ελονοσία, μια άλλη συχνή νόσος στην περιοχή προέλευσης του ασθενούς, αποκλείστηκε. Από τις αιμοκαλλιέργειες που ελήφθησαν απομονώθηκε η *S. typhi*, η οποία απομονώθηκε επίσης και από την καλλιέργεια ούρων. Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα που συνάδει με τη διάγνωση ήταν η σχετική βραδυσφυγμία (ο ασθενής είχε 70 σφύξεις/min, ενώ η θερμοκρασία του ήταν 40 °C).

Ο τυφοειδής πυρετός είναι νόσος στην οποία συχνά προσβάλλεται το ήπαρ και η αύξηση των τρανσαμινασών αποτελεί συχνό εύρημα. Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν στις ενδημικές περιοχές και αφορούσαν την ηπατική συμμετοχή στον τυφοειδή πυρετό, η αύξηση των τρανσαμινασών είναι μέτρια και δεν φθάνει το ύψος της αντίστοιχης αύξησης της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, όπως συνέβη στην περίπτωση που παρουσιάζεται.⁸ Επιπλέον, η αύξηση της χολερυθρίνης είναι μικρή και δεν φθάνει στα επίπεδα του εμφανώς ορατού ίκτερου.

Φυσικά, η ανεύρεση των IgM αντισωμάτων, που επιβεβαιώνουν την οξεία λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας E, πιστοποιεί ότι επρόκειτο για συλλοίμωξη τυφοειδούς πυρετού και ηπατίτιδας E και όχι για αμιγή τυφοειδή πυρετό με ηπατική συμμετοχή.⁹ Οι δύο νόσοι έχουν παρόμοιο χρόνο

επάσσης και προφανώς ο ενοφθαλμισμός και των δύο λοιμογόνων παραγόντων έγινε τροφογενής ή υδατογενής ταυτόχρονα. Ο ασθενής μολύνθηκε στη χώρα του και από τους δύο αιτιολογικούς παράγοντες και μέσα στο χρονικό όριο της μίας εβδομάδας (χρόνος επάσσης) ταξίδεψε στη χώρα μας, όπου και εκδηλώθηκε η νόσος.

Ένα πρόβλημα που απασχολεί την παγκόσμια ιατρική κοινότητα είναι η ανθεκτικότητα της *S. typhi* στα αντιβιοτικά, τα παλαιότερα, όπως την αμπικιλίνη και τη χλωραμφενικόλη, αλλά και τα νεότερα, όπως τις κινολόνες.¹⁰ Πολλά από τα ανθεκτικά στις κινολόνες στελέχη ανευρίσκονται στην *in vitro* εξέταση ανθεκτικά στο ναλιδιξικό οξύ, αλλά οι MICs στις κινολόνες παραμένουν μέσα στο φάσμα ευαισθησίας, σύμφωνα με τα ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια.^{2,11} Έτσι, σε περιπτώσεις νόσου από στελέχη *S. typhi* ανθεκτικά στο ναλιδιξικό οξύ και ευαίσθητα στις κινολόνες, η θεραπεία με κινολόνες δεν αποδίδει. Το ίδιο συνέβη και στη δική μας περίπτωση, καθώς η *S. typhi* ήταν ευαίσθητη –σύμφωνα με το αντιβιογράμμα– στις κινολόνες και ανθεκτική στο ναλιδιξικό οξύ, ενώ η χορήγηση της σιπροφλοξασίνης δεν οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, ο οποίος βελτιώθηκε μετά από χορήγηση κεφτριαξόνης.

Ο τυφοειδής πυρετός είναι σπάνια νόσος στη χώρα μας, λόγω της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής. Η ηπατίτιδα Ε είναι νόσος άγνωστη στην Ελλάδα, όπου δεν έχουν περιγραφεί περιπτώσεις είτε γιατί πραγματικά είναι σπάνια, είτε επειδή δεν αναζητείται συστηματικά. Τα συχνά ταξίδια στο εξωτερικό, τα τελευταία χρόνια, καθώς και η έλευση αλλοδαπών από αναπτυσσόμενες χώρες, κάνουν την πιθανότητα λοίμωξης από αυτές τις νόσους υπαρκτή, ακόμη και με τη μορφή συλλοίμωξης.

ABSTRACT

Coinfection with hepatitis E virus and *Salmonella typhi*

F. KAMARIA,¹ E. DOULGERIS,¹ D. KOLOKOTRONI,¹ A. KANSOUZIDOU²

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Bacteriology, Hospital of Infectious Diseases of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(1):115–118

A case is reported of coinfection with two infections rare in Greece, typhoid fever and hepatitis E. A 32 year-old man was admitted with high temperature, chills, diarrhoea and jaundice. He had arrived in Greece one week earlier, coming from his home country, Bangladesh. On clinical examination the patient had BP 90/60 mmHg, pulse 68/min and

temperature 40 °C. Laboratory investigation showed disturbance of hepatic function with high values of transaminases and bilirubin. Markers for acute A, B and C hepatitis were negative, but IgM antibodies for hepatitis E were positive. Because of the high temperature and chills, a blood test for malaria was performed, which was negative and blood and urine cultures were taken, from both of which *Salmonella typhi* was isolated. Treatment with ciprofloxacin 400 mg/bd was commenced, but the general condition of the patient did not improve. Drug sensitivity testing showed susceptibility to quinolones. Fever subsided following prescription of ceftriaxone 4 g/day. The patient stayed in hospital for a month during which there was a gradual improvement in the hepatic function tests. In conclusion, although typhoid fever and hepatitis E are both rare infections in Greece, it is possible for coinfection to happen, as many foreigners from endemic regions come to this country.

Key words: Coinfection, Hepatitis E, *Salmonella typhi*

Βιβλιογραφία

1. CRUMP IA, LUBY SP, MINTZ ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004, 82:346–353
2. BASNYAT B, MASKEY AP, ZIMMERMAN MD, MURDOCH DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis* 2005, 41:1467–1472
3. STEINBERG EB, BISHOP R, HABER P, DEMPSEY AF, HOEKSTRA RM, NELSON JM ET AL. Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis* 2004, 39:186–191
4. KUMAR S, RATHO RK, CHAWIA YK, CHAKRABORTI A. Virological investigation of a hepatitis E epidemic in North India. *Singapore Med J* 2006, 47:769–773
5. SHARMA SP. Hepatitis E and cholera outbreak in Kathmandu. *CMAJ* 2006, 175:860
6. PIPER-JENKS N, HOROWITZ HW, SCHWARTZ E. Risk of hepatitis E infection to travelers. *J Travel Med* 2000, 7:194–199
7. PERON JM, MANSUY JM, POISON H, BUREAU C, DUPUIS E, ALRIC L ET AL. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006, 30:757–762
8. WANG JL, KAO JH, TSENG SP, TENG LS, HO SW, HSUEH PR. Typhoid fever and typhoid hepatitis in Taiwan. *Epidemiol Infect* 2005, 133:1073–1079
9. PANDEY CK, SINGH N, KUMAR V, AGARWAL A, SINGH PK. Typhoid, hepatitis E, or typhoid and hepatitis E: The cause of fulminant hepatic failure – a diagnostic dilemma. *Crit Care Med* 2002, 30:376–378
10. CRUMP JA, BARRETT TJ, NELSON JT, ANGULO FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype typhi and for non-typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003, 37:75–81
11. MASKEY AP, DAY JN, TUAN PQ, THWAITES GE, CAMPBELL JI, ZIMMER-

MAN M ET AL. *Salmonella enterica* serovar paratyphi A and *S. enterica* serovar typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. *Clin Infect Dis* 2006, 42:1247–1253

Corresponding author:

F. Kamaria, 19 Efessou street, GR-551 32 Thessaloniki, Greece
e-mail: kamariafotini@yahoo.gr