

STÁLE AKTUÁLNÍ PERTUSE

MUDr. Jarmila Vospělová, doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.

Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Třítýdenní novorozenec byl hospitalizován pro intermitentní suchý kašel. Následné apnoické pauzy provázené cyanózou a bradykardií, rozvoj křečí a hypotenze si vyžádaly překlad na JIP, umělou plicní ventilaci a komplexní resuscitační péči. V diferenciální diagnostice byla zvažována infekční etiologie (viry, bakterie), onemocnění CNS, vrozená komunikace mezi dýchacím a zažívacím traktem (tracheoefozofageální píštěl) a patologický gastroefozofageální reflux. Klinický obraz, leukocytóza s lymfocytózou a více než čtyřnásobný vzestup titru protilátek IgA a IgG proti *Bordetella pertussis* vedly ke stanovení diagnózy pertuse. Zdrojem infekce byla nemocná matka chlapce, u které byly prokázány protilátky IgG proti pertusovému toxinu.

Úvod

Pertuse je akutní, vysoce infekční onemocnění dýchacích cest, jehož původcem je aerobní gram-negativní kokobacil *Bordetella pertussis* (BP). Přenos se uskutečňuje kapénkovou cestou, hlavně v uzavřených prostorách s větší koncentrací lidí.

Před objevením očkovací látky patřila pertuse mezi nejobávanější dětské infekční nemoci s vysokou úmrtností především během prvního roku věku (5). Po zavedení povinného očkování (v ČR v roce 1958) se počet onemocnění výrazně snížil. V posledních letech je však z mnoha zemí s dobrou proočkovaností kojenců a předškolních dětí opět hlášena zvýšená incidence infekce a to ve dvou věkových skupinách: u dosud neočkovaných novorozenců a kojenců a u adolescentů a dospělých (1, 2, 7). Je známo, že obranyschopnost po vakcinaci proti BP, nebo po proběhlém onemocnění pertusis není celoživotní. Po 3 až 5 letech po očkování či proběhlém onemocnění se snižuje a za 12 let je nedostatečná (5, 7). To vysvětluje rozmanitou intenzitu klinických příznaků ve druhé skupině pacientů. Právě adolescenti a dospělí, u kterých infekce probíhá často subklinicky (dlouhotrvající intermitentní kašel) a může zůstat nepoznána, jsou nebezpečným zdrojem nákazy pro dosud neočkované novorozence a kojence. U těch má infekce zpravidla těžký až fatální průběh. Matky těmto dětem neposkytují dostatečnou ochranu pasivním transplacentárním přenosem IgG protilátek. Nejčastějším zdrojem nákazy pro kojence (až 50 % případů) jsou infikovaní dospělí, kteří jsou s nimi v úzkém kontaktu (69 % představují jejich matky) (1, 2, 7, 12).

Kazuistika

Třítýdenní novorozenec byl hospitalizován pro suchý kašel při levostranné bronchopneumonii.

Osobní, rodinná a epidemiologická anamnéza. Chlapec byl ze druhé fyziologické gravidity ukončené pro nepostupující porod a hrozící hypoxii plodu v termínu císařským řezem. Porodní hmotnost měl 3300 g, porodní

délku 51 cm. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací. Pro novorozeneckou žloutenku byla indikována jednodenní fototerapie. Z očkování podstoupil BCG vakcinaci. Při propuštění z porodnice byl plně kojen, přibýval. Rodinná anamnéza byla bezvýznamná. Matka chlapce užívala v době jeho přijetí na kliniku antibiotika penicilinové řady pro dva týdny trvající suchý kašel.

Nynější onemocnění. Dle maminky chlapec suše pokašlával již v porodnici. Při atakách kašle neprošedával. Horečku neměl, při kojení se nezadýchával, na váze přibýval. Závislost kašle na krmení maminka popírala. V mezidobí mezi záchvaty kašle byl zcela bez obtíží. Pro výše uvedené příznaky byl vyšetřen praktickou dětskou lékařkou, která indikovala snímek plic. Na snímku byla popsána levostranná bronchopneumonie. Byla zahájena léčba cefalosporiny I. generace, antitusiky a antihistaminiky. Ta však neměla efekt, a tak byl chlapec po třech dnech léčby odeslán k hospitalizaci.

Somatické a laboratorní vyšetření při přijetí. Jednalo se o třítýdenního, mírně ikterického novorozence, dobře prokrveného, bez známek dušnosti, se zcela fyziologickým fyzikálním nálezem. Hmotnost 3500 g, délka 52 cm, obvod hlavy 36,5 cm. Během vyšetření občas dráždivě zakašlal. Krevní obraz: Hb 137 g/l, HtK 0,38, erytrocyty $3,94 \times 10^{12}/l$, leukocyty $15,5 \times 10^9/l$, trombocyty $341 \times 10^9/l$, manuální diferenciální rozpočet leukocytů: gr 15 %, tyč 5 %, eo 3 %, mo 8 %, ly 69 %. Biochemie: CRP < 3 mg/l, mineralogram, osmo-

lality séra, ALT ve fyziologickém rozmezí pro daný věk, moč chemicky a sediment negativní. Nález na rentgenovém snímku plic byl hodnocen zkušeným rentgenologem sporně, bez infiltrace plicního parenchymu. K vyloučení infekční etiologie kašle byla odebrána kultura z nazofaryngu, serologie na respirační viry, *Mycoplasma pneumoniae*, chlamydie, pertusi a paraptus.

Léčba a další průběh hospitalizace. Po přijetí byla zahájena symptomatická léčba kašle zpočátku antitusiky, po zvlhčení inhalacemi s mukolytiky. Frekvence krátce trvajících atak kašle se snižovala. V mezidobí byl bez obtíží, ke krmení se hlásil, při pití problémy neměl, přibýval, byl afebrilní. Jeho fyzikální nález byl zcela v normě. Sedmý den hospitalizace matka upozorovala usilovný sakadovaný výdech a po jednom ze záchvatů kašle došlo k apnoické pauze s prošednutím (saturace kyslíku 75 %) a bradykardií (TF 60/min). Stav se upravil po odsátí a prodýchání maskou a vakem s insuflací kyslíku. Následoval překlad na JIP. Krevní obraz při překladu na JIP: Hb 103 g/l, HtK 0,29, erytrocyty $3,06 \times 10^{12}/l$, leukocyty $29,0 \times 10^9/l$, trombocyty $360 \times 10^9/l$, manuální diferenciální rozpočet leukocytů: gr 17 %, tyč 2 %, mo 10 %, ly 70 %, plazmatické buňky 1 % (tabulka 1). Biochemie: CRP < 3 mg/l, hladina sérových minerálů, glykemie, urea, kreatinin, jaterní testy, Astrup v normě.

Chlapec byl zajištěn parenterálně antibiotikem makrolidové řady. Byl krmen nazogastričnou sondou a měl doplňkovou parenterální výživu. V dalších dnech se stupňovala četnost

Tabulka 1. Normální počet leukocytů a jejich diferenciální rozpočet v novorozeneckém období a hodnoty u pacienta

	Novorozenecké období	Pacient	
		Při přijetí	Překlad na JIP
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	5,0–19,5	15,5	29,0
Neutrofilní segmenty (%)	30–40	15	17
Neutrofilní tyče (%)	3–5	5	2
Lymfocyty (%)	48–63	69	70
Monocyty (%)	5–9	8	10
Eozinofilní segmenty (%)	2–3	3	–
Bazofilní segmenty (%)	0–0,75	–	–

záchvatů kašle, při kterých vždy zrudnul a zvýšil svalový tonus. Jejich trvání bylo do 15–30 sekund. Některé byly ukončeny apnoickou pauzou s poklesem saturace kyslíku k 80% a bradykardií (TF 70/min), které se spontánně upravily. Frekvence a tíže apnoí narůstala, objevila se horečka, přidaly se záškuby mimického svalstva a svalů horních končetin. Byl zaintubován a napojen na umělou plicní ventilaci (UPV). Centrální etiologie apnoí se nejevila příliš pravděpodobná, ultrasonografické vyšetření mozku vykazovalo fyziologický nálezu, lumbální punkce vyloučila neuroinfekci. Bylo pokračováno v léčbě makrolidy po dobu deseti dnů. Pro oběhovou nestabilitu byla nutná podpora katecholaminy, pro anemizaci dostal pacient transfuzi erymasy. Stav byl dále zkomplikován rozvojem oboustranné bronchopneumonie (*Klebsiella pneumoniae*) a krvácením do plic. Koagulační parametry byly v normě (Quick 80%, aPTT 25,5 s). Po 14 dnech byla ukončena UPV, ale stále přetrvával intermitentní kašel, na jehož konci občas následovalo zvracení a objevil se inspirační stridor. K vyloučení gastroezofageálního refluxu (GER) a možné komunikace mezi jícnem a dýchacími cestami byla provedena pasáž jícnem s fyziologickým nálezu. 24hodinová pHmetrie jícnu prokázala patologický GER. Epizody refluxu korelovaly se záchvaty kašle a mohly být kašlem vyvolány. Přímá laryngoskopie a bronchoskopie vyloučily patologii v oblasti dýchacích cest. Třetí den po extubaci došlo k rozvoji generalizovaných tonicko-klonických křečí končetin a záškubů mimického svalstva. Neurologický nálezu byl neurotopicky negativní, EEG vyšetření neprokázalo ložisko epileptické aktivity. Na mozku byly při CT vyšetření popsány oboustranně výraznější hypodenzity bílé hmoty frontoparietálně a k upřesnění byla doporučena nukleární magnetická rezonance (NMR) v časovém odstupu. Ze vstupních výtěrů z nazofaryngu, odebraných při přijetí, byla vykultivována fyziologická mikroflóra. Párové sérologie byly všechny negativní s výjimkou více než čtyřnásobného vzestupu titru protilátek IgA a IgG proti BP stanovených metodou Elisa a průkazu protilátek proti pertusovému toxinu (PT) metodou Western blot (tabulka 2).

Anamnéza, klinický obraz, leukocytóza s lymfocytózou a více než čtyřnásobný vzestup titru protilátek proti BP vedly ke stanovení diagnózy pertuse. Protilátky IgG proti PT mohly být částečně přeneseny transplacentárně. Zdrojem nákazy byla nemocná matka dítěte,

u které byly rovněž prokázány protilátky IgG proti PT. Vyšetření dalších rodinných příslušníků bylo negativní.

Diskuze

Onemocnění pertusí probíhá u starších dětí a dospělých ve třech stádiích, z nichž každé trvá přibližně dva týdny: katarálním, paroxysmálním a rekonvalescentním. Po 3–12denní inkubaci se objevují katarální příznaky (rýma, zvýšená teplota, kýchání, slzení) následované paroxysmy suchého, dráždivého kašle. Kašel je vyčerpávající, často noční, bývá zakončen zvracením. Nápadné mohou být petechie na horní polovině trupu a subkonjunktivální sufuze. Po přechodu do stadia rekonvalescence se počet, délka a tíže epizod zkracují.

U novorozenců a neočkovaných či nedostatečně očkovaných kojenců (tedy do čtvrtého měsíce věku) je průběh pertuse odlišný. Po nesignifikantních katarálních příznacích dobře vypadajícího kojence kašle, při kašli se dusí, ztíženě dýchá, zatíná končetiny, slzí, vyvaluje oči a rudne ve tváři. Klinické příznaky ale mohou být i atypické a bývají zaměněny za jiná onemocnění (1, 11, 12). Prvním příznakem může být apnoe a cyanóza bez úvodního kašle (1, 3, 5, 10). Nápadný bývá sakadovaný výdech. U kašlem vyčerpaných kojenců lze pozorovat usilový vdech. Paroxysmální stadium u nich trvá déle než u starších dětí. V období rekonvalescence se kašel stává hlasitějším a nápadnějším, může trvat ve snížené intenzitě až jeden rok.

Celkový nálezu mezi záchvaty kašle může být zcela fyziologický. Obvykle chybí příznaky provázející infekce dýchacích cest vyvolané jinými původci (horečka, mrzutost, exantém, enantém, chrapt, tachypnoe, pískání, poslouchový nálezu na plicích). Syndrom „pertuse“ mohou vyvolat adenoviry, viry influenzy a parainfluenzy, RSV, enteroviry, *Mycoplasma*, chlamydie a *Mycobacterium tuberculosis*.

Z laboratorních vyšetření je přínosné vyšetření počtu leukocytů a jejich diferenciálního rozpočtu. V pozdním katarálním a paroxysmálním stádiu se počet bílých krvinek pohybuje mezi $15\text{--}20 \times 10^9/\text{l}$, ale není neobvyklé ani zvýšení až na $60 \times 10^9/\text{l}$. V diferenciálním rozpočtu bývá 60–80% malých lymfocytů. Těžký průběh onemocnění provází extrémní leukocytóza (až $100 \times 10^9/\text{l}$) a trombocytóza ($> 782 \times 10^9/\text{l}$) (8, 10). Příležitostně hypoglykémie jsou důsledkem hyperinzulinizmu,

který – podobně jako změny v krevním obraze – působí uvolněný PT. Nálezu infiltrací na rentgenovém snímku plic signalizují zpravidla bakteriální superinfekci, příležitostně lze nalézt pneumotorax, pneumomediastinum.

K průkazu BP se užívá kultivace z výtěru nosohltanu nebo sekretu dýchacích cest na Bordetově-Gengouově půdě. Odběr materiálu je třeba provést nalačno, případně za 1–2 hodiny po jídle. Získaný materiál je nutné ihned nanést na kultivační půdu a odeslat do laboratoře. Kultivace se v našich podmínkách obvykle nedaří, neboť tato kritéria jsou málokdy splněna (5). Ale i u dobře odebraných vzorků je senzitivita vyšetření nízká (20–40%) (1). V časném stadiu onemocnění lze k průkazu BP použít i polymerázovou řetězovou reakci (PCR) ze sčěrů nebo sekretů dýchacích cest. Její senzitivita je vyšší, ale podobně jako u kultivace, po dosažení paroxysmálního stadia rychle klesá (9). V pozdním stadiu onemocnění je metodou volby sérologické vyšetření protilátek proti antigenům BP, hlavně proti PT, dále fytohemaglutininu (FHA) nebo pertactinu ve třídě IgA, IgM a IgG. Provádí se odběrem párových vzorků séra v odstupu 14–21 dnů (5, 8). Diagnosticky významná je alespoň čtyřnásobná změna titru protilátek. Vyšetření je vždy retrospektivní a není tedy přínosné v akutní fázi onemocnění (2). Jeho senzitivita je ovšem nejvyšší (7). Protilátky IgM mají krátký poločas a jejich přítomnost indikuje aktuální expozici antigenům BP (4).

Antibiotickou léčbu je třeba zahájit vždy při podezření na infekci pertusí. Lékem první volby jsou makrolidová antibiotika: erythromycin 40–50 mg/kg/den ve čtyřech dávkách (14 dnů), clarithromycin 10 mg/kg/den ve dvou dávkách (7 dnů) nebo azithromycin 10 mg/kg/den v jedné denní dávce (5 dnů). U pacientů s léčbou zahájenou již v katarálním stadiu je průběh nemoci kratší a lehčí (3). Uvedeným léčebným schématem se doporučuje léčit i úzké rodinné či jiné kontakty bez ohledu na věk, imunizaci, či příznaky. Rutinní antibiotická profylaxe u exponovaných zdravotníků se neprovádí, v některých zemích je ale nabízena (7).

Kojenci by měli být hospitalizováni vždy. Je třeba pečlivě monitorovat dechovou frekvenci, srdeční akci, saturaci kyslíku, frekvenci záchvatů kašle a jejich intenzitu. Za paroxysmy, které nejsou život ohrožující, lze považovat: záchvaty v délce trvání do 45 sekund, u kterých nedojde k promodrání. Mohou být provázeny tachykardií nebo bradykardií, poklesem saturace kyslíku, které se spontánně upraví na konci paroxysmu po odkašlání hlehu. U kojenců, u kterých záchvaty kašle vedou k únavě s hyperkapnií a/nebo k apnoím, popřípadě křečím, je nutná endotracheální intubace a umělá plicní ventilace.

Tabulka 2. Hladiny protilátek (Pt) proti *Bordetella pertussis* v párových vzorcích séra pacienta

	Pt proti BP Elisa			Western blot PT IgG
	IgA	IgG	IgM	
1. odběr (10. 2. 2003)	0,035	0,294	0,125	–
2. odběr (27. 2. 2003)	0,200	1,204	0,234	Pozitivní

Nejvíce komplikací pertuse vzniká u kojenců v prvním půl roce věku. Závažné jsou sekundární bakteriální pneumonie s respirační insuficiencí (25%) a encefalopatie (1%) (4). Nejčastější klinickou manifestací pertusové encefalopatie jsou křeče, popsány byly i mnohé další (parézy, plegie, ataxie, afazie, slepota, hluchota). Většina případů je klinicky nápadná v paroxysmálním stadiu (76%), mohou se ale objevit kdykoliv v průběhu onemocnění (9% v prvním týdnu, 15% v 5.–7. týdnu). Předpokládané mechanismy vzniku encefalopatie zahrnují protrahovanou hypoxii a krvácení do mozku během atak kašle. Dále se zřejmě podílí přímé působení antigenů BP v CNS. PT a FHA adherují k monocytům, jsou jimi dopraveny do CNS, kde potom dochází ke spuštění imunitní odpovědi (4, 6, 12). V mozkomíšním moku lze prokázat intratekálně produkované protilátky proti těmto antigenům. Křeče u našeho pacienta a nález na CT mozku byly pravděpodobně vyvolány pertusovou encefalopatií, protilátky v likvoru ale bohužel vyšetřeny nebyly. Příčinou úmrtí v kterémkoliv věku bývá zpravidla sekundární bakteriální pneumonie a respirační distress syndrom (ARDS), u novorozenců plicní apoplexie. Ve skupině devíti kojenců, kteří onemocněli pertusí do druhého měsíce věku, všichni vyžadovali UPV. Šest z nich i přes intenzivní péči zemřelo (11).

Náš pacient je ve věku dvanácti měsíců klinicky bez potíží, s fyziologickým somatickým nálezem a věku odpovídajícím psycho-

motorickým vývojem. NMR mozku provedená v časovém odstupu prokázala normální nález.

Závěr

V roce 2003 bylo v České republice hlášeno 323 případů pertuse (14). Vzhledem k jejímu atypickému a závažnému průběhu u nejmladší věkové kategorie dětí a subklinickému průběhu u adolescentů

a dospělých, je třeba na toto onemocnění v diferenciální diagnostice protrahovaného kašle, apnoí, cyanózy a křečí myslet. V některých zemích bylo zavedeno přeočkování adolescentů a dospělých acelulární vakcínou proti BP, která je velice dobře tolerována (7, 12). Tento postup má za cíl chránit dosud neočkované, nebo nedostatečně očkové kojence proti pertusi.

Literatura

1. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88: 802–826.
2. Grimprel E, Njamkepo E, Bégué P, et al. Rapid Diagnosis of Pertussis in Young Infants: Comparison of Culture, PCR, and Infant's and Mother's Serology. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 723–726.
3. Grant CC, McKay EJ, Simpson A, Buckley D. Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 1998; 102: 986–990.
4. Heininger U, Klich K, Stehr K, et al. Clinical Findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study. *Pediatrics* 1997; 6: E10 (full text www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/6/e10)
5. Holčíková A. Pertuse, parapertuse. In: Bartošová D. *Trendy soudobé pediatrie, svazek 2. Dětské infekční nemoci*. Galen 2003: 227–238.
6. Huang D, Tani M, Wang J, et al. Pertussis toxin-induced reversible encephalopathy dependent on monocyte chemoattractant protein-1 overexpression in mice. *J Neurosci* 2002; 22: 10633–10642.
7. von König CH, Halperin S, Riffelmann M, et al. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 744–750.
8. Long SS. Pertussis (Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis). In: Behrman et al. *Nelson textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company 2000: 838–842.
9. de Melker HE, Versteegh FGA, Conyn-van Spaendonck MA, et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella pertussis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 800–806.
10. Mikelova LK, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis. *J Pediatr* 2003; 143: 576–581.
11. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000; 12: 898–900.
12. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980–1999. *JAMA* 2003; 290: 2968–2975.
13. Tonon S, Goriely S, Aksoy E, et al. Bordetella pertussis toxin induces the release of inflammatory cytokines and dendritic cell activation in whole blood: impaired responses in human newborns. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3118–3125.
14. www.szu.cz/cem/epidat/epidat.htm