

Bordetella pertussis w etiologii astmy i chorób alergicznych

Bordetella pertussis in the etiology of asthma and allergic diseases



Prof. dr hab. n. med.
Marta Rachel

Klinika Alergologii
i Mukowiscydozy
Kliniczny Szpital
Wojewódzki nr 2
im. Św. Jadwigi Królowej
UR Rzeszów
Kolegium Nauk
Medycznych
Instytut Nauk
Medycznych
Katedra Pediatrii

S U M M A R Y

Bordetella pertussis and pertussis toxin are potent adjuvants that induce asthma and allergic sensitization in animal models of human disease. Bordetella pertussis frequently colonizes the human nasopharynx and is well-documented in populations highly vaccinated against pertussis. Contrary to the popular belief that nasopharyngeal infections colonizing Bordetella pertussis are harmless, colonization with this bacterium is an important cause of asthma and allergic diseases in children and adults.

.....

Bordetella pertussis i toksyna krztuśca są silnymi adiuwantami, wywołującymi astmę i uczulenie alergiczne w zwierzęcych modelach chorób u ludzi. Bordetella pertussis często kolonizuje nosogardło człowieka i jest dobrze udokumentowana w populacjach wysoce zaszczepionych przeciwko krztuścowi. Wbrew powszechnej opinii, że zakażenia nosogardła kolonizujące Bordetella pertussis są nieszkodliwe, kolonizacja tą bakterią jest ważną przyczyną astmy i chorób uczuleniowo-alergicznym u dzieci i dorosłych.

Rachel.: Bordetella pertussis w etiologii astmy i chorób alergicznych. Alergia, 2024, 3; 36-38

Wstęp

Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w lutym 2024 roku przedstawiło dane dotyczące epidemii *Bordetella pertussis* w Europie, co w konsekwencji ma wpływ na zdrowie publiczne. Choć pierwsze epidemie krztuśca opisano w XVI wieku, patogen ten został po raz pierwszy wyizolowany dopiero w 1906 roku przez Julesa Bordeta i Octave'a Gengou. Do głównych czynników determinujących patogenność zalicza się toksyny (toksynę krztuśca, PTX toksynę cyklazy adenylowej, cytotoksynę tchawiczą, TCT), struktury powierzchniowe /adhezyny lipooligosacharydy (LOS), polisacharyd i syderofory. Czynniki wirulencji pośredniczą w różnych stadiach patologii choroby, od przyłączenia się i lokalnego uszkodzenia tkanek po unikanie wrodzonych i adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych gospodarza. Obserwowany obraz epidemiologiczny można przypisać szeregowi czynników, do których należą: spodziewane szczyty epidemii, obecność osób niezaszczepionych lub nieaktualnie zaszczepionych, zanikająca odporność, zmniejszony udział naturalnego szczepienia w populacji ogólnej w okresie pandemii COVID-19.

Zwiększenie częstości zachorowania na krztuśca w Polsce, pomimo nadal wysokiego wskaźnika zaszczepienia stało się niezwykle ważnym zagadnieniem mającym na celu ocenę aktualnej wiedzy na temat związku pomiędzy astmą, a krztuścem. Pomimo wielu badań na nurtujące pytanie, czy u osób chorujących

na astmę ryzyko krztuśca jest wyższe w porównaniu z osobami bez astmy, brak jest jednoznacznej odpowiedzi.

Astma - stan po pandemii COVID-19

Według raportu Światowej Inicjatywy na rzecz Zwalczenia Astmy (Global Initiative for Asthma- GINA) 2023 astma to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych o heterogennym charakterze stanu zapalnego, zdefiniowana przez zespół objawów ze strony układu oddechowego takich jak: świsły, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, zmieniających się w czasie i o różnym nasileniu, którym towarzyszy zmiana obturacja dróg oddechowych [1]. Według obecnych szacunków na astmę choruje na świecie blisko 300 milionów ludzi, a w populacji dziecięcej astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego i jej częstość występowania wyraźnie wzrasta [2]. Astma jest wieloczynnikową chorobą heterogeniczną [1-3] o zróżnicowanych mechanizmach patofizjologicznych lub endotypach [1, 3], charakteryzującą się odwracalną niedrożnością dróg oddechowych, zapaleniem dróg oddechowych i towarzyszącą odpornością pośredniczą przez Th2-IgE u około połowy pacjentów [2]. Choroba alergiczna odnosi się tutaj do nadwrażliwości zapoczątkowanej przez specyficzną, zazwyczaj pośredniczą przez IgE, reakcję na alergen środowiskowy i obejmuje atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa i alergię pokarmową [2, 7]. Astma i choroby

Słowa kluczowe:
astma, krztuśca,
toksyna krztuścowa,
choroby alergiczne

Key words:
asthma, pertussis,
pertussis toxin,
allergic diseases



uczuleniowe często współistnieją, a atopowy fenotyp alergiczny może rozwijać się z czasem w „marszu atopowym”. Szacunki dziedziczności astmy i chorób alergicznych wykazują duże zróżnicowanie [8], ale coraz większe znaczenie w powstawaniu chorób mają czynniki środowiskowe [2]. Obecnie nie ma tendencji spadkowej w zapadalności na astmę, raczej liczba pacjentów chorych na astmę w wielu częściach świata stale rośnie. Pomimo tak dużego odsetka populacji chorych na astmę niewiele wiadomo, czy ryzyko krztuśca u chorych na astmę jest ryzykowne.

Niedawno zgłoszono zwiększony wpływ inwazyjnych, poważnych chorób układu po pandemii COVID19 wśród osób chorych na astmę. Chociaż związek ten można rozpatrywać jedynie w kontekście ryzyka innych infekcji bakteryjnych, obecnie nie wiadomo, czy u osób na astmę wystąpienie krztuśca jest zwiększone w porównaniu z osobami bez astmy. To pytanie ma ważne implikacje dotyczące ogólnego obciążenia krztuścem dla naszego systemu opieki zdrowotnej i społeczności [9, 10].

Krztusiec

Bordetella pertussis jest główną przyczyną ostrej klinicznie choroby, znanej jako krztusiec, koklusz i jest wysoce zaraźliwą bakterią Gram-ujemną, którą zazwyczaj można nabyć poprzez wdychanie zanieczyszczonego powietrza, podczas kaszlu, kichania lub wydech osoby zakażonej. *Bordetella pertussis* wydziela biologicznie aktywne toksyny w tym bardzo silny adiuwant krztuśca, który od ponad pół wieku był wykorzystywany w badaniach naukowych wywołując uczulenia i zmiany patologiczne u zwierząt w modelach astmy i chorobach alergicznych.

Krztusiec przez długi czas był uważany za chorobę wieku dziecięcego, jednakże w ciągu ostatnich dwóch dekad pojawia się coraz więcej dowodów na to, że dotyka nie tylko dzieci, ale także młodzież i dorosłych [11-14]. Chociaż zachorowalność na krztusiec i częstość powikłań u dzieci są dobrze znane, istnieje zdecydowanie mniej danych na temat zmian zachodzących wraz z wiekiem, natomiast ryzyko zachorowania na krztusiec jest prawdopodobnie większe i wzrasta wraz z wiekiem, paleniem i astmą.

W Polsce szczepienia przeciwko krztuścowi wprowadzono w połowie lat czterdziestych XX wieku i prawdopodobnie zaszczepiono większość osób urodzonych od tego czasu. Aktualnie nie można jednak zmierzyć odporności na tę chorobę zarówno u młodzieży jak i u dorosłych, ze względu na brak wiarygodnego serologicznego markera ochrony. Krztusiec jest powszechnie uważany za chorobę dzieci, sporadycznie młodzieży, a aktualnie występujące łagodne i nietypowe objawy, prawdopodobnie spowodowane są częściową odpornością wynikającą z faktu nie rozpoznawania krztuśca u dorosłych, którzy pozostają bez diagnozy i są często znaczącym źródłem infekcji dla małych dzieci [12]. Na podstawie przeglądu światowej literatury można jednak stwierdzić, że astma wiąże

się ze zwiększonym ryzykiem krztuśca, niemniej jednak w Polsce brak jest takich danych. Osoby chorujące na astmę mają nie tylko zmienioną architekturę dróg oddechowych (remodeling, zwiększoną produkcję śluzu i zachwianie funkcji bariery nabłonkowo-nabłonkowej), ale także upośledzenie wrodzonego i nabytego układu odporności [13-19]. Takie deficyty pozwalają mikroorganizmom na przedostanie się przez strukturalnie naruszoną barierę dróg oddechowych zmniejszając zdolność do usuwania organizmów patologicznych. Osoby nieszczepione są podatne na krztusiec, a badania sugerują, że zanik odporności humoralnej może być ważnym czynnikiem w cyklicznych [20] epidemiach krztuśca, co jest spowodowane stanem układu immunologicznego analizowanego szczególnie po pandemii COVID19 [21-24].

Związek między astmą a krztuścem

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano szybkie zanikanie poziomu przeciwciał przeciwko toksynie krztuścowej u pacjentów chorych na astmę w wieku od 11 do 65 lat w porównaniu z osobami bez astmy (80%) [22].

W Szwecji, wykazano zwiększoną częstość występowania astmy u dzieci z potwierdzonym krztuścem w porównaniu z dziećmi bez (19% w porównaniu z 9%, $p = 0,03$) [26] a w badaniu przekrojowym w Turcji przeprowadzonym w latach 1997 i 2004 [23] wykazano znacznie częstsze występowanie alergii u osób po przebytych krztuścu w porównaniu z osobami zdrowymi.

Udowodniono, że występowanie zakażenia *Bordetella pertussis* w wywiadzie koreluje ze wzrostem całkowitego stężenia IgE w surowicy u dzieci w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym wieku, szczególnie u dzieci w wieku 3–12 lat [27].

Zaobserwowano statystycznie istotny wzrost pozytywnych wyników testów skórnych w ciągu 8–14 miesięcy po laboratoryjnie potwierdzonej ostrej klinicznej infekcji krztuścowej [25]. Ponadto w literaturze jest długa lista artykułów wcześniejszych autorów, którzy sugerują, że przyczyną astmy jest infekcja układu oddechowego, w tym krztusiec [26, 27, 28].

Zgodnie z prawdopodobieństwem *Bordetella pertussis* może powodować „rozległe zatykanie śluzem i rozległe uszkodzenia błony śluzowej” i prowadzić do produkcji lepkiego śluzu - wyniki często obserwowane u pacjentów z astmą [29].

Większość przypadków astmy, w tym astma alergiczna o wczesnym początku, astma wywołana wysiłkiem fizycznym i astma eozynofilowa o późnym początku, wiąże się z aktywacją limfocytów Th2 CD4+ i zwiększoną produkcją IL-4 i/lub IL-5 i produkcją IL-13 [1-3, 30]. Toksyna krztuśca może również aktywować odpowiedź immunologiczną gospodarza Th2 charakteryzującą się zwiększoną produkcją IL-4, IL-5, IL-13 i immunoglobulin [1-3, 31, 32]. Ponadto *Bordetella pertussis* może wywołać odpowiedź immunologiczną stymulowaną przez limfocyty Th17 [3, 33, 34, 35, 36].

Donosowa lokalizacja toksyny krztusca i wirusa RSV prowadzi do zwiększonego stężenia IgG1 swoistego dla RSV, zwiększonego całkowitego stężenia IgE w surowicy, podwyższonego poziomu IL-4 w supernatantach płucnych i zwiększonej produkcji IL-4 przez limfocyty śledziony wystawione na działanie toksyny krztusca i antygenów przypominających RSV [37].

Bordetella pertussis i toksyny pertussis powodują przebudowę płuc u ludzi i zwierząt. Remodeling u osób z astmą obejmuje pogrubienie ścian dróg oddechowych z przerostem i hiperplazją mięśni gładkich, przerostem nabłonka i włóknieniem podnabłonkowym [38].

Za czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania na krztusiec u pacjentów z astmą uwzględniano wiele potencjalnych niekorzystnych skutków leczenia wziewnego ogólnoustrojowego kortykosteroidami, które były i są podstawą leczenia astmy [35, 41].

Brak jest jednoznacznych dowodów na wykazanie istotnego związku pomiędzy leczeniem kortykosteroidami (wziewnymi lub ogólnoustrojowymi), a zwiększonym ryzykiem zachorowania na krztusiec.

Ze względu na krążące informacje o szkodliwości szczepień i wpływu na rozwój astmy Obfita i Hackett w dużym badaniu epidemiologicznym nie potwierdzili istnienia bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego między historią szczepień na krztusiec i rozwojem astmy oraz uczuleniami alergicznymi [38].

Podsumowanie

Podsumowując, oprócz odwracalnej obturacyjnej choroby dróg oddechowych spowodowa-

nej uczuleniem alergicznym obserwowanym w astmie, *Bordetella pertussis* może być również odpowiedzialna za stałą przebudowę strukturalną zgłaszana u osób chorych na astmę. W zwierzęcych modelach astmy zakażenie krztuscem prowadzi do „zwiększonego stanu zapalnego ścian oskrzelików z towarzyszącą hiperplazją i metaplazją śluzu nabłonka wyściółki” [40] podobnie jak zniszczenie nabłonka rzęskowego układu oddechowego przez toksynę tchawiczą [39].

Bordetella pertussis nie tylko wiąże się z nadreaktywnością dróg oddechowych, ale także hamuje mechanizmy gospodarza, które osłabiają stan zapalny dróg oddechowych. Na poziomie komórkowym wykazano, in vivo i in vitro, że toksyna krztusca wywołuje zaburzenia w rozwoju płuc, włóknienie oraz proliferację i różnicowanie wielu typów komórek płucnych [41-43] i może przyczyniać się do rozwoju astmy. Dowody kliniczne, badania histologiczne i immunologiczne wskazują, że *Bordetella pertussis* i toksyny pertussis powodują uszkodzenie komórek dróg oddechowych i ich przebudowę, podobnie jak występuje to w przebiegu astmy.

Wnioski

Biorąc pod uwagę zagrożenie epidemią krztusca, wzrastającą liczbę chorych na astmę i ryzyko ich zachorowania, warto rozważyć rozszerzenie szczepień przeciw krztuscowi dla astmatyków jako selektywnej grupy ryzyka.

Prace nadesłano
1.09.2024
Zaakceptowano do
druku 3.09.2024

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz jednolitymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

- Piśmiennictwo:** 1. Global Initiative for Asthma – GINA. Available from: <https://ginasthma.org/> 2023 2. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):589. 3. Wu W, Bleecker E, Moore W et al.: Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1280–1288 4. European Centre for Disease Prevention and Control/Agency of the European Union <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea> 5. R.A. Goodnow Biology of *Bordetella bronchiseptica* *Microbiol Rev.* 44 (4) (1980), p. 722 6. Arbes Jr SJ, et al. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1139–45. 7. von Kobyletzki LB, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12(1):11. 8. Zheng T, et al. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(2):67–73. 9. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(4):282–9. 10. Naeini AE, et al. Does working in hospital increase seroprevalence and carrier state against *Bordetella pertussis*? *Adv Biomed Res* 2015;4 11. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:985–9. 12. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):326–382. 13. Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2609–2617B 14. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(5):439–455. 15. Robert Koch-Institut. *SurvStat@RKI 2.0.* 2023. <https://survstat.rki.de/>. Accessed 21 Nov 2023. 16. Surmann B, Witte J, Batram M, Criée CP, Hermann C, Leischker A, Schelling J, Steinmüller M, Wahle K, Heiseke AF, Marijic P. Epidemiology of Pertussis and Pertussis-Related Complications in Adults: A German Claims Data Analysis *Infect Dis Ther.* 2024 Feb;13(2):385–399. 17. Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, Hellenbrand W, Wirsing von König CH. Pertussis: not only a disease of childhood. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(37):623–628 18. Moore A, Hamden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2019;155(1):147–154 19. McGuinness CB, Hill J, Fonseca E, Hess G, Hitchcock W, Krishnarajah G. The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:32. 20. Price D, Castro M, Bourdin A, Fucile S, Altman P. Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155):190151 21. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention: reasons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Front Immunol.* 2019; 10:1344 22. Capili CR, Hettlinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):957–963. 23. Kandeil W, Atanasov P, Avramioti D, Fu J, Demarteau N, Li X. The burden of pertussis in older adults: what is the role of vaccination? A systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(5):439–455 24. Bhavsar A, Aris E, Harrington L, et al. The burden of pertussis in individuals with a diagnosis of asthma: a retrospective database study in England. *J Asthma Allergy.* 2022; 15:35–51. 25. Harrington L, Aris E, Bhavsar A, et al. Burden of pertussis in adults aged 50 years and older: a retrospective database study in England. *Infect Dis Ther.* 2023;12(4):1103–1118. 26. L. Nilsson, N.I. Kjellman, B. Björkstén A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease *Arch Pediatr Adolesc Med.* 152 (8) (1998), pp. 734–738 27. D. P. Ennis, J. P. Cassidy, B. P. Mahon Prior *Bordetella pertussis* infection modulates allergen priming and the severity of airway pathology in a murine model of allergic asthma *Clin Exp Allergy* 2004 Sep;34(9):1488–97. 28. B. Arico, R. Rappuoli *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica* contain transcriptionally silent pertussis toxin genes *Bacteriol.* 169 (6) (1987), pp. 2847–2853 29. Voorham J, Xu X, Price DB, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy.* 2019;74(2):273–283 30. Seema Mattoo, James D. Cherry, Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies, *Clinical Microbiology Reviews.* 10.1128/CMR.18.2.326-382.2005, 18, 2, 31. G De Serres, R Shadmani, B Duval, N Boulianne, P Déry, M Douville Fradet, L Rochette, S A Halperin Morbidity of pertussis in adolescents and adults *J Infect Dis* 2000;182(1):174–9. 32. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis.*2000;182(1):174–179 33. Keith Rubin, Steven Glazer. The pertussis hypothesis: *Bordetella pertussis* colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. *Medical Hypotheses.* 10.1016/j.mehy.2018.08.006, 120. 34. Capili CR, Hettlinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):957–963. 35. H. Bergstrand, I. Andersson, I. Nyström, R. Pauwels, H. Bazin, The Non-Specific Enhancement of Allergy. *Allergy.* 10.1111/j.1398-9995.1983. 36. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Pertussis vaccine. The reemergence of the disease and new vaccination strategies. *Enterm Infect Microbiol Clin.* 2015; 33:190–196 37. Villar-Alvarez F, González-Barcala FJ, Bernal-González PJ. Pertussis Vaccine in COPD and Asthma: An Old Acquaintance Is Back *Respir Care.* 2021 Dec 21;4(1):100153 38. Liu B.C., Molnlyre P., Kaidor J.M., Quinn H.E., Ridda I., Banks E. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:1450–1456 39. O’Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thoren A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:589–95. 40. Hirono Nishiyama et al Prevalence and clinical relevance of allergic sensitization infection in adult patients with asthma: A prospective, cross-sectional Study *Respiratory Investigator* Volume 62, Issue 5, September 2024, Pages 811–816 41. B. Y. Kuwajima Morphological alterations of the adrenal gland following administration of histamine-sensitizing-factor of *Bordetella pertussis* *Osaka City Med J.*26(1)(1980), pp.61–66 42. J.S.Lavine, A.A.King, O.N.Bjornstad Natural immune boosting in pertussis dynamics and the potential for long-term vaccine failure, 108 (17) (2011), pp. 7259–7264