

MIMOSTŘEVNÍ SALMONELOVÉ INFEKCE

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.

Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

Mimostřevní ložisková infekce není častá, ale klinicky velmi významná manifestace salmonelové gastroenteritidy. Invazivní salmonelovou infekcí jsou ohroženi zejména pacienti s porušenou imunitou. Autor v přehledovém článku upozorňuje na nejčastější formy mimostřevní salmonelové infekce (primární bakteriémie, sekundární – enteritidou indukované bakteriémie, zažívací fokální infekce, nezažívací fokální infekce) a na dvou kazuistikách (salmonelová encefalopatie a salmonelová artritida) upozorňuje na možné diagnostické i terapeutické potíže. Autor, v souvislosti s větší vnímavostí k mimostřevním invazivním formám u pacientů s defektem imunity, upozorňuje na nový syndrom „Mendelovská náchylnost k mykobakteriální infekci“ (MIM syndrom), který se u pacientů projevuje zvýšenou vnímavostí k infekcím, které jsou zapříčiněny BCG, netuberkulózními mykobakteriemi anebo kmeny *Salmonella* sp.

Klíčová slova: mimostřevní salmonelové infekce, salmonelová encefalopatie, salmonelová artritida.

EXTRAINTESTINAL SALMONELLA INFECTIONS

Extraintestinal focal infection is not frequent, but clinically very important presentation of salmonellic gastroenteritis. Invasive salmonellic infection is jeopardy for patients with impaired immunity. Author's overview warns from the most frequent extraintestinal salmonellic infections (primary bacteraemia, secondary enteritis-induced bacteraemia, digestive focal infection, non-digestive focal infection) and with two case reports shows possible diagnostic and therapeutic problems. With regards to greater susceptibility to extraintestinal invasive forms in patients with immunodeficiency author alerts to new syndrome "Mendel susceptibility to mycobacterial infection" (MIM syndrome), which presents in patients as increased susceptibility to BCG, non-tuberculosis mycobacteria or *Salmonella* sp. induced infections.

Key words: extraintestinal salmonellic infections, salmonellic encephalopathy, salmonellic arthritis.

Infekce vyvolané salmonelami jsou u zdravých dětí v naprosté většině případů omezeny na gastrointestinální trakt. Existují ale rizikové faktory (věk, základní onemocnění, imunosuprese), které mohou podporovat jejich invazivitu krevním oběhem až k rozvoji vážných fokálních komplikací (11). Imunitní odpověď na infekci, způsobenou *Salmonella* sp. a dalšími intracelulárními mikroorganismy, je závislá na buněčné imunitě hostitele. Výskyt mimostřevních forem salmonelové infekce u dětí je vysoce variabilní 2–45%, nejvyšší incidence salmonelové bakteriémie byla pozorována u kojenců (2, 8).

Mimostřevní formy salmonelové infekce rozdělujeme na:

- primární bakteriémie
- sekundární-enteritidou indukovanou bakteriémií
- zažívací fokální infekce (apendicitida, akutní pankreatitida, abdominální absces, perianální absces)
- nezažívací fokální infekce (artritida, osteomyelitida, meningitida, encefalopatie, celulitida, pleurální empyém, infekce močových cest, orchitida, subkutánní absces, erythema nodosum, karditida, zánět velkých cév a hluboká venózní trombóza).

Přítomnost primární bakteriémie bez zjevných gastrointestinálních příznaků je vždy hroživá a musí přimět ošetřujícího lékaře k úvaze, zda se nejedná o pacienta s porušenou imunitou. Mnoho lékařů si neuvědomuje, že medián

vylučování salmonel stolicí po střevní infekci trvá u dospělých až jeden měsíc a u dětí do pěti let věku sedm týdnů (16). Alpernová a spol. (13) v retrospektivní studii u 5901 dětí v komunitě ve věku 2–24 měsíců s horečkou vyšší než 39 °C prokázala prevalenci pozitivní hemokultury u 2,1 % z nich. Nejčastějším patogenem byla *S. pneumoniae* (82,9%), ale již na druhém místě to byla *Salmonella* sp. (5,4%). Protože kultivaci krve (hemokulturu) neprovádíme u všech dětí se salmonelovou gastroenteritidou, dosažené výsledky jen stěží mohou reflektovat skutečný výskyt bakteriémie u dětí se salmonelovou enteritidou!

Zatím bylo publikováno jen málo studií, které by se věnovaly rizikovým faktorům, podléjícím se na úmrtnosti kojenců a starších dětí postižených mimostřevní salmonelovou infekcí. Rosanova a spol. (5) retrospektivně analyzovali rizikové faktory mortality mimostřevních salmonelóz u 107 kojenců a dětí ve věku s mediánem 12 měsíců. Malnutrice byla pozorována u 51 %. 67 % dětí bylo dříve hospitalizováno pro odlišné onemocnění, 55 % užívalo měsíc před přijetím do nemocnice antibiotika. Horečka (85 %) a průjem (56 %) byly nejčastější klinické manifestace onemocnění. Devatenáct dětí (18 %) mělo leukopenii. Čtyřicet devět (46 %) pacientů mělo jen bakteriémií, 33 (31 %) bakteriémií s fokální infekcí a 25 (23 %) fokální infekci s negativními hemokulturami. Čtyřicet sedm kmenů (44 %) bylo rezistentních na antibiotika. Osm pacientů (7 %) dostalo nevhodnou antibiotickou léčbu a dva

z nich zemřeli. Použitá multivariační analýza určila za nezávislé prognostické znaky, které ovlivňují výsledek léčby salmonelové infekce dětí, malnutrici ($p < 0,01$), leukopenii ($p < 0,002$) a přítomnost průjmu ($p < 0,02$). Určitá diskrepance mezi počtem salmonelóz a počtem salmonelových bakteriémií může být výsledkem vysokého počtu dětí s antibiotickou léčbou v prodromální fázi infekce (horečka neznámého původu), nebo nízkou potencí některých kmenů salmonel způsobit bakteriémií (8). Nejčastějšími kmeny, které ji způsobují, jsou *S. enteritidis* (sérotyp D) a *S. typhimurium* (sérotyp B). Salmonelová bakteriémie je často přechodná a benigní, ale může způsobit i vážné, život ohrožující komplikace. V dřívějších zprávách se podíl fatality pro extraintestinální infekce zapříčiněné *Salmonella* sp. lišil od 0–66 % (2).

Zejména pacienti s porušenou imunitou buď v důsledku jejich onemocnění (diabetes mellitus), nebo ti, kteří jsou léčeni kortikosteroidy, ozařováním, cytostatiky nebo antibiotiky s imunosupresivním účinkem, jsou více ohroženi invazivní salmonelovou infekcí. Invazivní druhy salmonel jsou častou příčinou sepse, mnohdy bez zjevné brány vstupu a kromě fatálního průběhu mohou zapříčinit i fokální infekce: meningitidu, osteomyelitidu, artritidu nebo zánět plic. Snížená žaludeční kyselost kojenců, nebo její navození podáváním antacid nebo H-2 blokátorů rovněž zvyšuje náchylnost k salmonelové infekci. Kojenci jsou často dlouhotrvajícími střevními nosiči patogenních

salmonel a proto jsou více ohroženi rozvojem infekce CNS (meningitida, absces, subdurální empyém) po rozvoji bakteriémie (14).

Frekvence sekundární bakteriémie mezi pacienty se střevní salmonelózou se odhaduje na 2–5%. Prolongovaný syndrom sepse, trvající týden a déle, vyvolává kromě jiných i *S. choleraesuis* (která nikdy nevyvolává gastroenteritidu), *S. typhimurium*, *S. enteritidis* a *S. heidelberg*. Bakterie se v těchto případech nedaří izolovat ze stolice, ale bývají pozitivní hemokultury. Nebývá vzácností, že pozitivní bývá až třetí nebo další stolice. Invazivní druhy salmonel jsou častou příčinou sepse, mnohdy bez zjevné brány vstupu a kromě fatálního průběhu mohou zapříčinit i fokální infekce: meningitidu, osteomyelitidu, artritidu nebo zánět plic (14, 15). Fokální (ložiskové) formy salmonelových infekcí mohou, ale nemusí být provázeny trvalou bakteriémií (1, 2, 3, 4, 12, 13, 14, 15). Nejčastějšími původci ložiskových forem jsou *S. typhimurium*, *S. enteritidis* a *S. choleraesuis*. Extraintestinální salmonelová infekce má v posledních letech vzestupnou tendenci (2, 9). V práci Schutze a spol. (4) až u 72% dětských pacientů doprovázel mimostřevní infekci další rizikový faktor: 44% bylo mladších než 3 měsíce, u 10% salmonelová infekce komplikovala gastrointestinální operační zákrok. Horečka a průjem byly přítomny u kojenců mladších než 3 měsíce častěji než u starších dětí ($p < 0,05$), nejčastějšími sérotypy byly *Salmonella typhimurium* a *Salmonella heidelberg*. V průběhu desetiletého sledování autoři zaznamenali varující stoupající trend rezistence na ampicilin (z 0% až na 23–39%).

Mortalita salmonelové CNS infekce (meningitida, absces mozku, subdurální empyém, encefalopatie) je popisována ve vysokém procentu (37–50%) případů (14). Prognóza onemocnění, tak jako u všech invazivních bakteriálních infekcí, závisí na včasné antimikrobiální léčbě. Antibiotika s dobrým průnikem přes hematoencefalickou bariéru, jakými jsou chinolony, jsou i přes určité obavy z jejich možných nežádoucích vedlejších účinků považovány za vhodnou kombinaci s dnes doporučovanými cefalosporiny třetí generace (19).

Salmonelová encefalopatie

Některé mimostřevní infekce se manifestují systémovou diseminací a přímou kolonizací CNS. Když Arii a spol. (12) popsali možnost primární encefalopatie asociovanou s netyfoidní salmonelózou předpokládali, že mikroorganizmy mohou ovlivnit funkce mozku odlišným a přesně neurčeným mechanismem. Epidemiologická data, týkající se těžkých neurologických stavů asociovaných se salmonelovou infekcí, nejsou dostatečně

dobře dokumentována, protože jim doposud byla věnována jen malá pozornost. Na základě japonských studií bylo zjištěno, že z 1500 pacientů se salmonelovou infekcí byla pouze u dvou (0,13%) z nich diagnostikována salmonelová encefalopatie. Zdá se, že encefalopatie není častá, ale klinicky velmi významná mimostřevní manifestace salmonelové infekce. Difúzní a rychle progredující mozková dysfunkce a cirkulační selhání různého stupně, které navazují na enteritidu naplňují hlavní charakteristiky salmonelové encefalopatie. U všech osmi publikovaných dětských případů (3, 12) nedominovala v klinickém obraze při počátku neurologických příznaků těžká dehydratace. Encefalopatie byla při doplňujícím vyšetření jen vzácně doprovázena abnormalitami, s výjimkou zvýšeného tlaku mozkomíšního moku, edému mozku na CT nebo pomalými vlnami na EEG. První publikované kazuistiky dětí se salmonelovou encefalopatií byly asociovány s infekcí způsobenou *S. enteritidis* a *S. choleraesuis* (12). Podobně odlišný efekt střevních infekcí na mozkovou funkci byl popsán i u encefalopatií asociovaných se shigelózami a dalšími bakteriemi, produkujícími shiga toxin, jakými je *Escherichia coli* O157 (24). Nicméně mechanismus zůstal neobjasněn. Patologické nálezy u zemřelých dětí je možné shrnout:

1. minimální ischemické poškození a mírný otok mozku bez důkazu herniace
2. mikrovazikulární tukové změny jater, které se podobají Reyeovu syndromu
3. těžká enterokolitida bez důkazu dehydratace žádného orgánu
4. žádné fatální orgánové poškození, včetně mikrovaskulárního systému nebo endotelálních buněk.

Z patologického hlediska jsou nezávěrné encefalopatie a mikrovazikulární tukové změny jaterního parenchymu obvyklým nálezem u Reyeova syndromu nebo Ekiri (shigelová encefalopatie popsaná v Japonsku). Salmonelová encefalopatie se liší od Reyeova syndromu jeho rozdílným metabolickým profilem (hypoglykémie, hyperamonémie a zvýšená koncentrace jaterních enzymů a ultrastrukturální mitochondriální abnormality). Patogeneze salmonelové enteritidy zůstává nejasná i když se spekuluje, že se na ní podílejí oba mechanismy: zánětlivý i toxigenní. Nedávno byla z lyzátu *S. enteritidis* od pacienta se salmonelovou encefalopatií purifikována látka, která inhibovala syntézu mimobuněčného proteinu, který vykazoval cytopatickou aktivitu, a který je identický s *E. coli* l-asparaginázou. Patologická role l-asparaginázy, která je produkovaná salmonelami, zůstává neznámá, ale při rozvoji encefalopatie by mohla hrát určitou roli (25).

Kazuistika 1

V loňském roce jsme hospitalizovali 1,5roční batole s jednodenní anamnézou horeček do 40 °C, zvracení a vodnatých stolic bez příměsí krve. Pacient byl urgentně hospitalizován a léčen na dětském oddělení v Přerově. Druhý den ráno byl pro opakovaný záchvat křečí a poruchu vědomí (GCS 7) převezen na Dětskou kliniku FN Olomouc. Po přijetí se rozvíjí septický šok s cirkulačním selháním, rhabdomyolýzou (CK 391,45 μ kat/l, LDH 40,75 μ kat/l, myoglobin-T >3000 ng/ml, troponin-T 0,01 mg/l), dysfunkcí jater (ALT 2,96 μ kat/l, AST 12,97 μ kat/l), přechodnou oligurií a aktivací prokoagulační kaskády (Quick 29%, aPTT 54,4 s, AT III 63%, D-dimery pozit., fibrinové štěpy pozit., FDP >20 mg/ml). Vyšetření mozkomíšního moku nepotvrdilo zánět (bílkovina 0,32 g/l, glukóza 2,79 mmol/l, buničky $1,0 \times 10^6$ /l, erytrocyty 154×10^6 /l, kulturačně negativní). Hemokultury (aerobní a anaerobní) opakovaně negativní nález. Až ze třetího vzorku stolice byla vykultivována *S. typhimurium*. Widalova reakce – sérum: postupně došlo k pozitivní sérokonverzi (nárůst protilátek v séru) proti bičikovým antigenům (i Ag 1:2560 – vysoký titr Ab; 1,2 Ag 1:80 – střední titr Ab), ale nedošlo k pozitivní sérokonverzi proti tělovým antigenům (1, 4, 5, 12). Stav dítěte se stabilizoval po napojení na řízenou plicní ventilaci, medikamentózní podpoře krevního tlaku, aplikaci manitolu, antibiotické léčbě cefalosporiny II. generace (osmidenní i. v. aplikace cefuroximu v dávce 3×60 mg/kg/den), podání mražené plazmy a krystaloidů. V dobrém celkovém stavu byl chlapec propuštěn do domácí péče již 14. den od přijetí na kliniku. Definitivní diagnózu jsme stanovili na základě kritérií pro salmonelovou encefalopatii:

- a) změna stavu vědomí, změna poznávání známé osoby, křeče
- b) detekce *Salmonella* sp.
- c) nepřítomnost další virové nebo bakteriální infekce CNS
- d) absence alternativního vysvětlení zásadní neurologické nebo systémové nemoci.

Všechny doposud publikované případy salmonelové encefalopatie u dětí byly zapříčiněny kmenem *S. enteritidis*, na rozdíl od našeho chlapce, u kterého byla vykultivována ze stolice *S. typhimurium* (12). V tabulce 1 je uveden přehled klinických charakteristik a výsledků léčby osmi publikovaných případů salmonelové encefalopatie společně s naším pacientem. Z devíti pacientů došlo k uzdravení pouze u třech dětských pacientů, tři děti zemřeli a u třech bylo potvrzeno nezvratné poškození psychomotorického vývoje.

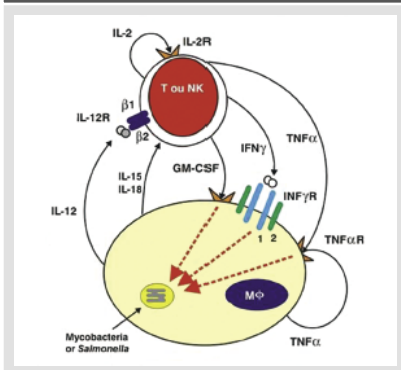
Tabulka 1. Přehled klinických charakteristik a léčebných výsledků salmonelové encefalopatie dětí (1–8: publikované případy, 9: náš proband). Upraveno podle Arii J et al. Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal salmonella encephalopathy. Neurology, 2002; 58: 1641–1644.

Charakteristiky	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Věk, roky/pohlaví	3/F	6/M	7/F	6/M	5/F	14/M	3/M	0.9/F	1.5/M
Bakterie-sérotyp	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. sp.</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>S. typhimurium</i>
Tělový antigen	O9	O9	NA	O9	NA	O9	O9	NA	NA
Prodromální příznaky	H, Z, P	H, Z, P	H, Z, P	H, Z, P	Z, P	H, P	H, Z, P	H, P	H, Z, P
Doba latence (rozvoj encefalopatie)	12 h	17 h	18 h	16 h	30 h	28 h	13 d	10 d	20 h
Stupeň dehydratace, %	3	5	NA	8	3	5	5	NA	5
Iniciální neurologické příznaky	křeče	PV	PV	PV	PV	PV	křeče	křeče	křeče
Neurologické příznaky	koma	koma	koma	koma, DP, HV	NA	NA	KDO, dystonie	koma	koma
CSF tlak, mm H ₂ O	160	100	200	220	NA	NA	280	NA	NA
Cirkulační selhání	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ano	ano
Potřeba mechanické ventilace	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ano	ano
Ostatní komplikace	ne	ARS	Hypotenze, ARS, TP, rabdomyolýza, jaterní dysfunkce	Hypotenze, ARS, TP, rabdomyolýza, jaterní dysfunkce	Ne	Ne	ARS, TP	Respirační selhání	Hypotenze, ARS, rabdomyolýza, jat. dysfunkce, DIC
Délka příznaků encefalopatie	4 d	5 d	13 d	20 d	3 h	8 h	3–10 d	5 d	5 d
Léčebný výsledek	uzdravení	uzdravení	kvadruplegie	kvadruplegie	úmrtí	úmrtí	mentální ret.	úmrtí	uzdravení

Vysvětlivky:

H=horečka, Z=zvracení, P=průjem, ARS=akutní renální selhání, DP=dekortikační poloha, KDO=konjugační deviace očí, TP=trombocytopenie, PV=porucha vědomí, h=hodiny, d=dny, HV=hypoventilace, NA=not available

Obrázek 1. Makrofág infikovaný mykobakterií nebo salmonelou produkuje IL-12, který se váže k svému receptoru (IL-12R) na povrchu T lymfocytů a NK buněk, čímž je stimuluje k tvorbě IL-2, IFN- γ , TNF- α a GM-CSF. IFN- γ a GM-CSF stimulují makrofágy k produkci TNF- α k následné destrukci intracelulárních mikrobů. Upraveno podle: Holland SM, Clinical reviews in Allergy & Immunology 2001; 20: 121–137



Jak již bylo řečeno, invazivní salmonelová infekce nejvíce ohrožuje pacienty s porušenou nebo sníženou imunitou. Nedávno byl popsán nový syndrom (26) pojmenovaný jako „Mendelovská náchylnost k mykobakteriální infekci“ (MIM syndrom), který se u pacientů projevuje zvýšenou vnímavostí k infekcím, které jsou zapříčiněny BCG, netuberkulózní-

mi mykobakteriemi anebo kmeny *Salmonella* sp. Celkem bylo publikováno 73 pacientů ve věku 1–33 roků s MIM syndromem z 21 zemí a 5 kontinentů. Spektrum infekcí u postižených jedinců bylo velmi úzké. Pacienti byli významně vnímavější k málo virulentním kmenům *Mycobacteria* sp. a *Salmonella* sp., ale rezistentní k jiným patogenům. Když intracelulární bakterie infikují makrofágy stimulují je ke zvýšené tvorbě IL-12. Tento cytokin stimuluje T a NK buňky k produkci IFN- γ . IFN- γ stimuluje makrofágy prostřednictvím svých receptorů na jejich povrchu ke zvýšené tvorbě IL-12, TNF- α a GM-CSF, čímž zvyšuje jejich schopnost usmrtit mykobakterie a salmonely (10, 17, 18, 20, 21). Pacienti s defektním receptorem IL-12R nedovedou stimulovat tvorbu IFN- γ T a NK buňkami (obrázek 1). Molekulárně genetickými metodami lze přesně odlišit defektní receptor IL-12Rβ1 nebo IL-12Rβ2 (10).

Spektrum salmonelové infekce (41 % pacientů) bylo odlišné: infekce často recidivovaly a byly zapříčiněny různými sérotypy *Salmonella* sp. U fokálních forem se doporučuje dlouhodobá (6 měsíců) parenterální antibiotická léčba (kombinace cefalosporinů II. a III. generace s fluorochinolony). Léčba by měla trvat až do kompletní mikrobiologické, radiologické

a klinické remise. Při BCG infekci/nemoci je u pacientů s MIM syndromem doporučována kombinovaná specifická léčba s antituberkulostatiky. Pokud není klinický stav postižených pacientů dobrý, lze individuálně zvážit i subkutánní podání IFN- γ v dávce 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 3× týdně až do dosažení remise (osobní sdělení Jean-Laurent Casanova).

Kazuistika 2

Nedávno jsme na klinice hospitalizovali sedmiměsíčního kojence s třítydenní anamnézou horeček nejasné etiologie, u kterého se postupně rozvinula salmonelová artritida pravého ramenního kloubu (28). Diagnóza byla stanovena na základě klinického nálezu, ultrasonografického vyšetření, kloubní punkce a magnetické rezonance. *Salmonella enteritidis* jako příčina infekce byla potvrzena pozitivní kultivací krve, kloubního výpotku a následně i stolice. Septický charakter teplot se neměnil ani po týdenní cílené antibiotické léčbě (cefotaxim s gentamicinem i. v.). Osmý den byl gentamicin zaměněn za ciprofloxacin. Hybnost ramenního kloubu se postupně upravila a dítě zahájilo postupnou rehabilitaci. Původně vysoká sérová hladina proteinů akutní fáze s leukocytózou a posunem doleva se během

14 dnů významně upravily (CRP 24,2 mg/l, leukocyty $8,9 \times 10^9/l$). Až cíleným dotazem na matku dítěte jsme se dozvěděli, že po BCG vakcinaci došlo u dítěte ke zdlouhavému hojení „zhnisané“ chráničky, pro kterou musel být očkovací program přerušen na dva měsíce. Pro případné potvrzení vrozeného defektu IL-12/IL-12R u našeho pacienta probíhá v referenční laboratoři JL. Casanova vyšetření molekulárně genetické.

Léčba

Léčba pacientů se symptomy infekčního průjmu s antimikrobiálními léky zůstává kontroverzní. Rozhodnutí je komplikované faktem, že

1. v iničiální fázi je velmi těžké rozpoznat střevní patogen, který zapříčinil střevní infekci a přímá léčba je obvykle jen empirická
2. podávání antibiotik prodlužuje vylučování bakterií v rekonvalescenci, ale může i usnadnit recidivu infekce.

Antimikrobiální léčba by měla být ale iniciována u všech pacientů s těžkým průběhem onemocnění nebo s vysokým rizikem extraintestinální komplikace, nejlépe po získání pozitivní kultivace stolice, případně krve. Obvykle je dostačující 3–7denní léčba. Antibiotická léčba by měla být diskutována u všech kojenců ve věku <3 měsíce, někteří autoři doporučují antibiotickou léčbu pro všechny kojence (6, 22, 23). Vhodná antibiotika pro salmonelovou infekci jsou trimetoprim (TMP) – sulfamethoxazol (SMZ) (v případě dostatečné citlivosti v dávce TMP 6mg/SMZ 30 mg/kg/den á 12 hodin), ampicilin, cefalosporiny III. generace (ceftriaxon v dávce 100 mg/kg/den á 12 hodin) a fluorochinolony (ciprofloxacine v dávce 7,5–10 mg/kg/den á 12 hodin). Protože rezistence na TMP-SMZ a ampicilin je dnes relativně vysoká, vhodné je použití cefalosporinů II. nebo III. generace nebo chinolonů, zejména tehdy když není známá citlivost na antibiotika. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům na chrupavku, nejsou dnes fluorochinolony ve většině zemí doporučovány pro běžnou antibiotickou léčbu dětí. V posledních letech bylo podáno mnoho důkazů o bezpečném

použití chinolonů u dětí s invazivní bakteriální infekcí, zejména v místech se špatným průnikem antibiotik (meningitidy, artritidy, osteomyelitidy) nebo při infekcích zapříčiněných rezistentními patogeny, kde není možné použít alternativní antibiotika (6). U dětí s těžkým průběhem salmonelové infekce zapříčiněné kmeny *S. typhimurium*, které

produkují β -laktamázy, nebývá vzácností ani léčebné selhání při použití cefalosporinů II. a III. generace. Krátkodobá léčba s orální formou ciprofloxacinu je nejenom bezpečná, ale vede i k rychlému uzdravení (22). U pacientů s mimostřevní formou salmonelové infekce nebo u dětí s poruchou imunity se dnes stává použití fluorochinolonů léčbou volby.

Literatura

1. Chiu C-H, Ou JT. Risk factor for endovascular infection due to nontyphoid salmonellae. Clin Infect Dis 2003; 36: 835–836.
2. Sirinavin S, Jayanetra P. Clinical and prognostic categorization of extraintestinal nontyphoidal Salmonella infection in infants and children. Clin Infect Dis 1999; 29: 1151–1156.
3. Arai J, Tanabe Y, et al. Clinical and pathologic characteristic of nontyphoidal salmonella encephalopathy. Neurology 2002; 58: 1641–1645.
4. Schutze GE, Schutze SE, Kirby RS. Extraintestinal salmonellosis in a children's hospital. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 482–485.
5. Rosanova MT, Paganini H, et al. Risk factors for mortality caused by nontyphoidal Salmonella sp. in children. Int J Infect Dis 2002; 6: 187–190.
6. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clin Infect Dis 2001; 32: 263–269.
7. Fisker N, Vinding K, et al. Clinical review of nontyphoid Salmonella infection from 1991 to 1999 in a Danish county. Clin Infect Dis 2003; 37: e47–52.
8. Ciftaci E, Güz H, et al. Salmonella bacteraemia in Turkish children: 37 cases seen in a university hospital between 1993 and 2002. Ann Tropical Paediatr 2004; 24: 75–80.
9. Ruiz M, Rodriguez JC, et al. Extra-intestinal infections caused by non-typhi salmonella serotypes. 9 yrs' experience. Enferm Infect Microbiol Clin 2000; 18: 219–222.
10. Cost-Carvalho BT, Iazzetti AV, et al. Salmonella septicemia associated with interleukin 12 receptor b1 (IL-12 Rb1) deficiency. J Pediatr (Rio J) 2003; 79: 273–276.
11. Shimon Z, Pitlik S, et al. Nontyphoid Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. Clin Infect Dis 1999; 28: 822–827.
12. Arai J, Tanabe Y, et al. Acute encephalopathy associated with nontyphoidal salmonellosis. J Child Neurol 2001; 16: 539–540.
13. Alpern ER, Alessandrini EA, et al. Occult bacteremia from a pediatric emergency department. current prevalence, time to detection, and outcome. Pediatrics 2000; 106: 505–511.
14. Workmann MR, Price EH, Bullock P. Salmonella meningitis and multiple cerebral abscesses in an infant. International J Antimicrob Agents 1999; 13: 131–132.
15. Matsubara K, Tahara S, et al. Salmonella enteritidis osteomyelitis of the tibia – a case report and review of literature on Salmonella osteomyelitis of Japanese patients. Kansenshogaku Zasshi 2003; 77: 516–520.
16. Buchwald D, Blaser M. A review of human salmonellosis. Duration of excretion following infection with non-typhoid Salmonella. Rev Infect Dis 1984; 6: 345–346.
17. Picard C, Fieschi C, et al. Inherited interleukin-12: IL12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. Am J Hum Genet 2002; 70: 336–348.
18. Staretz-Haham O, Melamed R, et al. Interleukin-12 receptor beta 1 deficiency presenting as recurrent Salmonella infection. Clin Infect Dis 2003; 37: 137–140.
19. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 130–134.
20. Mizuno Y, Takada H, et al. Th1 and Th2-inducing cytokines in Salmonella infection. Clin Exp Immunol 2003; 131: 111–117.
21. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a fait signature. Eur J Immunol 2003; 33: 1461–1464.
22. Moulin F, Sauvé-Martin H, et al. Ciprofloxacin after clinical failure of β -lactam antibiotics in children with salmonellosis. Arch Pédiatr 2003; 10: 608–614.
23. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004; 350: 38–47.
24. Kleanthous H, Smith HR, et al. Haemolytic uraemic syndromes in the British Isles, 1985–8: association with verocytotoxin producing Escherichia coli. Part 2: microbiological aspects. Arch Dis Child 1990; 65: 722–727.
25. Iwamaru Y, Miyake M, et al. An inhibitory factor for cell-free protein synthesis for Salmonella enteritidis exhibits cytopathic activity against Chinese hamster ovary cells. Microb Pathog 2001; 31: 283–293.
26. McKusick VA (Ed.) Mendelian inheritance in man. Catalogs of human genes and genetic disorders, Edn. 12 Johns Hopkins University Press, Baltimore, USA 1998.
27. Mihál V, Michálková K, et al. Salmonelová artritida ramenního kloubu u kojence. Pediatrie pro praxi 2003; 6: 327–329.