

A Legionella pneumophila mint a gyermekkori pneumónia ritkább kóroka

Dr. Nagy Béla

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet

A közösségben szerzett pneumónia (Community Acquired Pneumonia, a továbbiakban a világszerte elfogadott angol rövidítéssel: CAP) a tüdőparenchyma fertőzése egy korábban egészséges gyermekben. Tünetei között talán a legjellemzőbb a tachypnoe, ami a legkönnyebben, már a megtekintéskor felismerhető, így pl. 5 éves kortól a 20/perc légvételnél tartósan nagyobb frekvencia a pneumónia komoly gyanúját keltheti.

Az utóbbi 10-15 évben a CAP kórokozói gyakoriságának lényegi megállapításait a különböző irányelvek – így a hazai útmutatás is – hasonlóan fogalmazták meg:

- a bakteriális CAP leggyakoribb kóroka – a széleskörű vakcináció ellenére is – a *S. pneumoniae*, és a legtöbb súlyos pulmonális szövődmény is ebben a kórformában alakul ki;
- az atípusos, intracelluláris patogének okozta CAP hátterében a *Mycoplasma pneumoniae* kóroki szerepe a meghatározó, főleg serdülő- és fiatal felnőttkorban,
- döntően az angolszász véleményeket elfogadva: az ötévesnél fiatalabbak tüdőgyulladását döntően vírusok, elsősorban *Adenovírus* okozza¹⁻³.

A gyermekkori CAP kórokozóit és gyakoriságukat az 1. táblázat mutatja be.

A legújabb, multicentrikus és nagy gyermekpopuláción végzett vizsgálatok változásokat jeleznek a kórházban kezelt CAP kórokozóinak előfordulásában. Az Egyesült Államokban az ún. EPIC vizsgálatban 2638, a klinikai tünetek (láz, köhögés, hallgatósági eltérés a tüdőben) alapján beválasztott gyermek közül 2222 rendelkezett pneumóniát igazoló pozitív mellkasröntgen eredménnyel⁴. A betegek több mint fele 2 éves-

nél fiatalabb volt, 21%-uk koraszülöttség, 33%-uk asztma miatt állt korábban kezelés alatt. A vizsgált populációban a mikrobiológiai vizsgálatokhoz orr-garat tampont (96%), hemokultúrát (91%), vér PCR-t (87%), savópárokat (44%), sőt bronchoalveoláris mosást is alkalmaztak. Az eredményekben a légúti vírusok kóroki dominanciája mellett a *S. pneumoniae* csak 4%-ban fordult elő, míg a *M. pneumoniae* az 5–9 évesek 3%-ában, a 10–17 évesek között pedig 19%-ban bizonyult patogénnek. Egyéb baktériumok, mint pl. a *S. aureus*, a *S. viridans*, a *S. pyogenes* és a *H. influenzae* a minták 0,5–1,0%-ában voltak kimutathatók. Az esetek csaknem ötödében kórokozó jelenlétét nem sikerült detektálni.

Mindezek alapján a bakteriális patogének szerepének csökkenése körvonalazódik, azonban a klinikai lefolyást figyelembe véve ma is a *S. pneumoniae* az elsősorú „közellenség”.

1. táblázat:

A gyermekkori CAP kórokozói és gyakoriságuk

<i>S. pneumoniae</i>	39–44%
<i>S. aureus</i>	1–7%
<i>H. influenzae</i>	5%
<i>M. catarrhalis</i>	1,5%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4–39%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	23% (1–3 évesek)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	11–20% (<8 hét)
Adenovírus	50–67%
Influenza A, B	7–22%
Parainfluenza	
RSV	
Rhinovírus	
Coronavírus	1,5–6,5%
Metapneumovírus	8–12%
Parvo (Boca) vírus	4,5–15,2%

2. táblázat:

Legionella pneumophila okozta pneumónia esetszáma, halálózása és a fertőzést elősegítő okok

Járványok	Év	Hely	Esemény/ feltételezett ok	Bizonyított pneumónia (n)	Halálózás (%)
	1976	Philadelphia, Egyesült Államok	Amerikai Légióna Veterán- szervezet gyűlése/ szállodai légkondicionálás	182	16,4
	1999	Hollandia	virágkiállítás/ fertőzött locsolóvíz	133	11
	2000	Melbourne, Ausztrália	akvárium-látogatás	119	3,4
	2001	Murcia, Spanyolország	hűtőtorony	315	0,1
	2002	Anglia	hűtőtorony	157	4,5
	2003	Franciaország	?	70	13
	2005	Spanyolország	?	55	5,5
	2014	Lisszabon környéke, Portugália	ipari hűtőtoronyok	311	0,2
	2015	New York, Egyesült Államok	hűtőtoronyok	101	0,1
szórványos esetek		Egyesült Államok		10000–25000 eset/év	
	2001–2006	Magyarország		208	6,7

Hasonló „átrendeződést” tapasztaltak a CAP kórokozói között felnőttek nagy betegszámú (n=611) vizsgálatában Kínában⁵. Bár kórokozót az esetek jelentős százalékában nem tudtak kimutatni (49%), a vírusok és baktériumok együttes jelenléte (12%) mellett a *S. pneumoniae* csupán a betegek 6%-ában, míg a *M. pneumoniae* az eseteknek csak 13%-ában bizonyult kórokként. A CAP beteg gyermekek adataihoz viszonyítva az egyéb baktériumok (*S. aureus*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Chlamydia pneumoniae*) jelenlétét magasabb arányban (3–5%) detektálták, a ritkának számító *Legionella pneumophila* (LP) pedig az esetek 2,8%-ában fordult elő. *Ez utóbbi baktérium gyakorisága egy amerikai felnőtt vizsgálatban csaknem 16%-nak, egy további kínai gyermektanulmányban 1%-nak adódott⁶. Ez utóbbi adat azért figyelemre méltó, mert eddig a LP okozta CAP gyermekkorban igazi ritkaságnak számított.*

A Legionella megbetegedések egy tragikus esemény kapcsán kaptak kitüntetett figyelmet. 1976-ban az Amerikai Légióna Veteránszervezetének gyűlésén, Philadelphiában váratlanul 182 résztvevőnél lépett fel súlyos pneumónia, és 33-an napokon belül meghaltak. Merényletet/szabotázst feltételezve kiterjedt vizsgálatokat végeztek, amelyek eredményeképpen ma mélyreható ismeretekkel rendelkezünk a LP-ről és kórokozó természetéről. Nagyobb járvá-

nyok világszerte, magas mortalitással később is előfordultak, amelyekben a feltételezett vagy bizonyított kedvezőtlen körülmény a fertőzött légkondicionáló berendezés, hűtőtoronyok vagy viráglocsoló berendezés voltak (2. táblázat).

Hazánkban eddig szórványos eseteket regisztráltak magas halálózással⁷. A betegség 1998-tól kötelezően bejelentendő, 2006-tól azonban csak a pneumóniás eseteket kell jelenteni.

Az ubiquiter Gram-negatív baktérium a vízben rendkívül ellenálló, csapvízben egy évig is életben marad, 25–45°C-on szaporodik, de 60°C fölött elpusztul. Számos különleges tulajdonsággal rendelkezik, igazi makrofág „gyilkos”. Toxikus fehérjéi megakadályozzák a fagocitózis és az intracelluláris killing természetes menetét és az endoplazmatikus retikulum „stressz” normalizálódását. Ennek következtében a sejtbe jutott kórokozó nem pusztul el, hanem igen gyorsan tovább szaporodik. *A baktériumok 10–14 óra múlva nagy tömegben jutnak ki a sejtől, miközben a makrofág elpusztul (1. ábra).*

A „quorum sensing” jelenségnek megfelelően, vagyis a populációsűrűséggel korreláló gén-expresszió következtében virulencia-faktorok, surfactant és biofilm képződik, ami tovább növeli a baktérium megbetegítő képességét és életben maradását⁸. A biofilmet a vízvezetékrendszerben, a hűtőtoronyokban, a klíma- vagy

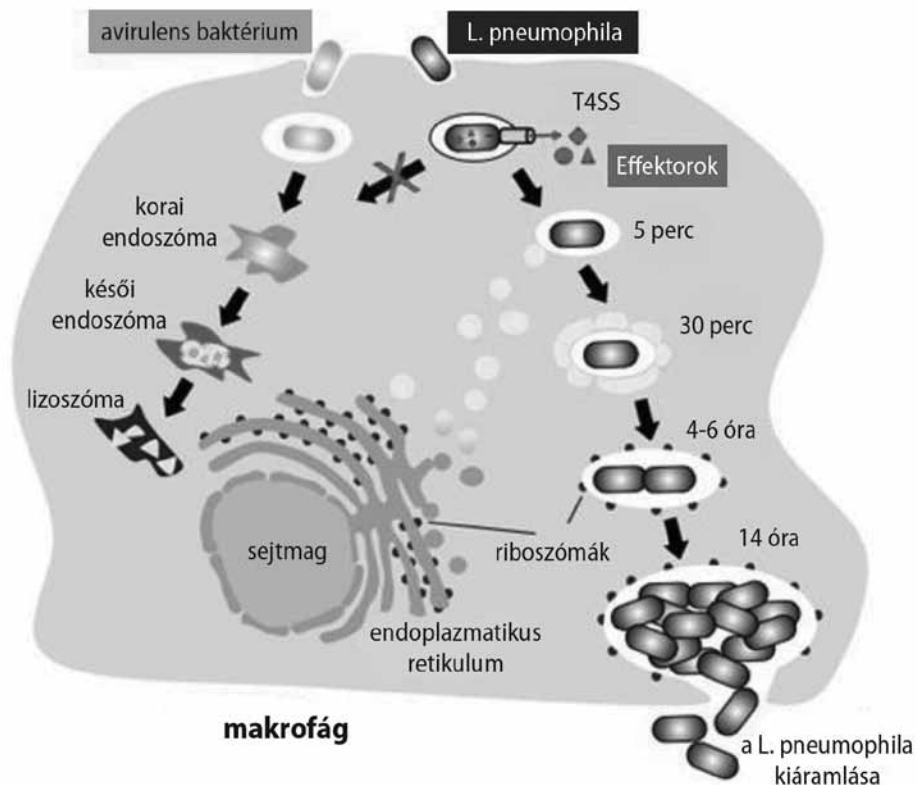
más, vízpermettel működő berendezésekben megtelepedő kórokozók termelik, ami a baktérium ellenállóképességét tovább növeli. Az önmagát erősítő folyamat különösen akkor veszélyes, ha a biofilmben egyidejűleg *Pseudomonas aeruginosa* is elszaporodik.

A kórokozó fertőzött apró vízcseppek belégzésével jut a légutakba, a fertőzés emberről emberre nem terjed. A lappangási idő 2–6 nap, amit a Pontiac-láznak nevezett influenzaszerű kórállapot követ pneumónia és halálos kimenetel nélkül. A fertőzés 1–16%-ban tünetmentes is lehet. A legsúlyosabb kórforma a legionárius betegség, amelyben a súlyos tüdőgyulladás mellett gyomor- és bélrendszeri, valamint idegrendszeri szövődmények lépnek fel. A halálozás a 30%-ot is elérheti. A leginkább veszélyeztetettek a krónikus betegségben szenvedő, dohányzó ötven éven felüli felnőttek, illetve rizikófaktornak tekinthetők még a sejtvesztés gyengeségéhez vezető kórállapotok, mint pl. az égés, a malignus betegségek vagy a transzplantáció utáni állapot. *Gyermekkorban a legnagyobb veszélynek az intenzív osztályon kezelt koraszülöttek*

vannak kitéve, ahol a halálozás az 50%-ot is elérheti. A fertőzés bekövetkeztét nagyfokban elősegíti a vízben szülés vagy a jakuzzi használata¹⁰.

Az influenzaszerű tünetek, a magas láz, a mellkasi, az izom- és az ízületi fájdalom átlagosan 13 napig tart, az intenzív köhögés száraz, a köpet ritkán véres. A tüneteket vizes hasmenés, hányás, hasi fájdalom, valamint fejfájás, gyengeség és tudatzavar egészítik ki. *A betegség 2-3. napjától a pneumónia fizikális jelei már észlelhetők, a mellkasröntgenkép azonban nem jellegzetes.* Mivel a klinikum nem specifikus, az esetek 45%-ában a társuló hyponatraemia, a vérvizelés és a májműködés súlyos zavara segítheti a kórismézést. A septicus shock, a vese- és a légzési elégtelenség fellépése közvetlen életveszélyt jeleznek.

A legionárius betegséget 90%-ban az LP 1-es szerotípus okozza. *Ennek a típusnak az antigénje már a tünetek megjelenése utáni második napon kimutatható a vizeletben és hetekig perzisztál.* Specifikus és érzékeny gyorsteszték állnak rendelkezésre, amelyekkel 15 perc alatt meghatározható az LP 1 antigén jelenléte¹¹. Az esetek 10%-ában a 20 további LP szerotípus valamelyike lehet a kór-



1. ábra:

A *Legionella pneumophila* intracelluláris szaporodási ciklusa makrofágban⁹.

Az LP toxikus fehérjéjé révén megakadályozza a fagocitózis természetes folyamatát, nem képződik fagoszóma, majd fagolizoszóma, helyette kóros fehérjékből és surfactantból álló vezikulák képződnek a baktérium körül. Ezekben az LP nem pusztul el, hanem tovább szaporodik, megakadályozza a kóros működésű endoplazmatikus retikulum „helyreállítását”, és nagy tömegben szabadul ki a sejtől, mialatt a makrofág elpusztul.

Quorum sensing

A quorum sensing vagy lokális denzitásérzékelés biológiai fogalom, a populációsűrűséggel korreláló inger-válasz rendszer. Tipikus formája a baktériumpopulációk egyedei közötti együttműködés: sok baktériumfaj a quorum sensing segítségével igazítja a gének kifejeződését a helyi populáció sűrűségéhez. Léteznek olyan „közös javak”, amik csak egy lokális küszöbdenzitás (quorum a jogi nyelvhasználatban: határozatképes létszám) elérése után aknázhatók ki, tehát akkor, ha kellően nagyszámú, egymáshoz közeli baktériumegyed, szinkronizált módon termeli azokat.

Jellemző formája a sejten kívüli emésztést segítő exoenzimek termelése, vízben rosszul oldódó vas-ionokat felvehetővé tevő szideroforok vagy a patogének invazív képességét növelő virulencia-faktorok közös termelése, a bakteriocin-produkció, a biofilmképzés vagy a biolumineszcencia. Hasonló módon döntenek el egyes államalkotó rovarok a fészkelés helyét. A biológiai rendszereken kívül a lokális denzitásérzékelésnek hasznos alkalmazásai vannak a számítástechnikában és a robotika területén is. A quorum sensing döntéshozatali folyamatként működhet bármilyen decentralizált rendszerben, amíg fennáll, hogy a rendszer egyes elemei: (a) képesek megbecsülni a többi komponens számát és (b) egyformán reagálnak a detektált komponensek küszöbértékének elérésére¹³.

ok, amelyek kimutatása érdekében a légúti váladék tenyésztése, az LP ELISA vagy PCR meghatározása, esetleg savópárok vizsgálata szükséges.

A kezelésben az intracellulárisan ható antibiotikumok (makrolidek, kinolonok, tetraciklinek vagy rifampicin) választandók. *A hangsúly a terápia mielőbbi elkezdésén van, az LP gyors szaporodása miatt lehetőleg a pneumóniás tünetek 2-3. napján meg kell kezdeni a kezelést.* A farmakológiai vizsgálatok szerint a fenti antibiotikumok között jelentős hatásbeli különbségek vannak az LP fertőzés megszüntetésében, *leghatékonyabb a ciprofloxacín vagy a levofloxacín 500mg/nap adagban 7-14 napig, immunszupprimáltakban 21 napig*¹².

A higiénés szabályok betartása mellett a megelőzés elengedhetetlen része a felszíni és a vezetékes vizek folyamatos ellenőrzése, amelyhez gyorstesztek állnak rendelkezésre. A vízvezetékrendszer 30 percen át folytatott 70-80 °C-os vízzel fertőtleníthető. A biofilm eltávolítása érdekében monoklóramint használnak.

A súlyos pneumóniát magában foglaló legionárius betegség szórványos előfordulására gyermekkorban is gondolni kell. A közeljövőben a betegség incidenciája várhatóan növekedni fog. A gyors diagnózis és a korán megkezdett kezelés azonban életmentő lehet. ■

Irodalom

- Harris M, Clark J, Coote N, et al; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 Suppl 2: ii1-23.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9(1): 109-14.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 429-37.
- Jain S, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(22): 2167-8.
- Zhang X, Wang R, Di X, Liu B, Liu Y. Different microbiological and clinical aspects of lower respiratory tract infections between China and European/American countries. *J Thorac Dis* 2014; 6(2): 134-42.
- Chen K, Jia R, Li L, Yang C, Shi Y. The aetiology of community associated pneumonia in children in Nanjing, China and aetiological patterns associated with age and season. *BMC Public Health* 2015; 15: 113.
- Epinfó 2007, 14/3.
- Celli J, Tsolis RM. Bacteria, the endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: friends or foes? *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(2): 71-82.
- Machner MP, Isberg RR. Targeting of host Rab GTPase function by the intravacuolar pathogen *Legionella pneumophila*. *Dev Cell* 2006; 11: 47-56.
- Fritschel E, Sanyal K, Threadgill H, Cervantes D. Fatal legionellosis after water birth, Texas, USA, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 130-2.
- Wever PC, Yzerman EP, Kuijper EJ, et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for *Legionella pneumophila* sero-group 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38(7): 2738-9.
- Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of levofloxacin, erythromycin, and rifampicin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(12): 3153-6.
- https://hu.wikipedia.org/wiki/Quorum_sensing