

Dr. Balikó Zoltán

# Az atípusos patogének okozta felső és alsó légúti megbetegedések

## Összefoglalás

Az atípusos kórokozók közül felső és alsó légúti infekciók esetén a leggyakrabban a *Chlamydia pneumoniae*, a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Legionella pneumophila* fordul elő. Ezeknek a patogéneknek a kimutatása nehézségekkel jár, kóroki szerepüket legtöbbször utólag, szerológiai módszerekkel tudjuk bizonyítani. Többnyire az otthon szerzett pneumoniák eseteiben lehetnek a betegség okai, de a krónikus hörghurut heveny exacerbációja és az asztmás roham kiváltásában is szerepük lehet. Bár pneumonia esetében a patogénre utaló egyértelmű klinikai jel nincs, bizonyos körülmények esetén tanácsos az atípusos patogénekre is ható antibiotikumot választani. Ilyen esetekben a béta lactám antibiotikumok hatástalanok; makrolidok vagy légúti fluorokinolonok vagy (ritkán) doxycyclin adása javasolt.

Rövidítés: CAP (community acquired pneumonia=területen szerzett tüdőgyulladás)

Az atípusos patogén kifejezés legtöbbször a *Chlamydia (C.) pneumoniae*, a *Mycoplasma (M.) pneumoniae* és a *Legionella (L.) pneumophila* utal. Korábban ezeket jelentéktelen kórokozóknak tartották, azonban az elmúlt évtized során egyre több adat utalt arra, hogy ezek a kórokozók enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos kórformákat egyaránt okozhatnak.

### Mikroorganizmusok

#### *Chlamydia pneumoniae*

A *C. pneumoniae* obligát intra-

celluláris baktérium. Légúti patogénként először 1986-ban írták le, eredetileg TWAR néven ismerték. A név az először 1965-ben, egy kötőhártya tamponból izolált *C. pneumoniae* törzs azonosítójából, a TW-183T-ből, és az első garat izolátum nevéből, az AR-39-ből, tevődött össze. Az 1980-as évek végét követően a *C. pneumoniae* a leggyakoribb nem vírusos intracelluláris légúti patogénként vált ismertté. Fontos kórokozója az akut és a krónikus felső és alsó légúti traktus infekcióknak mind immunológiailag ép, mind immunológiailag károsodott egyének eseteiben. Ma a területen szerzett tüdőgyulladás (CAP=community acquired pneumonia) esetén az egyik leggyakoribb kóroki tényező.<sup>1</sup>

#### *Mycoplasma pneumoniae*

A légutak elsőként megismert atípusos kórokozója, melyet Eton egy pleuropneumoniás beteg köpetéből 1944-ben azonosított. Ezt követően éveken át Eton ágensként ismerték. A Mycoplasmák a legkisebb méretű bakteriális tulajdonságokat mutató mikroorganizmusok. A számos emberre fertőző *Mycoplasma* speciesek közül egyedül a *M. pneumoniae* okoz légúti betegséget.

#### *Legionella pneumophila*

A legionella intracelluláris Gram negatív, aerob bacillus, amely képes osztódni a légúti monocyta sejtekben. Legalább 48 alcsoportja, és 70 elkülöníthető szerocsoportja ismert; a legtöbb esetért a *L. pneumophila* felelős. A *L. pneumophila* infekció két eltérő klinikai kórképet okozhat:

a) a gyakran súlyos, potenciálisan halálos legionella betegséget,

b) a Pontiac lázat, ami magától lezajló, akut lázas megbetegedés.

A *Legionella* betegséget először 1977-ben, az Amerikai Légio tagjainak philadelphiai találkozásán kitört pneumonia esetek kapcsán írták le. Ez idő óta ismert kórokozója a CAP-nak, mind sporadikus, mind járványos eseteket okozva.<sup>2</sup>

#### A patogén azonosítása

A legtöbb légúti infekció esetén az etiológia nem vagy csak körülményesen határozható meg. Az azonosító eljárások nehézkesek, ennek ellenére az IDSA (Infectious Disease Society of America) legutolsó állásfoglalása szerint a prognosztikai és a terápiás cél érdekében mégis törekedni kell a kórokozó azonosítására. Erre azért is szükség van, hogy az epidemiológiailag fontos patogénekről alkotott ismereteink tovább gyarapodjanak.<sup>3</sup> További előny, hogy amennyiben a kórokozó ismert, akkor már célzott terápia adható (*Mycoplasma* infekció esetén, mivel a baktériumnak nincs sejtfa, értelmetlen béta lactám antibiotikum adása; az intracelluláris kórokozók esetén a penicillinek és a cephalosporinok szintén hatástalanok, mivel ezek a szerek nem tudnak a sejtekbe bejutni).

Az utóbbi időben új módszereket fejlesztettek ki a gyors és megbízható diagnosztika érdekében. Ilyen a mikroimmunofluoreszcens módszer, ami alkalmas a kórokozók elleni IgM, IgG és IgA antitestek kimutatására. *C. pneumoniae* esetén a kórlefordulás során jellegzetesen emelkedik az IgM antitest szint, melyet IgG szint emelkedés követ. Az IgM vagy IgG antitestek legalább négyszeres emelkedése szükséges a diagnózishoz, de ha az IgM 1/16 ill. ha az IgG 1/512, ezek már önmagukban friss infekció mellett szólnak. Reinfekció esetén csak az IgA és

Dr. Balikó Zoltán  
Baranya Megyei Kórház  
Tüdőgyógyintézet  
7635 Pécs, Angyán J. út 2.

az IgG szint emelkedik. Az infekciót követő 2–3 hónappal a kórokozóra specifikus IgM már nem mutatható ki. Az IgG és IgA tartósan magas szintje perzisztáló vagy krónikus *C. pneumoniae* infekcióra utal.

A *M. pneumoniae* diagnosztikájában is szerológiai vizsgálatot alkalmazunk. Két hetes savó pár esetén a legalább négyszeres IgG szint emelkedés friss infekcióra utal.

*L. pneumophila* esetében a diagnosztikus arany standard a BAL (bronchoalveoláris lavage) vagy a köpet minta tenyésztése. Ez a módszer azonban nehézkes és időigényes. A vizelet antigén immunokromatográfiás vizsgálatának érzékenysége 80%, specificitása 100%. A negatív eredmény azonban nem zárja ki a betegséget, és csak a *L. pneumophila* 1. szerocsoport kimutatására alkalmas. Szerológiailag két hét különbséggel vett mintából a négyszeres IgG titer emelkedés szól a betegség mellett, de ez is csak az 1 szerocsoportot mutatja ki.

A molekuláris technikák, mint a pcr (pcr = polymerase chain reaction), kellően szenzitívek és specifikusak, ígéretes diagnosztikus lehetőségek a gyors bajmegállapításban. Mindhárom atípusos pathogén esetén bizonyosodott alkalmazhatóságuk, de a napi gyakorlatban még nem kerültek alkalmazásra.<sup>4</sup>

### Az atípusos pathogének ellen hatásos antibiotikumok

In vitro érzékenység alapján az atípusos kórokozók ellen hatásosak a makrolidok, a fluorokinolonok, a tetracyclinek és a ketolidok.

Az atípusos pathogének esetén hagyományosan elsőként választandó antibiotikumok a makrolidok. *C. pneumoniae* és *M. pneumoniae* infekcióban tetracyclinek is adhatók, de ezeknek az in vitro potenciáljuk alacsonyabb, mint a makrolidoké, emellett már a *M. pneumoniae* egyes törzseinek doxycyclin rezisztenciájáról is vannak adatok.

A ketolidok kémiaiag a makrolidokkal rokon antibioti-

kumok, melyek közül a klinikai gyakorlatban elsőként a tetracyclin került alkalmazásra; a makrolidokhoz hasonlóan hatékonyak az atípusos kórokozók ellen. A 3. és a 4. generációs, ún. légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin) a *C. pneumoniae* ellen hatékonyabbak, mint a korábbi származékok és kiemelten hatékonyak a legionella törzsek ellen. (A légúti fluorokinolonok széleskörű adását a várható rezisztencia veszélye miatt többen aggályosnak tartják. Vannak azonban, akik úgy vélik, hogy nem az okozza a rezisztencia veszélyét, ha ezeket a szereket CAP-ban adják, hanem az, ha nem megfelelő indikációval, leggyakrabban vírusos légúti infekciók kezelésére alkalmazzák azokat<sup>5</sup>).

### Kórképek

#### 1. Felső légúti infekciók

Akut sinusitis gyakran lép fel gyermekekben másodlagosan felső légúti infekció, pld. meghűlés következtében. Ebben a kórképben az atípusos pathogének ritkán jönnek szóba kóroki tényezőként. Néhány tanulmány szerint a betegséget az antibiotikumok előnyösen befolyásolhatják, más tanulmányok viszont nem tudták az antibiotikumok szignifikáns hatását kimutatni.<sup>6</sup>

Az otitis media az egyik leggyakoribb gyermekkori infekció, melynek előfordulása az elmúlt 15 év során jelentősen megnőtt. Ebben a betegségben dominálónan bakteriális infekcióról van szó, ahol az antibiotikum terápiát néhányan mégis csak akkor javasolják, ha az már elkerülhetetlen. Kórokozóként ritkán fordul elő a *C. pneumoniae*. Randomizált kontrollált tanulmányok metaanalízise szerint antibiotikum mellett a tünetek gyorsabban szűnnek meg. Nem komplikált otitis mediában rövid ideig (3–5 nap) alkalmazott, az atípusos pathogéneket is lefedő azithromycin kezelés ugyanolyan hatásosnak bizonyult, mint a hosszabb időn át adott, és az atípusos kórokozókra hatástalan béta lactám terápia.<sup>7</sup>

A tonsillopharyngitis az előzőekhez hasonlóan különösen gyermekkorban gyakori felső légúti infekció. Ebben az esetben a béta hemolytikus Streptococcus a leggyakoribb kórokozó, ezért az antibiotikum kezelésnél elsősorban ezt a kórokozót kell figyelembe venni. Ebben az esetben sincs bizonyíték arra, hogy az antibiotikum kezelésnek az atípusos pathogénekre is hatásosnak kell lennie.<sup>8</sup>

Ezek alapján megállapítható, hogy a felső légúti infekciók kiváltásában az atípusos kórokozók szerepe legalábbis kérdéses. Az antibiotikum választásnál nem kell feltétlenül arra törekedni, hogy az atípusos kórokozók ellen is hatásos antibiotikumot válasszunk.

#### 2. CAP

Ma már a korábbi években elterjedt atípusos pneumonia elnevezést elvetik, melynek az az alapja, hogy a CAP klinikai megjelenése és kórlefordulása nem különbözik attól függően, hogy a betegséget típusos vagy atípusos kórokozó váltotta ki. Ezek szerint az antibiotikum választásnál nem segít a klinikum, a láz, a hidegrázás, a produktív köhögés vagy a pleurális fájdalom megléte, de nem ad támpontot a radiológiai megjelenés sem.

Az atípusos kórokozók kóroki szerepe CAP-ban nehezen határozható meg, amit részben a diagnosztikus tesztek hiánya, másrészt a kevert fertőzések magyaráznak. Ennek ellenére megállapítható, hogy bár a CAP-nak még mindig a *S. pneumoniae* a leggyakoribb kórokozója, az atípusos légúti pathogének kóroki jelentősége egyre nő. A járó betegként ellátott esetek etiológiájaként 6–20%-ban, a kórházba kerülő eseteknél több, mint 40%-ában lehet (kell) rájuk számítani.<sup>8</sup>

Riquelme R és mtsai<sup>9</sup> felmérése szerint idősebbekben a *C. pneumoniae* 21%-ban bizonyult etiológiai ágensnek és a kóroki gyakoriságban csak a *S. pneumoniae* előzte meg. Súlyos pneumoniában egyre gyakrabban mutatható ki Legi-

onella, több felmérés szerint súlyos CAP esetekben a *S. pneumoniae* mögött a második leggyakoribb okozója a betegségnek.

A *Mycoplasma pneumoniae* sporadikus esetek mellett 4 évente okoz epidémiát, jellegzetesen az őszi hónapokban. Összességében a CAP esetek 5–15%-ában okozója a betegségnek. Gyakran lép fel gyermekkorban és fiatal felnőtt korban, iskolás korban pedig a CAP leggyakoribb kórokozója.<sup>10</sup>

A *Legionella pneumophila* a CAP kórokozójaként közleményektől függően 1–15%-ban szerepelhet.<sup>11</sup> A fertőződés a kórokozót tartalmazó vízcseppecskék belégzésével történik. Az inkubációs idő 2–10 nap között van. Immunológiailag ép egyénekben a halálozás 5% körüli lehet. A többi tüdőgyulladásához hasonlóan ebben az esetben sincs speciális klinikai tünet, ami utalna a kórokozóra. Általában magas lázzal kezdődik, amit száraz köhögés, pleuritis, laryngitis kísérhet, gyakran fordul elő rhinitis. Gyakori a gastrointestinális tünet, a hányinger és a hasmenés.

#### A CAP kezelése:

CAP esetén az empirikus antibiotikum kezelésnek ideális helyzetben le kell fednie az atípusos pathogéneket is. Arra kell gondolni, hogy minden beteg potenciálisan fertőződhetett *C. pneumoniae*-val, *M. pneumoniae*-val vagy *Legionella spp.*-vel, vagy önmagában, vagy kevert fertőzés részeként. *C. pneumoniae* és *S. pneumoniae* együttes fertőzése esetén a klinikai kép rendszerint súlyosabb, mint ha csak egyetlen kórokozóról van szó,<sup>12</sup> és ha az antibiotikum csak a *S. pneumoniae*-t fedi le, akkor a kórházi ápolási idő jelentősen megnő.

Az IDSA, a CIDS/CTS (Canadian Infectious Disease Society and Canadian Thoracic Society)<sup>13</sup> és az ATS (American Thoracic Society)<sup>14</sup> módosító ténnyel nem járó ambuláns CAP-ban elsőként választott szernek makrolidot ajánl. Ezek-

kel szemben a BTS<sup>15,16</sup> és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Infektológiai Társaság közös ajánlása<sup>17</sup> a makrolideket csak alternatív monoterápiának vagy akkor javasolja, ha erős a gyanú az atípusos kórokozóra.

Módosító tényező (idős kor vagy az ajánlásokban felsorolt kísérő betegségek) esetén otthon kezelt CAP-ban az említett ajánlások egységesen a makrolideket kombinációs szernek javasolják. Ehhez hasonlóan kórházba kerülő eseteknél is a makrolidet is tartalmazó antibiotikum kombinációs kezelést javasolják.

A *L. pneumophila* okozta CAP terápiájaként intracellulárisan ható antibiotikumok adhatók, elsősorban makrolidek és fluorokinolonok. A rezisztencia veszély miatt monoterápiát általában nem javasolnak, makrolidet vagy harmadik/negyedik generációs fluorokinolont javasolnak rifampicinnal kombinálni.<sup>12</sup>

Az atípusos kórokozók által okozott pneumóniák esetén a betegeket hosszán (legalább két hétig) kell antibiotikum kezelésben részesíteni. Számos vizsgálat bizonyította, hogy az ajánlások alapján történő CAP kezelés a betegek kórlefolására nézve előnyös jár.

### 3. COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

A mélyben perzisztáló *C. pneumoniae* infekció részese lehet a COPD alakulásának.

A *C. pneumoniae* oki szerepe az AECOPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség heveny exacerbációja) kiváltásában vizsgálatoktól függően 4–5%-tól több, mint 30%-ig változhat.<sup>18</sup>

Terápia: a kezdeti antibiotikum kezelésre nem reagáló esetekben a *C. pneumoniae*-ra is kell gondolni, makrolidek (elsősorban 2. generációs makrolidek: azithromycin, clarithromycin), fluorokinolonok és tetracyclinek adása mellett dönthetünk.

### 4. Asztma

Akut asztmás roham: egy, a közelmúltban végzett felmérés

szerint a kórházba került asztma exacerbációs esetek 37%-ában lehetett infekciós háttérrel kimutatható.<sup>19</sup> Az asztma rosszabbodásáért az infekciós okok között a *C. pneumoniae* és a *M. pneumoniae* is megemlíthetők. Úgy vélik, hogy az asztma exacerbációk 5–30%-áért felelhet a *M. pneumoniae* vagy a *C. pneumoniae*. A kérdést bonyolítja, hogy azokban az esetekben, amikor súlyos asztmás rohamban *M. pneumoniae* infekciót mutattak ki, ott mindig kimutatható volt vírus fertőzés is. Emiatt lehetetlen pontosan megmondani, hogy az atípusos kórokozónak mekkora szerepük lehet az asztma exacerbációban.

Krónikus asztma: a mai napig tisztázatlan, hogy a *C. pneumoniae* vagy a *M. pneumoniae* perzisztáló jelenléte a légutakban felelős lehet-e a súlyos krónikus asztmáért. Egy felmérés szerint minél súlyosabb volt a krónikus asztma, annál inkább utaltak a szerológiai vizsgálatok *C. pneumoniae* infekció szerepére.<sup>20</sup>

Terápia: ha a nem vagy nehezen kontrollálható asztmában a közelmúltban lezajlott *C. pneumoniae* infekcióra utaló adatok vannak, akkor a 2. generációs makrolidek (azithro/clarithromycin) a gyulladást gátló aktivitásuk révén is nagy mértékben enyhíthetik a tüneteket. A perzisztáló klinikai tünetek krónikus-perzisztáló infekcióval mutathatnak összefüggést, ezért ilyen esetekben érdemes ebben az irányban is vizsgálatokat kezdeményezni és a megfelelő terápiát beállítani.<sup>21</sup>

### Irodalomjegyzék:

1. Marrie TJ: *Chlamydia pneumoniae*. Thorax 1993; 48:1–4
2. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al: Legionnaires, disease. Description of an Epidemic of Pneumonia. N Engl J Med 1977; 297: 1189–1197
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347–382
4. Murdoch DR: Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36: 1162–1170

5. File TM, Garau J, Blasi F, et al.: Guidelines for Empiric Antimicrobial Prescribing in Community-Acquired Pneumonia. Chest 2004; 125: 1888–1901
6. Blasi F, Cosentini R, Tarsia P.: Chlamydia pneumoniae respiratory infections. Curr Opin Infect Dis 2000; 13: 161–164
7. Casiano RR: Azithromycin, amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. Am J Med 1991; 91: 275–305
8. Blasi F: Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 24: 171–181
9. Riquelme R, Torres A, El Ebiary M, et al: Community acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1450–1455
10. Balikó Z: A területen szerzett pneumonia in: Strausz J, Szalka A.: Alsó légúti infekciók felnőttkorban (pp 77–97) MEDISZTER Glaxo Smith Kline, Budapest 2004.
11. Cunha BA: Empiric Therapy of Community-Acquired Pneumonia. Guidelines for the Perplexed? Chest 2004; 125: 1913–1919
12. Tuschy P, Lorenz J.: Atypische Erreger der ambulanten erworbenen Pneumonie. Pneumologie 2004; 129: 503–508
13. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al.: Canadian Guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian community-acquired pneumonia working group. Clin Infect Dis 2000; 31: 383–421
14. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al.: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730–1754
15. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia. Thorax 2001; 56: Suppl. IV, 1–53
16. Macfarlane JT, Boldy D.: 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? Thorax 2004; 59: 364–366.
17. Ludwig E, Böszörményi Nagy Gy: Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum kezelése. Med Thor 2002; 55:S24–28
18. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al.: Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6: 19–22.
19. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E: The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. Chest 1997; 112: 591–596
20. Lieberman D, Lieberman D, Printz S et al.: Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 406–410
21. Blasi F, S. Centanni, L. Allegra: Chlamydia pneumoniae: crossing the barriers? Eur Respir J 2004; 23: 499–500