

Prof. Dr. Budai József

Pertussis (gyermekbetegség felnőtt korban?)

Összefoglalás

A pertussis járványtana az utóbbi években jelentős változást mutat. Számos országban egyre több a megbetegedés a fiatal csecsemők között, másutt pedig – elsősorban az USA-ban, Kanadában és Nyugat-Európában –, a betegség növekvő súlya főleg a serdülőket és a felnőtteket érinti, itt az elhúzódó köhögések 10%-a pertussisnak bizonyul. Hazánkban a pertussis helyzet változatlanul kedvező.

Bővültek a kórokozóval és a betegség patogenezisével kapcsolatos ismeretek, a diagnosztikus eszközök finomítása pedig egyrészt a betegségnek az addig véltnél szélesebb elterjedtségét igazolja, másrészt alaposabb betekintést nyújt a szervezet immunválaszába is. Az új, sejtmentes (acellularis) vakcinák kidolgozása és széleskörű alkalmazása javítja a megelőzés lehetőségeit.

Mindezek nem csupán a gyermekorvosi tevékenységre vannak hatással, hanem érintik a serdülőkkel és a felnőttekkel foglalkozó szakágat is. Különösen fontos lenne az elhúzódó „köhögéses betegségek” kóroki vizsgálata hazánkban is.

A pertussis korábban *par excellence* gyermekbetegségnek számított, az utóbbi néhány évben azonban mind inkább kiderül, hogy a kórkép nem ritka a serdülők és a felnőttek között sem. Az epidemiológiai helyzet változása, valamint a modernebb oltóanyag iránti jogos igény is, a vizsgálatok sorozatát indította el.

A pertussis a légutak heveny fertőzése, létrehozásában a *Bordetella* genus tagjai, a *Bordetella* alfajok a *B. pertussis*, a *B. parapertussis*, a *B. bronchiseptica* és a *B. holmesii* játszanak szerepet. A kórkép világszerte előfordul, minden életkorban kialakulhat, legsúlyosabb a védtelenséggel nem rendelkező csecsemők *B. pertussis* okozta betegsége.

Patogenezis

A kórokozóra vonatkozó ismeretek

terén a modern laboratóriumi és genetikailag vizsgálatok segítségével jelentős előrehaladás történt, és tökéletesedtek a diagnosztika lehetőségei is.

A *B. pertussis* kizárólag emberre patogén, a *B. parapertussis* egyes állatokban is kórokozó, itt nem progresszív, idült pneumóniát hoz létre. A *B. bronchiseptica* gyakori kórokozója a kölyökkutyák broncho-pneumóniájának („kennel disease”), de emberre, különösen kisgyermekekre is ráterjedhet. A *B. holmesii*, amit súlyos immunkárosodott beteg véréből újabban izoláltak, szintén pertussist okozó ágensnek bizonyult.

Korábban a *Bordetellákat* non-invaszív ágenseknek tartották, de kiderült, hogy mindegyik képes invázióra és az epitheliális sejtekben túlélésre. Közös jellegzetességük a légúti csillószőrös hámsejtek iránti tropizmus, a fertőzéses folyamat az itt bekövetkező kolonizációval indul.

A *Bordetellák* számos toxint és virulencia-faktort termelnek, amelyek a kórokozó megtapadásban, és a betegség kialakításában játszanak szerepet. Ezek a *pertussis toxin* (PT), a *filamentosus haemagglutinin* (FHA), az extracellularis adenilát-cikláz toxin (ACT), a *pertactin* (PRN), a *tracheális cytotoxin*, *hőlabil toxin*, és a *fimbriális adhezinek* (FIM). A felsoroltak, a *pertussis toxin* kivételével, megtalálhatók a *B. parapertussis*-ban is, PT-t azonban kizárólag a *B. pertussis* képes termelni.

Antigének

A *Bordetellák* főbb antigénjei jórészt azonosak a fentebb ismertetett virulencia faktorokkal. A felsoroltak egyben a védelmet biztosító „protektív antigének” is, az ellenük termelődő antitestek nagy szerepet játszanak az immunitásban. Az újabban előállított, sejtmentes, acellularis pertussis vakcinák (Pa) a felsorolt antigének közül néhányat mindig tartalmaznak, változó számban, különböző kombinációkban.

Sejt-közvetítette immunitás

Mind több adat mutatja, hogy a sejt-közvetítette immunitásnak fontos szerepe van a pertussis elleni immunitásban. Mind az acellularis pertussis vakcinával, mind pedig a

teljes sejtes oltóanyaggal előzetesen immunizált egerekben az élő baktériummal történő fertőzéssel szembeni védtelenség független a keringő ellenanyagoktól. Az alapozó oltásokat követően T és B memóriasejteket lehetett kimutatni. Háromszori Pa oltást követően évek múltán is megtartott volt a védtelenség, csökkenő ellenanyagszint mellett is. Mindezek azt igazolják, hogy a cellularis immunitásnak legalább akkora szerepe van a *B. pertussis* elleni védtelenségben, mint a humorális védelemnek.

A betegség

A pertussis típusos esetben jellegzetesen három szakaszban lezajló betegség. 1-2 hétig tartó, légúti hurutos jelek vezetnek be („hurutos szakasz”), főként éjszakai köhögéssel, majd a tünetek egyre súlyosabbá válásával alakul ki a „paroxysmalis köhögés szakasza”. Erre jellemző a 4-6 héten át fennálló, rohamokban jelentkező, kínzó köhögés, a hangos, húzó belégzés („szamár-ordítás”), és a rohamot befejező hányás. A tünetek enyhülésével, majd fokozatos megszűnésével, 2-3 hét alatt zajlik le, a „rekonvaleszcens szakasz”. A légúti ingerek vagy izgalom kiváltotta köhögés, azonban még hónapokig pertussisra emlékeztető lehet. A szövődmények különösen csecsemő- és fiatal kisdedekben gyakoriak, az otitis media, és pneumonia mellett, ritkábban neurológiai jellegű komplikációk (eclampsia) is felléphetnek.

A felnőttkori betegség, az aktuális védtelenség mérvétől függően, széles skálán alakulhat ki. Leggyakoribb tünet az elhúzódó, 2 héten túl fennálló, izgatott köhögés, esetleg befejező hányással. A hangos, húzó belégzés e korban ritka. A gyermekkori formára jellemző laboratóriumi jelek (magas fehérvérsejt-szám, extrém lymphocytosis) a felnőttek betegségében nemigen alakulnak ki.

Újabb, széleskörű felmérések azt mutatják, hogy az enyhe, atípusos kórformák gyakoribbak, mint azt korábban vélték, különösen érvényes ez az oltottak, a serdülők és a fiatal felnőttek vonatkozásában. Utóbbiak fertőző forrásként szerepelnek, a nem oltott csecsemők és fiatal gyermekek megbetegedései többnyire

Prof. Dr. Budai József
Fővárosi Szent László Kórház
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

ezekből a fel nem ismert esetekből származnak.

A *B. parapertussis* okozta kórfolyamat hasonló, de kevésbé súlyos lefolyású. Az etiológiai elkülönítés kizárólag laboratóriumi vizsgálatokkal lehetséges.

Diagnózis – esetdefiníció

A diagnózis típusos esetben a klinikai kép alapján is valószínűsíthető. Figyelembe kell azonban venni, hogy a *B. pertussis* mellett számos vírus és bakteriális ágens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *adenovirus*) is okozhat hasonló köhögéses rohamokkal járó tünetegyüttest. További bonyodalom, hogy gyakori a kevert fertőzés is. A nem *B. pertussis* okozta vagy nem tisztázott etiológiájú, de klinikailag pertussisnak tűnő kórképeket *pertussis szindróma* névvel illetik.

A *Bordetella* fertőzések megerősítésében a laboratóriumi vizsgálatok kiemelkedő fontossággal bírnak.

A kórokozó kimutatása a betegség első néhány hetében az orr-garatúri mintából lehetséges. A tenyésztési vizsgálat érzékenysége az első 2-3 hétben is csak mintegy 20-40%, később tovább csökken. Különösen alacsony az izolálási arány az oltottak esetében és az antibiotikus kezelés megkezdése után. Javítja a helyzetet ha PCR (polimerase chain reaction) vizsgálat végezhető, ezzel a kórokozó kimutatásának valószínűsége a tenyésztéshez képest 2-3-szorosára emelkedik. A vizsgálat hazánkban még nem tartozik a rutin eljárások közé.

Az etiológia tisztázásában segítséget nyújt a szerológiai vizsgálat is. Az ellenanyagok titereiben bekövetkező változások megállapítására optimális a savópár vizsgálata, erre azonban az első vérminta levételének rendszeres késedelmé miatt csak ritkán van lehetőség. A mindennapos rutinmunkában a diagnózis tisztázásához általában csak egyetlen savóminta áll rendelkezésre, ami a betegségnek már abból az előrehaladottabb szakaszából származik, amikor a pertussis gyanúja felmerül.

A pertussis diagnózis laboratóriumi megerősítéséhez vagy kizárásához optimális esetben az alábbiak nyújtanak segítséget:

Biztosan pertussisnak tartható az eset,

- ha a katéteren át, aspirációval nyert naso-pharyngeális váladékból a *B. pertussis* izolálható,

- ha a váladék PCR vizsgálata pozitív eredményt ad,
- ha az akut és a rekonvaleszcens savók között legalább 4-szeres titeremelkedés következett be a PT antitestekben, illetve három egyéb antigén közül (FHA, PRN, FIM) legalább kettővel szemben.

Valószínűsíthető a pertussis diagnózis egy szeri savóvizsgálattal

- ha a PT antitest, illetve a másik három közül (FHA, PRN, FIM) kettő esetében magasabb az ellenanyagok titere, mint az egészséges lakosság (véradók, terhesek, újonc katonák stb.) szérumban mért 99,9 percentil,
- ha az ellenanyagok titereinek standard deviációja – a fenti kritériumok szerinti rendben – legalább háromszor nagyobb, az egészséges felnőtt kontrollok értékéhez képest; ez 98 körüli percentilnek felel meg.

Kezelés

Bár számos antibiotikumot vizsgáltak a *B. pertussis* (és más bordetellák) elleni hatást illetően, beleértve az újabb quinolonokat is, változatlanul a macrolidek, különösen az erythromycin a terápiás „arany standard”. Az erythromycin alkalmazása esetén azonban szem előtt kell tartani a gyógyszernek a hypertrophiás pylorus stenosis kiváltásában feltételezett szerepét.

Járványügy

Az utóbbi években mind több megfigyelés mutatja, hogy a pertussis nem csupán a gyermekek betegsége, hanem serdülőkben és felnőttekben is előfordul. A felnőttkori fertőzés akár 50%-ban is klinikai jelek nélküli, ezek a csecsemők és gyermekek megbetegedéseinek fertőző forrásai! Az idősebbek infekciói, amelyek a vakcinációs, illetve a természetes immunitás hanyatlása miatt következnek be, magyarázatul szolgálnak a magas szinten oltott, és az oltatlan populációban is 3-4 évenként fellépő járványok kialakulásához. Az oltott és fertőzött gyermekek „csendes rezervoár”-ként szerepelnek, klinikai jelek nélkül is, a fertőzések közösségen belüli átvitelében. Több esetben kiderült, hogy a serdülők, a gyermekkor immunizálás ellenére is, fogékonyak a tünetes pertussisra, valamint az is ismert, hogy járványkitöréseket egy közösségen belül különböző törzsek okozhatnak. Általánosan elfo-

gadott nézet, hogy az oltottak későbbi megbetegedésében a fő ok az immunitás hanyatlása, és nem valamely új, hipotetikus, hipervirulens törzs betörése.

Nyilvánvalóan fertőző források azok az elhúzódó légúti betegségben szenvedők is, akiknek kórfolyamatát *B. pertussis* tartja fenn. Az USA-ban és Kanadában végzett széleskörű felmérésekben derült ki, hogy a serdülők és a felnőttek 2 hétnél hosszabban tartó, izgatott köhögéssel járó légúti megbetegedéseiben a *B. pertussis* etiológiai szerepe akár 10% is lehet.

A kórok tisztázásának a lehetőségét azonban több tényező befolyásolja. Meghatározó például, hogy az orvos a kórfolyamat elején vagy csak későbbi szakaszában kér laboratóriumi segítséget. Ez ugyanis önmagában eldönti, hogy van-e egyáltalán lehetőség a kórokozó kimutatására, valamint azt is, hogy a szerológiában vizsgálható-e savópár vagy csupán a rekonvaleszcens savó titerének a megállapítására van mód. Meghatározó természetesen az is, hogy a laboratóriumi háttér felkészültsége és felszereltsége kellő szinten van-e.

Megelőzés védőoltással

A pertussis elleni immunizálást évtizedeken át a klasszikus „teljes sejt” (pertussis whole = Pw) vakcinával végezték, amiben az antigén a *Bordetella pertussis* I. fázisú, virulens változata, inaktivált állapotban. Az oltások döntő többségét, jelenleg is Pw oltóanyaggal végzik világszerte, főleg anyagi okok miatt.

Az elmúlt 15 év alatt számos acellularis pertussis (Pa) vakcinát fejlesztettek ki, elsősorban a Pw okozta mellékhatások kiküszöbölése vagy csökkentése érdekében. Az egyes gyári készítmények összetétele változó, a *B. pertussis* egyes protektív antigénjeit eltérő kombinációban tartalmazzák. Általánosan elfogadott, hogy a hatásos immunitás létrehozásában a PT, a PRN és a FIM a „kulcs-antigének”, ennek megfelelően minden Pa tartalmaz PT-t, többségük FHA-t és néhány fimbria antigént vagy PRN-t is. Más-más azonban a PT mennyisége és az előzetes detoxikálás módja (formaldehid, glutaraldehyd, H₂O₂, genetikai módszer).

A Pa oltóanyagokat illetően még sok a nyitott kérdés. Az alapimmunizálásra, a Pw-hez hasonlóan általában 3 + 1 oltást adnak és az oltásokat

a 2. vagy 3. hónapos korban kezdik meg. Számos ország 5 oltást végez. Ami az oltási reakciókat illeti, a bejelentett mellékhatások aránya a Pa oltásokban kisebb, mint a Pw után. A Pa-t a biztonsági, és hatékonysági vizsgálatok kedvező eredményi alapján mind több országban alkalmazzák. Megjegyzendő azonban, hogy a WHO a Pa vakcinákkal kapcsolatosan fennálló bármely ellátási nehézség esetére a Pw további alkalmazását javasolja.

A pertussis epidemiológiájában az utóbbi évek változásai, a serdülők és a felnőttek közötti gyakoribb megbetegedések miatt felvetődik az emlékeztető oltások kérdése. Az eddigi tapasztalatok azt mutatták, hogy a Pa oltóanyagok immunogenitása és tolerálhatósága az idősebb korúak esetében is kiváló. A serdülők rutin emlékeztető oltását Franciaországban és Németországban is bevezették, a felnőtteket azonban még sehol sem oltják rendszeresen. Bár nyitott kérdés a megfelelő oltási intervallum is, gyakorlati szempontból elfogadható megoldásnak látszik a pertussis újraoltás beépítése a 10 évenkénti tetanusz és diftéria vakcinába.

Hazai helyzet

Magyarországon a pertussis helyzet kiemelkedően jó. A csecsemők és gyermekek között a klinikailag pertussisnak tartott megbetegedések száma, hosszú ideje, évente 10 alatti, ez mindennek előtt az oltási naptárban előírtak közel 100%-os végrehajtásának köszönhető. Jóllehet a hazai használatban lévő *diphtheria-pertussis-tetanus* oltóanyagok Pw antigént tartalmaznak, az oltások mellékhatásai az irodalomban leírtakhoz képest, akár az előfordulás frekvenciáját, akár pedig az esetek súlyosságát vesszük figyelembe, jelentéktelenek. Az igen kedvező járványügyi helyzet pedig a vakcinák hatékonyságát igazolja. Nincs viszont semmi adat, de még felületes benyomás sem arra nézve, hogy az idősebbek, serdülők és felnőttek között milyen gyakorisággal fordulnak elő azok az elhúzódó, súlyos köhögéssel járó kórformák, amelyek a nyugati országokban oly jelentős számban kerülnek ambuláns ellátásra, és amelyekben a *Bordetella* genus tagjait jelentős arányban találják kórokozónak. A helyzet tárgyalagos megítéléséhez tartozik

azonban még az is, hogy a hazai laboratóriumi hálózat jelenleg nincs kellően felkészülve a modern *Bordetella* diagnosztika kellő szinten történő, nagyobb számú végzésére.

Következtetések

A felnőttekkel foglalkozó orvosok figyelmét fel kell hívni arra, hogy pertussis nem kizárólagosan gyermekbetegség, hanem előfordulhat a serdülőkben és felnőttekben is.

Meg kell teremteni „köhögései betegségek” modern diagnosztikájának laboratóriumi feltételeit, különös tekintettel a *Bordetella* fertőzésekre, és biztosítani kell a vizsgálatok általános elérhetőségét.

Fel kell készülni a jelen oltási gyakorlat korszerűsítésére, a modernebb acellularis vakcinák majdani bevezetésére.

Az oltási rendszer előírásainak következetes betartásával, különös tekintettel a csecsemők, illetve a kisdetek magas arányú átoltottságára, biztosítani kell a pertussis jelenlegi kedvező járványügyi helyzetének stabilitását. Emellett, ha ez indokoltá válik, fel kell készülni a serdülők, és esetleg a felnőttek emlékeztető oltására is.



SpringMed Betegtájékoztató Füzetek

ONKOLÓGIA

A SpringMed Kiadó és a Magyar Rákellenes Liga ez év májusától folyamatosan kívánja megjelentetni az amerikai National Cancer Institute, a Leukemia & Lymphoma Society és más onkológiai intézmények által elkészített és validált betegtájékoztató kiadványok magyar nyelvű és a helyi viszonyokra adaptált változatát. A sorozat szakmai szerkesztői Prof. Dr. Eckhardt Sándor és Dr. Vasváry Artúrné (Rákliga).

A kiadványokat hazai onkológus szakemberek lektorálják.

SpringMed Kiadó

Tel./Fax: (06 23) 440 989,
e-mail: springmed@mconet.hu,
postacím: 2040 Budaörs, Pf. 78.
Terjesztés: Tel/Fax: 367-3828,
e-mail: yankari@freemail.hu,
postacím: 1307, Budapest, Pf. 45.

