

# PNEUMOKOKOVÉ INFEKCE V DĚTSKÉM VĚKU

MUDr. Zuzana Blechová

Infekční klinika, FN Bulovka, Praha

*Streptococcus pneumoniae* je nejčastějším původcem běžných infekcí respiračního traktu, ale způsobuje též závažná invazivní onemocnění s mortalitou až 23 %. Záchytnost invazivních pneumokoků je však poměrně nízká. Současně narůstá jejich rezistence vůči běžně používaným antibiotikům. Pro prevenci invazivních infekcí ohrožených dětí od 2 měsíců je dostupná konjugovaná sedmivalentní vakcína.

**Klíčová slova:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumokokové invazivní infekce, dětský věk – očkování, pneumokoková konjugovaná vakcína.

*Streptococcus pneumoniae* is the most often etiologic agent of common infections of the respiratory tract, but it also can induce severe invasive infection with mortality up to 23 %. However, the detection of invasive pneumococci is difficult and its resistance to common antibiotics increases. Conjugated sevenvalent vaccine is available to prevent from invasive pneumococcal infections of children from 2 months of age.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal invasive disease, childhood, vaccination, pneumococcal conjugated vaccine.

Pediatr. pro Praxi, 2006; 2: 91–95

## Jaké jsou vlastnosti pneumokoka?

*Streptococcus pneumoniae* je grampozitivní, nesporulující, aerobní diplokok, který je součástí normální flóry nosohltanu u 20–40 % dětí a 5–10 % dospělých osob. V kolektivech jej však lze prokázat až u 40–60 % batolat a dětí! Je nejčastějším bakteriálním původcem běžných infekcí respiračního traktu – otitid, sinusitid, bronchopnemonií, pneumonií, akutních exacerbací chronické bronchitidy. Závažné jsou infekce krevního řečiště, meningitidy a sepse, vzácnější perikarditidy, myokarditidy a peritonitidy. Počet onemocnění kolísá v průběhu roku s maximem v zimních měsících. Podle údajů WHO umírá ve světě ročně více než milion dětí do 2 let na pneumokokové infekce, a to zejména nemoci dolních cest dýchacích a komplikace otitid, meningitidy. V jejich incidenci lze pozorovat výrazné geografické rozdíly.

Nejdůležitějšími antigeny, určujícími virulenci pneumokoků, jsou typově specifické kapsulární polysacharidy, kterých je více než 90. Další proteinové antigeny již nemají zásadní význam v rozvoji specifické imunity, např. cytolytický pneumolysin, neuraminidáza, hyaluronidáza, povrchový protein A (PspA) a adhezin A (PsaA), jiné adheziny. V České republice způsobují nejčastěji invazivní onemocnění u dětí sérotypy 1, 3, 4, 14, 6B, 9V, 19F, 23F a otitidy sérotypy 1, 3, 6B, 9V, 11A, 14, 19F, 23F, 28F.

Od 6. měsíce života dochází ke kolonizaci nosohltanu jednotlivými typy pneumokoků. Jedinci, kteří mají protilátky proti více sérotypům, se méně často stávají nosiči pneumokoků. Nosičství rezistentních kmenů *Streptococcus pneumoniae* hraje nepochybně roli v přenosu nákazy, je časté u dětí do 6 let s otitidou. Průnik mikrobů z kolonizovaného nasofaryngu usnadňují faktory poškozující mukociliární epitel, předchozí virová infekce, alergie, toxické látky, aspirace cizorodých látek. Pneumokoky se mohou šířit přímo na okolní struktury nebo hematogenní cestou – množí se ve středním uchu, vedlejších dutinách nosních, plicích, CNS. Méně často se šíří kapénkovou nákazou a těsným kontaktem, zejména v kolektivních zařízeních.

Invazivními infekcemi jsou ohroženi pacienti s malnutricí, vrozenými a získanými poruchami imunity (komplementu – zejména složky C5a, fagocytózy, s absencí protilátek IgG proti antigenům pouzdra). U primárních i sekundárních asplenií bývají perakutní infekce, často s úmrtím do několika hodin. Predispozice představují rovněž poruchy ledvin, jater, diabetes mellitus, chronická obstrukční choroba plic, abúzus drog a alkoholu, nádory hematopoetického systému. Rizikovým faktorem invazivních onemocnění u dětí do dvou let jsou opakované akutní otitidy, návštěva kolektivního zařízení a expozice tabákovému kouři.

## Jaká onemocnění způsobují pneumokoky?

**Akutní otitida** je jedna z nejčastějších respiračních infekcí v prvních třech letech života, prodělá ji – často opakovaně – až 80 % dětí. Předchází jí virový infek, rýma, tubární katar. Nejčastěji způsobují akutní hnisavé záněty středouší pneumokoky, o něco méně často hemofily. U kojence se projeví horečkou, neklidem, bolestivým pláčem, u starších lze již bolest lokalizovat. Zásadou je nezbytné otoskopické vyšetření, při purulentním nálezu u paracentézy by se nemělo opomíjet mikrobiologické vyšetření.

Akutní sinusitida se obvykle projevuje horečkou, purulentní rýmou, bolestmi hlavy, avšak může být též příčinou protrahovaného neproduktivního kašle. Postihuje všechny věkové skupiny kromě kojenců. V diagnostice je důležité si uvědomit, že 80 % katarů horních cest dýchacích je provázeno RTG známkami zbytnění sliznic. Proto je nezbytné tyto nálezy vždycky posuzovat s klinickým korelátem.

Typickou invazivní pneumokokovou infekcí je **krupózní pneumonie**, v dětském věku je však vzácná. Začíná náhle horečkou, třesavkou, progredující dechovou tísní s bolestmi na hrudníku. Suchý, dráždivý kašel na začátku se mění na produktivní s vykašláváním rezavého sputa. Na rtg snímku je patrné

lobární až alární zastření, u poloviny nemocných s pleurálním výpotkem. Perakutní průběh, často končící úmrtím, bývá u asplenických pacientů a dětí s malnutricí. V USA je ročně zaznamenáno kolem půl milionu těchto onemocnění s 10 % letalitou, zejména u pacientů s bakteriemií. V dětském věku jsou častějšími respiračními infekty **lobární pneumonie** a **bronchopneumonie**. Maximum jejich výskytu je v pozdním podzimu a v zimních měsících, odpovídá výskytu chřipkových onemocnění. Nejčastější sekundární komplikací chřipky je pneumokoková bronchopneumonie. Obvykle koncem prvního týdne chřipky dochází ke zhoršení stavu, kašle a opětovnému vzestupu teploty. Má příznivější prognózu nežli pneumonie virová, ale přesto její mortalita dosahuje 5 %, nejvíce u sérotypu 3.

Pneumokoky se podílejí na **akutní exacerbaci chronické bronchitidy**, ale spíše u dospělé populace, u dětí je až 95 % bronchitid virového původu.

**Pneumokoková meningitida** má obvykle zdroj infekce v chronických zánětech středouší, vedlejších dutin nosních, pneumoniích a úrazech hlavy. Nástup klinických příznaků je pozvolnější než u meningitid jiného původu. Úporné bolesti hlavy nereagující na analgetika doprovází horečka, nauzea, zvracení, známky meningeálního dráždění a event. porucha vědomí. Navzdory léčebným možnostem je mortalita těchto onemocnění 23 %.

U mladých dívek, cirhotiků a dětí s nefrotickým syndromem může dojít k závažné **primární pneumokokové peritonitidě**.

## Proč je záchytnost pneumokoků nízká?

Pro cílenou diagnostiku pneumokokových onemocnění je nezbytná znalost správného odběru biologického materiálu. Vzhledem k necharakteristickým celkovým příznakům nebo z ekonomických důvodů se opomíjí odběr biologického materiálu. Výsledek mikrobiologického vyšetření bývá někdy mylně interpretován.

ván, což významně snižuje záchyt pneumokokových infekcí. U hnisavých otitid se neprovádí rutinně kultivace sekretu zachyceného při paracentéze. Za vyvolavatele sinusitid nelze považovat záchyt *S. pneumoniae* ve výtěru z nosohltanu, kde je součástí běžné flóry. U pneumonií má pouze asi 40 % dětí na začátku známky respiračního infektu, nebývá produktivní kašel. Přes 50 % nemocných je přijato k hospitalizaci pro nejasnou horečku, gastrointestinální obtíže, známky meningeálního dráždění. Zlatým standardem diagnostiky je odběr hemokultury. *S. pneumoniae* bývá prokázán u 10–20 % nemocných. Nemá cenu hledat původce pneumonie ve výtěru z nosohltanu (což je častou chybou), význam by měla bronchoalveolární laváž, která však není standardním vyšetřením. Po nasazení léčby lze event. pneumokokový antigen zachytit z moči. Odběr sputa u dítěte je dubiozní. Pokud již byl pacient léčen antibiotiky, lze použít jako metodu volby vyšetření PCR, které je pozitivní i do 4.–5. dne léčby. U purulentní meningitidy lze pneumokokový původ někdy předpokládat již z anamnézy a klinického obrazu (úraz v předchorobí, otitidy, sinusitidy, mastoiditidy). Agens lze častěji zachytit z likvoru než z hemokultury, event. po nasazení antibiotické léčby metodou PCR. Nezbytným však každopádně zůstává kulturační průkaz agens s určením citlivosti.

### Jaká je strategie léčby pneumokokových infekcí?

V posledních letech celosvětově významně narůstá rezistence pneumokoků k běžně používaným antibiotikům. Přispívá k tomu časté nadužívání antibiotik zejména u respiračních infekcí z diagnostické a terapeutické nejistoty lékařů, kteří jsou navíc pod tlakem rodičů na preskripci antibiotik. Rezistentní pneumokoky mohou být přítomny u nemocného již před léčbou, přenesou se během ní od jiného nosiče nebo jsou selektovány mutací či transformací. Geny kódující tvorbu PBP (penicilin binding proteins) získají sekvence DNA od rezistentních pneumokoků. Změnami na těchto vazebných místech se snižuje kapacita k vazbě antibiotika. Cefalosporiny selektují penicilin rezistentní pneumokoky rychleji než aminopeniciliny. Znepokojujícím faktem je, že podstatně rychleji je selektuje kotrimoxazol a zejména mnohdy nadužívané makrolidy. Znalosti farmakodynamických parametrů přispívají k možnostem podání betalaktamových antibiotik i tam, kde lze předpokládat intermediárně rezistentní kmeny pneumokoků (MIC do 1,0 mg/ml). Pokud je zvýšená dávka podávaného antibiotika taková, aby přesáhla po 40–50 % dávkovacího intervalu MIC infikujícího kmene, je to dostačující k potlačení infekce. V dětské populaci ČR je asi 5 % pneumokoků intermediárně rezistentních k penicilinu, nejvíce u dětí do 2 let.

Lékem volby otitid, sinusitid, exacerbace chronické bronchitidy a komunitních pneumonií je v am-

bulantní praxi amoxicilin v dávce 50–90 mg/kg/den. Zde je brána v úvahu též nízká produkce betalaktamáz *Haemophilus influenzae* jako druhého nejčastějšího bakteriálního patogena dýchacích cest.

Léčba invazivních infekcí je vyhrazena pro infekční nebo pediatrická oddělení, v léčbě se používá krystalický benzylpenicilin G ve vysokých dávkách nebo cefalosporiny II. a III. generace v závislosti na charakteru infekce.

### Jaká je strategie vakcinace proti pneumokokům?

Celosvětově narůstající rezistence pneumokoků na běžná antibiotika a závažný průběh invazivních infekcí je významným tlakem na prevenci těchto infekcí zejména u rizikových skupin osob. V současné době je pro ohroženou dospělou populaci k dispozici 23valentní polysacharidová vakcína Pneumo 23. Je vhodná též pro děti starší 5 let, u nichž se aplikuje v jedné dávce. U starších osob nad 60 let věku by se měl aplikovat booster po 5 letech. Vakcína není účinná pro děti mladší 2 let, které nevytvářejí spolehlivě protilátky proti polysacharidovým antigenům. Ve světě probíhá řada klinických studií se sedmi až čtrnáctivalentními vakcínami. Z nich jedinou registrovanou očkovací látkou je sedmivalentní konjugovaná vakcína Prevenar, která obsahuje sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F. Polysacharidové antigeny jsou konjugovány na imunogenní proteinový nosič, který je získán z kultury obsahující gen netoxické geneticky získané mutace difterického toxinu (CRM 197). T-buňky rozpoznávají konjugované polysacharidy jako antigen, což vede k navození imunologické paměti. Prevenar je součástí rutinní plošné vakcinace v USA. Jeho zavedení do očkovacího programu mělo významný vliv na pokles dětských invazivních pneumokokových onemocnění včetně otitid. Protože se výskyt sérotypů geograficky liší, v Evropě by vakcína měla být účinná u 71–86 % invazivních kmenů. V ČR byl v průběhu let 1996–2003 zaznamenán vzestup izolovaných invazivních kmenů obsahujících některý z vakcinačních sérotypů u pacientů všech věkových kategorií. U izolátů dětí do 2 let byl nárůst ze 45,5 % na 70,6 %, u dětí 2–5letých z 54,3 % na 73 %, u osob nad 5 let z 21,8 % na 38,7 %. Z nejčastěji zachycených kmenů v ČR nejsou ve vakcině zahrnuty antigeny typu 1 a 3.

Vakcína je vhodná již pro děti od 2 měsíců věku. Aplikuje se ve třech dávkách v 1–2měsíčních intervalech. Booster dávka mezi 12.–15. měsícem života vede k dalšímu zvýšení hladiny protilátek.

Použití Prevenaru není v současné době v ČR otázkou rutinního očkování. Představuje však možnost ochrany před závažnými pneumokokovými invazivními infekcemi pro populaci dětí do 2 let. Indikace k její aplikaci rizikovým skupinám byly na-

vrženy zástupci jednotlivých pediatrických specializací. Očkovány by měly být děti od 2 měsíců věku s primárními a sekundárními defekty imunity (defekty imunoglobulinů, T lymfocytů, fagocytózy a komplementu, HIV), s hematologickými a onkologickými onemocněními po chemoterapii, před transplantací orgánů a kmenových buněk, děti mladší 2 let s asplenií. Vakcína je určena též dětem s chronickým plicním onemocněním a recidivujícími otitidami (více než 4 ataky za rok), s kochleárním implantátem nebo likvoreou. U ostatních dětí by se vakcinace prováděla na žádost rodičů za úhradu.

### Kazuistika

Čtyřletá holčička byla přijata na infekční kliniku v říjnu 2003. V předchorobí měla opakované časté respirační infekty, 1x prodělala akutní otitidu, imunologicky vyšetřena nebyla. 8. 10. byla opakovaně vyšetřena na ORL ambulanci pro jeden den trvající bolest ucha a horečku 38,5 °C. Pro externí otitidu byla doporučena lokální aplikace Otobacidu, večer byla znovu vyšetřena pro bolest ucha, paracentéza nebyla provedena. V dalších třech dnech byla dívka jednou vyšetřena na chirurgii pro bolest kolena a dvakrát na LSPP pro bolest hlavy a zvracení. Po celou dobu byla febrilní až k 39 °C, na léčbě antipyretiky. Až po třetím vyšetření na LSPP 12. 10. byla odeslána pro bolest hlavy a známky meningeálního dráždění na infekční kliniku.

Při přijetí byla somnolentní, hraničně hydratovaná, s horizontálním nystagmem, se známkami meningeálního dráždění. Šije vážla na 3 prsty, Lasséque od 80°, P 130/min, D 30/min. Z laboratorních vyšetření byla zjištěna zvýšená sedimentace erytrocytů (96/100), leukocytóza 15 200 leukocytů/mm<sup>3</sup>, CRP 414 mmol/l. Ihned po přijetí byla provedena lumbální punkce. Likvor byl zkalen s počtem 3584/3 neutrofilních segmentů, proteinorachie 1,93 g/l, s prakticky nulovou glykorachií. Současně byla provedena paracentéza s nálezem hnisavého sekretu. Kulturačně byl z krve, likvoru a ucha prokázán identický *Streptococcus pneumoniae* s dobrou citlivostí k penicilinům a rezistencí k chloramfenikolu a kotrimoxazolu. V iniciální léčbě byl aplikován cefotaxim. Stav vědomí dívky se od druhého dne zlepšil, třetí den hospitalizace měla ataku bolesti břicha se známkami peritoneálního dráždění. Další průběh hospitalizace byl bez komplikací, k doléčení byl použit krystalický penicilin G, celkově po dobu 14 dnů. Dívka byla propuštěna do domácí péče v dobrém stavu, objektivně pouze s reziduy po tubotympanálním kataru.

Jednoduchá kazuistika purulentní meningitidy „s dobrým koncem“ poukazuje na leckdy obtížnou diagnostiku protražovaných průběhů pneumokokových infekcí. Diskutovat však lze též o důslednosti vyšetření, která byla opakovaně prováděna a mohla event. vést k časnějšímu terapeutickému zásahu.

Zpětně však lze těžko objektivizovat stav nemocného dítěte, což dobře zná každý lékař ze své praxe.

### Závěr

Pneumokoková invazivní onemocnění malých dětí mají závažný průběh s mortalitou až 23 %. Jejich incidence u nás je nepřesná též vzhledem k ne-

dostatečným odběrům biologického materiálu ke kultivačnímu vyšetření (stěry při paracentézách, hemokultury). Léčba infekcí by měla být cílená se zřetelem k nárůstu antibiotické rezistence mikrobů ve světě. Vzhledem k dostupnosti konjugované vakciny je indikováno očkování dětí s rizikem závažného průběhu invazivní infekce. Záchyt rizikových jedinců by

měl být prováděn pediatry v primární péči ve spolupráci s příslušnými specialisty. U ostatních dětí lze očkování doporučit rodičům za úhradu.

**MUDr. Zuzana Blechová**  
Infekční klinika, FN Bulovka  
Budínova 2, Praha  
e-mail: blechovz@fnb.cz

### Literatura

1. Beran J, Havlík J, Vonka V: Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. Galén 2005: 81–85.
2. Black SB, Shinefield HR, Fireman B et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19: 187–195.
3. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(9): 810–815.
4. Hausdorff WP, Brant J, Paradiso PR, Siber GR: Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 100–121.
5. Havlík J. Pneumokokové nákazy. *Practicus* 3, 2003; 3: 44–46.
6. Hoza J, Jindrák V, Marešová V, et al. Konsenzus používání antibiotik I. Penicilinová antibiotika. *Prakt. Lék.*, 2002; 82: 247–306.
7. Marešová V: Grampozitivní koky v etiologii respiračních infekcí. *Causa subita*, 5, 2002; 7: 316–319.
8. Motlová J. Distribuce sérotypů a séro skupin *Streptococcus pneumoniae* u pacientů s invazivními pneumokokovými onemocněními v České republice v letech 1996–2003: podklady pro vakcinační strategii. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 54, 2005; 1: 3–10.
9. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; 2128–2147.
10. Primula R, Motlova J, Kriz P. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media & invasive disease in young children in the Czech Republic. *Indian J Med Res* 119 (Suppl) 2004: 168–170.
11. Primula R. Možnosti prevence pneumokokových onemocnění konjugovanou vakcínou. *Re-media* 15, 2005; 3: 299–300.
12. Reese and Betts: A practical approach to infectious diseases, Lippincott Williams&Wilkins, 5<sup>th</sup> ed, 2003; 307–312.
13. Urbášková P, Motlová J, Žemličková H. Antibiotická rezistence invazivních pneumokoků a jejich sérotypy v České republice. *Čas. Lék. Čes.* 2004; 3: 178–183.