

Krztusiec

wciąż aktualny problem kliniczny

Katedra i Klinika Pediatrii,
Gastroenterologii Hepatologii i Żywienia Dzieci
Akademii Medycznej w Gdańsku

Historia

- **1578 r** - pierwszy opis zachorowania na krztusiec
- **1906 r** - Bordet i Gengou izolują Gram ujemną pałeczkę *Haemophilus pertussis* (później *Bordetella Pertussis*).

Do momentu wynalezienia szczepionki w leczeniu krztuśca stosowano środki odkażające błony śluzowe oraz leczenie objawowe.

- **1930 –1940 r** pierwsze próby zapobiegania krztuścowi poprzez uodparnianie za pomocą monowalentnych szczepionek pełnokomórkowych.
- **1944 r** w leczenia krztuśca zastosowano po raz pierwszy antybiotykoterapię

Bordetella pertussis

Rodzina: Alcaligenaceae

- Gram ujemne ziarniako-pałeczki

Mogą być hodowane tylko na podłożach specjalnych np. agar Bordet-Gengou zawierający 20% krwi baraniej.

- Są ściśle tlenowe, nieruchome, wytwarzają liczne czynniki zjadliwości.
- Obecnie rodzaj Bordetella zawiera 9 gatunków.
- Zakażenia dróg oddechowych wywołują B. pertussis, B. parapertussis, B. Bronchiseptica.

Epidemiologia

- Do zakażenia krztuścem dochodzi drogą kropelkową, rzadko przez przedmioty (pałeczka ginie w suchym środowisku).
- Okres wylęgania wynosi 7- 10 dni (5-21).
- Jest to choroba wysoce zakaźna - po kontakcie z osobą chorą zakaża się ok. 80% podatnych osób.
- Najwięcej zachorowań odnotowuje się w okresie od września do marca.
- Rocznie na świecie - 20 – 40 mln zachorowań i około 300 tyś. zgonów z powodu krztuśca

Ryzyko zachorowania

- Największym ryzykiem zachorowania i wystąpienia ciężkich powikłań lub zgonu obarczone są noworodki oraz nie szczepione lub niekompletnie szczepione niemowlęta.
- Przeciwciała przechodzące przez łożysko nie chronią noworodka.
- Przed erą szczepionek krztusiec był jedną z najczęstszych przyczyn zgonów u dzieci do lat 4 (1000-1500/rok).
- Ostatni zgon z powodu krztuśca w Polsce odnotowano w 1991 r.
- Obecnie śmiertelność wśród niemowląt może przekraczać 1%.

Czynniki zjadliwości

krztuśca

Działanie patogenne pałeczek krztuśca jest spowodowane wytwarzanymi toksynami.

Toksyny:

- toksyna krztuścowa,
- cytotoksyna tchawicza,
- toksyna dermonekrotyczna,
- cyklaza adenylowa,
- czynnik kolonizacji tchawicy.

Adhezyny:

- hemaglutynina włókienkowa,
- aglutynogeny,
- antygeny pochodzenia fimbrialnego,
- pertaktyna,
- lipopolisachyd.

Uszkodzenia układu oddechowego

- destrukcja komórek nabłonka rzęskowego (aż do błony podstawnej),
- nadmierne gromadzenie gęstego śluzu, powstanie ognisk niedodmy i rozedmy, wtórne zakażenia),
- rozległe zmiany zapalne martwicze i obrzękowe błony śluzowej,
- krtani, tchawicy, oskrzeli,
- uszkodzenie pęcherzyków płucnych,
- częste napady bezdechów i przepływ krwi przez słabo,
- wentylowane obszary płuc (zaczopowanie oskrzelików śluzem, rozstrzenie) powodują hipoksemię.

Patogeneza zmian w OUN

- Powtarzające się okresy niedotlenienia tkanki mózgowej mogą być przyczyną drgawek i trwałych mikrouszkodzeń mózgu.
- Skutki niedotlenienia OUN potęguje działanie toksyn krztuścowych, które bezpośrednio uszkadzają komórki nerwowe.
- Powodują one zaburzenia metabolizmu komórek nerwowych poprzez upośledzenie syntezy cAMP, który ma działanie regulatorowe.
- Wpływają także na krążenie mózgowe poprzez uwrażliwienie komórek na histaminę (HSF- histamine sensitizing factor) i wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, zwiększając skłonność do obrzęku mózgu.

Definicja zachorowania na krztusiec (WHO)

Krztusiec jest to choroba charakteryzująca się kaszlem utrzymującym się > 2 tygodni, której towarzyszy jeden z następujących objawów:

- charakter napadowy kaszlu,
- „pianie” na wdechu lub wymioty po kaszlu, bez innej znanej przyczyny.

Laboratoryjne kryteria rozpoznania krztuśca

- Izolacja *Bordetella pertussis* z wydzieliny z tylnej ściany jamy nosowo-gardłowej.
- Dodatni wynik badania PCR.
- Znamienne wzrost przeciwciał przeciwko *Bordetella pertussis*.

Izolacja – zwykle badanie jest wykonane zbyt późno – po okresie kataralnym

PCR- wysokie koszty

Badanie serologiczne- przeciwciała pojawiają się w 3-4 tyg trwania choroby, najwyższe miano po 7-8 tyg.

Oznaczanie poziomu przeciwciał - interpretacja

- Przeciwciała p-krztuścowe w klasie IgM i IgG są wykrywane zaraz po szczepieniu.
 - Przeciwciała IgG mogą przetrwać kilka lat.
 - Wzrost przeciwciał w klasie IgM świadczy o świeżym kontakcie z drobnoustrojem, co może być wynikiem zakażenia (lub szczepienia).
- Po szczepieniu przeciwciała IgA są wytwarzane tylko w 20 - 40% przypadków.
- U dzieci młodszych niż 6 miesięcy nie obserwuje się poszczepiennej odpowiedzi IgA.
- Dlatego wzrost przeciwciał w klasie IgA jest ważnym markerem zakażenia krztuścem.

Badania serologiczne

Oznaczanie przeciwciał dla toksyny krztuścowej oraz hemaglutyniny włókienkowej w teście ELISA:

- **IgG**- narastanie miana w kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 2 tyg.
- **IgA** obecność przeciwciał świadczy o świeżym zakażeniu.
- **IgM**- świeże zakażenie lub wynik niedawno odbytego szczepienia.

Odczyn hemaglutynacji biernej(OHB) - wykrywa przeciwciała przeciwko enterotoksynie krztuścowej (toksyna lipopolisacharydowa). O zakażeniu świadczy 4 krotny wzrost przeciwciał w odstępie 2 tygodni lub w jednorazowym oznaczeniu miano powyżej 1:640

Badania dodatkowe

- Podwyższona liczba leukocytów we krwi z **bezwzględną limfocytozą**.
- Leukocyty **20-100tyś**, w rozmazie do 90% limfocytów.
- Przyspieszony OB.
- **RTG klatki piersiowej** – bez odchyień, jeżeli choroba przebiega bez powikłań.

Objawy kliniczne

- **Okres nieżytowy (1-2tyg)**
katar, gorączka, suchy kaszel, bezdech i zaburzenia oddychania (u niemowląt)
- **Okres napadowy (2-6tyg)**
napady typowego kaszlu, częściej w nocy i nad ranem, do 15 napadów/24 godziny, chory nie gorączkuje, jest zmęczony napadami
- **Okres zdrowienia (1-2 tyg)**
stopniowe zmniejszanie częstości i nasilenia napadów
- Chorzy są najbardziej zakaźni w okresie nieżytowym oraz w ciągu 2-3 tygodni od wystąpienia napadowego kaszlu

Obraz napadu kaszlu krztuścowego

- kilka kaszlnięć,
- głęboki wdech z „pianiem”,
- wzmożony wysiłek oddechowy powoduje sinicę,
- wybroczyny na twarzy, szyi, spojówkach,
- napad kończy się wymiotami,
- u małych dzieci może wystąpić bezdech,
- napady występują częściej w nocy i nad ranem.

Obraz napadu kaszlu krztuścowego



Powikłania krztuśca

- krwawienie z nosa,
- przepukliny,
- drgawki,
- encefalopatia niedotlenieniowa (śmiertelność 20-30%),
- zapalenie mózgu,
- zapalenie ucha środkowego,
- zapalenie płuc,
- uszkodzenia wędzidełka języka,
- odma opłucnowa,
- wylewy podspojówkowe,
- krwawienie podtwardówkowe.

Częste napady kaszlu z bezdechami doprowadzają do wyczerpania dziecka.

Okresy wyrównawcze wydłużają się, dochodzi do przedłużającego się niedotlenienia i nieodwracalnych zmian w mózgu

Objawy u dorosłych prawidłowo

zaszczepionych w dzieciństwie

- mało charakterystyczne!!!
- brak napadów kaszlu z pianem
- przewlekły, suchy kaszel
- niewystępowanie charakterystycznej, obwodowej limfocytozy

Zwykle rozpoznawana jest infekcja górnych dróg oddechowych lub zapalenie oskrzeli!!!!!!

...,„Krzтусiec to choroba wieku dziecięcego, szczepienia chronią przed zachorowaniem, więc niemożliwe jest zachorowanie osoby dorosłej”...

- 12-30% wszystkich zachorowań na krztusiec dotyczy osób dorosłych.
- Nie leczone, bezobjawowe zakażenia u młodzieży i dorosłych stanowią rezerwuar i źródło transmisji krztuśca na noworodki i niemowlęta.
- Częstość występowania krztuśca wśród domowników niemowląt z rozpoznanym krztuścem wynosi 26,7- 66%

Sposoby zapobiegania zachorowaniom na krztusiec

- Utrzymanie wysokiego odsetka osób zaszczepionych (ryzyko wzrostu zachorowań i epidemii wzrasta jeżeli $<90\%$)
- Izolacja chorych - ograniczenie narażenia osób z grup wysokiego ryzyka
- Profilaktyka poekspozycyjna

Leczenie krztuśca

- Azytromycyna - 5dni,
- Klarytromycyna - 7dni,
- Erytromycyna - 14 dni,
- Alternatywnie: Trimetoprim / sulfametoksazol-14 dni
 - >1rż do 3 tyg od pojawienia się kaszlu,
 - <1rż do 6 tyg od pojawienia się kaszlu.
- Osoba chora na krztusiec przestaje być zakaźna po 5 dniach od rozpoczęcia antybiotykoterapii.

Profilaktyka poekspozycyjna

- Powinna być stosowana u osób z bliskiego kontaktu nie mających objawów, w ciągu 21 dni od pojawienia się kaszlu u członka rodziny, u którego rozpoznano krztusiec.
- Obowiązkowo: niemowlęta, kobiety w III trymestrze ciąży.
- Osoby o większym ryzyku ciężkiego przebiegu: z niedoborami immunologicznymi, przewlekłymi chorobami płuc, niewydolnością oddechową, mukowiscydozą.
- Pozostali: po rozważeniu zakaźności chorego, potencjalnego wystąpienia ciężkich następstw, możliwości wtórnej ekspozycji osób z grupy zwiększonego ryzyka.

Osoby z bliskiego kontaktu

- osoba stykająca się z chorym w odległości mniejszej niż 1 m,
- osoba przebywająca w jednym pomieszczeniu z chorym, w bliskiej odległości przez ponad godzinę,
- osoby mające bezpośredni kontakt z wydzielinami jamy ustnej i nosa chorego.

Leczenie i profilaktyka poekspozycyjna krztuśca

wiek	Azytromycyna	Erytromycyna	Klarytromycyna	Kotrimoksazol
<1 mż.	lek zalecany 10 mg/kg mc. 1 x dz. przez 5 dni (dostępne ograniczone dane nt. bezpieczeństwa stosowania)	nie jest preferowana; ryzyko IHPS u niemowląt; można stosować w razie niedostępności azytromycyny 40-50 mg/kg mc/24 h w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	nie jest zalecana (nie ma danych na temat bezpieczeństwa stosowania)	przeciwwskazany <2 mż. (ryzyko wystąpienia <i>kornicterus</i>)
1 - 5 mż.	10 mg/kg mc/1 x dz przez 5 dni	40-50 mg/kg mc/24 h w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	15 mg/kg mc/24 h w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni	przeciwwskazany <2. mż.; u niemowląt 2 mż.: trimetoprim 8 mg/kg mc./24 h, sulfametoksazol 40 mg/kg mc/24 h, w 2 dawkach podzielonych przez 14 dni
Nie mo włąta (>=6 mż.) i dzie ci	10 mg/kg mc. w 1. dniu, następnie 5 mg/kg mc. (maks. 500 mg) od 2. do 5. dnia, 1 x dz.	40-50 mg/kg mc/24 h (maks. 2 g/24 h) w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	15 mg/kg mc/24 h w 2 dawkach podzielonych (maks. 1 g/24 h) przez 7 dni	trimetoprim 8 mg/kg mc/24 h, sulfametoksazol 40 mg/kg mc/24 h, w 2 dawkach podzielonych przez 14 dni
doro śli	500 mg w 1. dniu, następnie 250 mg od 2 do 5 dnia, 1 x dz.	2 g/24 h w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	1 g/24 h w 2 dawkach podzielonych przez 7 dni	trimetoprim 320 mg/24 h, sulfametoksazol 1600 mg/24 h w 2 dawkach podzielonych przez 14 dni

Historia szczepień

- **1912** - Tunis zastosowanie po raz pierwszy szczepionki przeciw krztuścowi,
- **1923** -Thorwald Madsen publikuje wyniki wieloletnich prac nad szczepionką,
- **1944** - rozpoczynają się masowe szczepienia w USA szczepionką Madsena,
- **1951**- Pierwsza polska szczepionka przeciwkrztuścowa,
- **1960** – wprowadzenie masowych szczepień przeciw krztuścowi,
- Koniec **lat 60- tych** - inaktywowana szczepionka Madsena zostaje zastąpiona przez skojarzoną szczepionkę Di-Per-Te,
- Lata **80-te** zastosowanie szczepionki acelularnej w Japonii.

DTP -szczepionki pełnokomórkowe

- komponent krztuścowy stanowi - zawiesina zabitych formaliną pałeczek krztuśca, pochodzących z 3 szczepów szczepionkowych
- zawierają wszystkie antygeny krztuścowe
- wysoka immunogenność i duża częstość niepożądanych odczynów poszczepiennych
- można je stosować do ukończenia 3 roku życia

DTaP- szczepionki acelularne

- zawierają 1 lub więcej oczyszczonych antygenów *Bordetella pertussis*
- są mniej reaktogenne niż pełnokomórkowe, przy porównywalnej skuteczności
- mniej objawów niepożądanych po szczepieniu (zwłaszcza ze strony OUN) - większa akceptacja szczepienia
- zarejestrowane do ukończenia 7 roku życia

Szczepionki skojarzone,

zawierające bezkomórkowy komponent krztuścowe zarejestrowane w Polsce

- 1 antygenowe (toksoid krztuścowy)
 - DtaP (Duński Instytut Surowic i Szczepionek SSI)
 - DtaP-IPV- SSI
- 2 antygenowe (toksoid krztuścowy, hemaglutynina włókienkowa)
 - Hexavac (DTP- HBV-IPV-Hib)
- 3 antygenowe (toksoid krztuścowy, hemaglutynina, pertaktyna)
 - Infanrix DTaP (GSK)
 - InfanrixHepB (DTaP- HBV)
 - Infanrix (DTaP-IPV-Hib)
 - Infanrix penta
 - Infanrix hexa
- 5 antygenowe (toksoid krztuścowy, hemaglutynina, pertaktyna, antygenyfimbrii 1 i 2)
 - Tripacel (Sanofi Pasteur)

Przeciwwskazania do szczepień przeciw krztuścowi

- ostre choroby gorączkowe,
- postępujące lub niewyrównane schorzenia neurologiczne,
- nadwrażliwość na składniki szczepionki,
- wystąpienie poważnego niepożądanego odczynu,
- poszczepiennego po poprzednim szczepieniu!!!!,
- drgawki w wywiadzie rodzinnym nie są przeciwwskazaniem,
- u dziecka z drgawkami gorączkowymi podać DTaP,

Krztusiec-odczyny poszczepienne (DTP)

Odczyny poszczepienne (do 72 godzin od zaszczepienia DTP):

- łagodne - gorączka 51%, ból i obrzęk w miejscu wkłucia (40%)
- poważne - drgawki 1:1170
- zespół hipotensyjno – hiporeaktywny 1 : 781
- nieprzerwany płacz „mózgowy”>3h 1:130
- odczyn anafilaktyczny 1:200tyś
- encefalopatia 1:140tyś – 1: 300tyś
- zapalenie mózgu 3: 1000000

Krztusiec - odczyny poszczepienne

(DTaP)

- występują 7-30 x rzadziej, niż po szczepionce pełnokomórkowej,
- poważne odczyny ze strony OUN- sporadycznie,
- reaktogenność szczepionki acelularnej zależy od ilości zawartych antygenów, ale im mniej antygenów tym słabsza immunogenność,
- szczepionki 2 antygenowe (bez pertaktyny) nie chronią przed zachorowaniem, a jedynie łagodzą przebieg choroby.

Kalendarz szczepień przeciwko

krztuścowi

- I. dawka DTP 2 m-c życia (I-III - szczepienie podstawowe)
- II. dawka DTP 3- 4 mc
- III. dawka DTP 5- 6 mc
- IV. dawka DTP 16-18mc (szczepienie uzupełniające)
- V. dawka 6 rok życia (szczepienie przypominające)

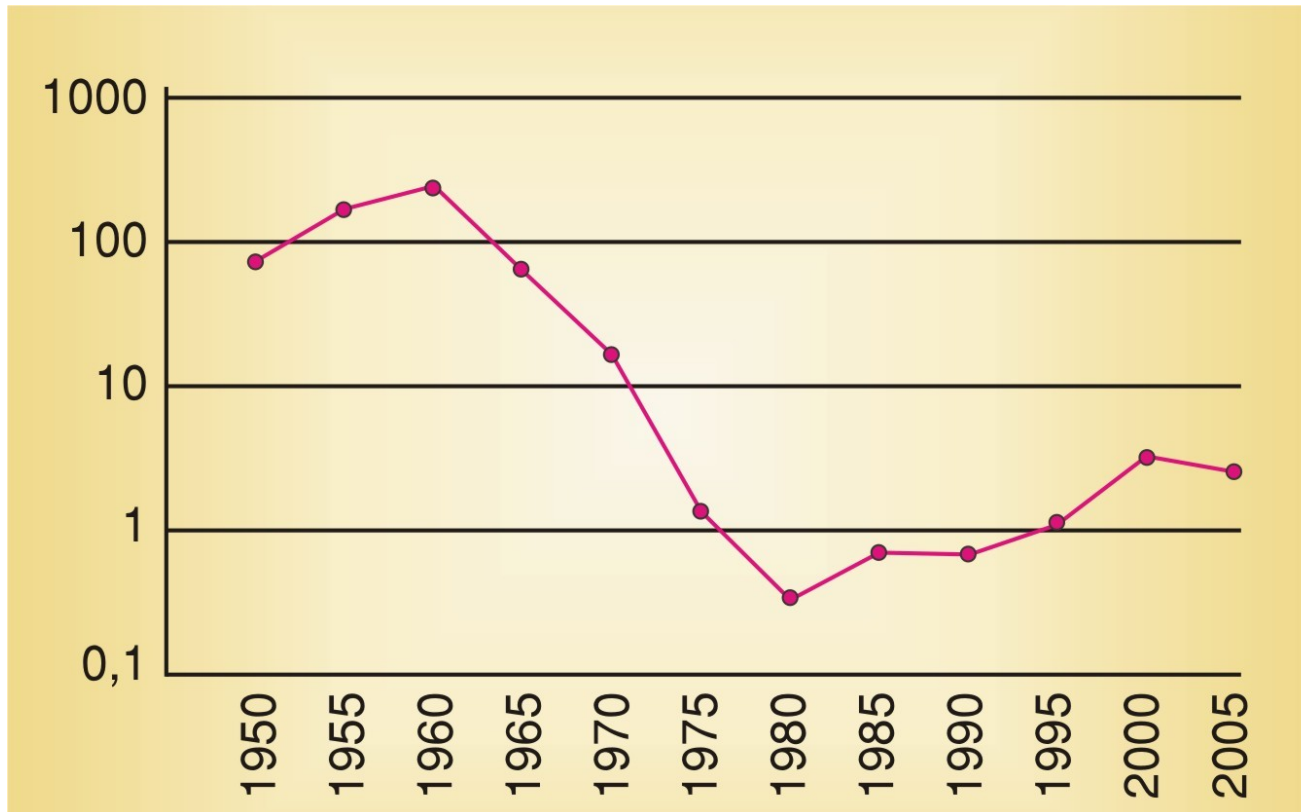
(DTaP)- szczepionka zawierająca bezkomórkowy komponent krztuśca, wprowadzona w 2004 roku)

Odporność poszczepienna

- Szczepionki pełnokomórkowe – zdolność zapobiegania zachorowaniu spada o 50% w ciągu 6-12 lat od zakończenia cyklu szczepień.
- Szczepionka acelularna - chroni przed zachorowaniem przez 4 - 6 lat
- W/g niektórych opracowań-wszystkie szczepionki przeciw krztuścowi około 2-3 lat, maksymalnie 5 lat.
- Skuteczną strategią utrzymującą odporność poszczepienną na krztusiec mogło by być dodatkowe szczepienie dzieci w 11-12 roku życia.
- Aby skutecznie zmniejszyć zachorowalność niemowląt, należałoby objąć szczepieniem ponad 85% populacji dorosłych.

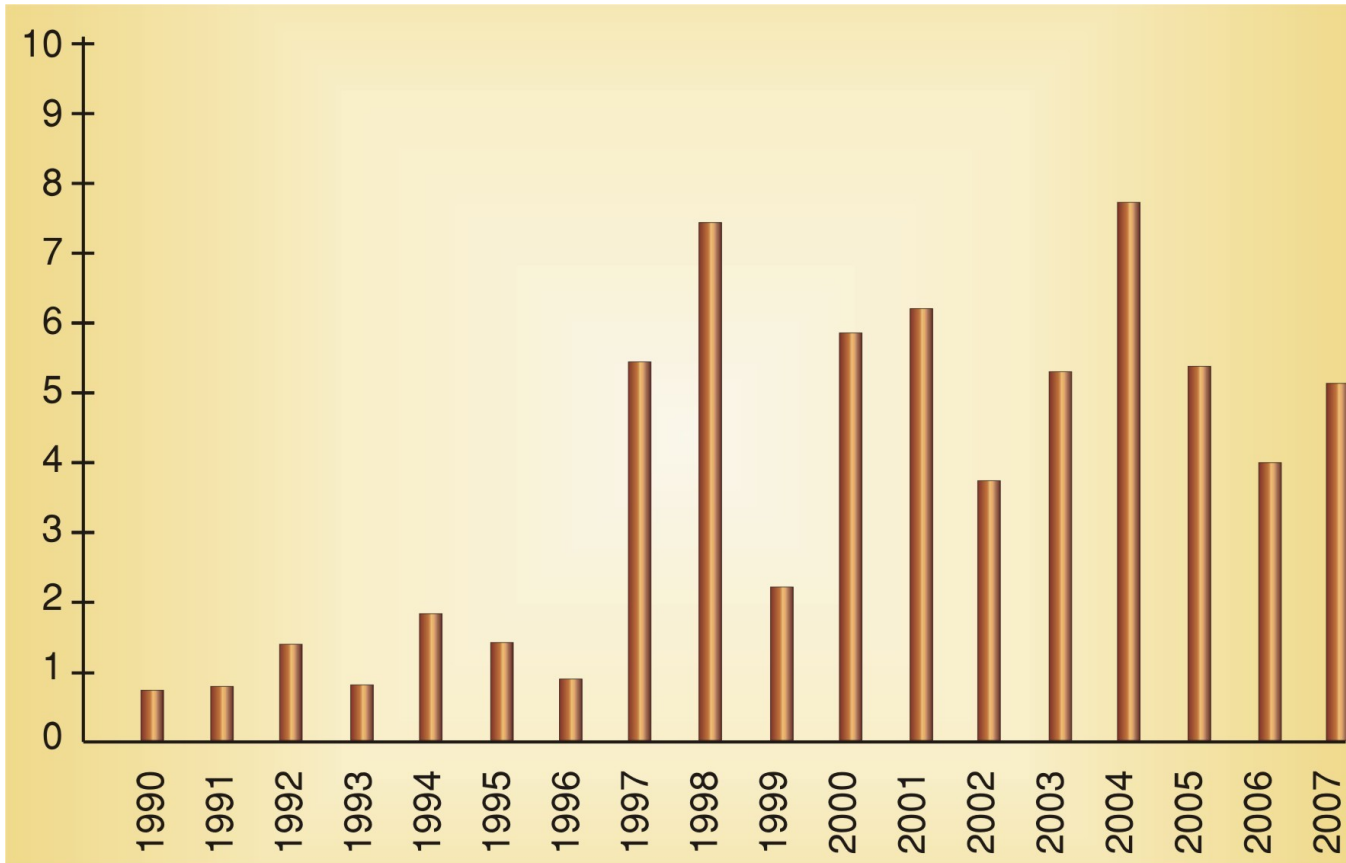
Zapadalność na krztusiec

w Polsce w latach 1950-2005



Zapadalność na krztusiec

w Polsce w latach 1990-2007



Zapadalność na krztusiec

w poszczególnych grupach wiekowych

Rok	Grupy wieku w latach				
	0-4	5-9	10-14	15-19	≥20
2003	17,2	29,2	26,1	1,2	
2002	16,7	26,6	21,5	0,9	
2001	21,9	31,9	30,9	1,1	
2000	21,6	28,2	30,4	4,7	0,3
1999	8,7	11,9	10,3	0,2	bd
1998	30,0	35,3	32,8	3,8	0,4
1997	32,9	23,7	17,8	2,4	0,1
1996	7,2	3,1	1,8	0,2	0,1
1995	12,9	4,2	2,9	0,0	0,0
1994	17,2	5,4	2,2	0,0	0,0
1993	7,8	2,0	1,1	0,0	0,0
1992	14,3	4,5	1,4	0,0	0,0
1991	8,4	1,5	0,3	0,0	0,0
1990	7,1	1,5	0,6	0,0	0,0

Przyczyny odnotowania wzrostu zachorowań na krztusiec

- Spadek odporności w miarę upływu czasu od przebytego szczepienia.
- Pojawienie się szczepów odmiennych genotypowo od stosowanych aktualnie do produkcji szczepionki.
- Spadek poziomu zaszczepienia populacji (obawa przed działaniami niepożądanymi).
- Poprawienie nadzoru epidemiologicznego i diagnostyki

Propozycje

modyfikacji kalendarza szczepień przeciwkrztuścowych

- Dzieci w wieku **11-12** lat zamiast szczepienia (Td- tężec, błonica)-
szczepienie Tdap.
- W przypadku, kiedy dziecko zostało zaszczepione Td, szczepionkę Tdap
należy podać **po 5 latach**.
- **Osoby dorosłe** - szczepienie Td jednokrotne, po 10 latach od ostatniego
szczepienia przeciwko tężcowi
- Szczepienie tylko osób mających kontakt zawodowy z dziećmi lub
opiekujących się małymi dziećmi(???)

Problemy związane ze szczepieniami dorosłych

- wykonywanie szczepień – osoby dorosłe nie podlegają obowiązkowi szczepień,
- optymalny skład szczepionki- odporność poszczepienna na krztusiec trwa znacznie krócej niż na tężec i błonicę,
- utrzymanie miana ochronnego przeciwciał u osób starszych (w/g niektórych znaczący spadek już po roku).

Szczepionki przeciwkrztuścowe

dla młodzieży i dorosłych (Tdap) – nie zarejestrowane w Polsce

- **Boostrix (GSK)** - ma podobny skład jak Infanrix (szczepionka 4-antygenowa), ale o mniejszej zawartości toksoidu tężcowego, błoniczego i zmniejszoną o 2/3 ilość komponentu krztuścowego. Zarejestrowana dla osób od 10 do 18 roku życia
- **Tripacel (Sanofi Pasteur)** - szczepionka 5-antygenowa, ale o mniejszej ilości toksoidu błoniczego i toksoidu krztuścowego, natomiast ilość toksoidu tężcowego i pozostałych antygenów krztuścowych jest taka jak w szczepionce Tripacel. Szczepionka jest przeznaczona dla osób od 11 do 64 roku życia.

Pamiętając o możliwość wystąpienia krztuśca u nastolatków

i dorosłych, możemy doprowadzić do lepszego wykrywania tej choroby i jej monitorowania.

Wdrożenie antybiotykoterapii może nie zapobiec rozwojowi zakażenia, zwłaszcza jeżeli rozpoznanie jest postawione zbyt późno, natomiast może ograniczyć dalsze rozprzestrzenianie się krztuśca w najbliższym otoczeniu chorego.