

Dr. Székely Éva

Chlamydia pneumoniae

Összefoglalás

A *Chlamydia pneumoniae* a humán patogén *Chlamydia* speciestek legújabb felfedezett tagja. Felépítése és életciklusa megegyezik a többi chlamydiával, de különbözik a *C. trachomatis*től abban, hogy nem szexuális úton terjed, hanem légúti váladékkal, illetve a *C. psittacitól* abban, hogy nincs állati rezervoárja. Nagyon gyakori kórokozója a közösségben szerzett légúti infekcióknak, melyek makrolid, tetracyclin, fluorokinolon adásával jól gyógyíthatók. Az akut infekciók mellett egyre több vizsgálat szól amellett, hogy krónikus betegségek, mint felnőttkori asthma bronchiale, késői Alzheimer betegség, atherosclerosis patogenezisében is szerepet játszik. Ezek esetében azonban nincs bizonyíték arra, hogy antibiotikum kezeléssel a kórképek gyógyíthatóak, vagy visszafordíthatóak lennének.

A *Chlamydia pneumoniae* a humán patogén *Chlamydia* speciestek legújabb felfedezett tagja. Először egy *C. trachomatis*-szal kapcsolatos vizsgálat során, 1965-ben izolálták gyermekek konjunktivális váladékából, de a szem betegségével való összefüggé-

sét kimutatni nem tudták. Később, a sejt kultúrák tenyésztési módszer bevezetése után észlelték a kórokozó morfológiai hasonlóságát, a már jól ismert *C. psittaci*-val, ennek alapján feltételezték, hogy annak egy variánsáról, légúti kórokozóról lehet szó, ezért kezdtek vizsgálni szerepét légúti infekciókban. Egy 1977-ben lezajlott, enyhe pneumónia járványból elvett vérmintákban a mikroorganizmussal szembeni antitesteket találtak, ez azt sugallta, hogy a járványban ez a „variáns” lehetett a kórokozó. Légúti infekciókban való humán patogén szerepét 1983-ban pharyngitis betegnél torokváladékából nyert izolátum erősítette meg. A kórokozó a nevét – TWAR ágens – a konjunktiváról és a garatból nyert két laboratóriumi törzs jelzéséből (TW-183, AR-39) kapta. *C. pneumoniae*-nak csak 1989-ben nevezték el, amikor a DNS szekvencia analízis, illetve az elektronmikroszkópos kép alapján egyértelművé vált, hogy a *Chlamydia* genus egy új, különálló tagjáról van szó, mely emberekben légúti infekciókat tud okozni (a humán patogén chlamydia speciesteket az 1. táblázat mutatja).

A kórokozó

A chlamydiák, így a *C. pneumoniae* is, a baktériumok közé tartoznak. Felépítésük leginkább a Gram-negatív baktériumokhoz hasonlít, három rétegű, lipopolysaccharidot

is tartalmazó külső membránjuk van, a sejtben DNS, RNS, riboszóma is található, korlátozottan fehérje szintézisre képesek, osztódással szaporodnak. Ami alapvetően megkülönbözteti más baktériumoktól, hogy a sajt faluk, a más baktériumok szerkezeti stabilitásáért felelős makromolekulát, a peptidoglikánt nem tartalmazza, és hogy ATP, GTP szintézisére képtelenek, így szaporodásuk obligát módon intracelluláris, a befogadó sejt „energia parazitái”.

Különleges fejlődési ciklusuk van, melynek folyamán két fő alakjuk figyelhető meg. A kicsi, tömör elementáris test a fertőző, extracellulárisan elhelyezkedő forma, rigid sejtfallal, ami a környezeti behatásoktól védi. Az elementáris test energia termelésére képtelen, így nincs anyagcsereje, nem szaporodik, mindezek következtében erre a formára antibiotikum nem tud hatni. Az elementáris test receptor közvetítette endocytosis után a sejt phagosomájában retikuláris testté alakul, ami egy méretében nagyobb, merev fallal nem rendelkező, metabolikusan aktív formája a kórokozónak. A sejt phagosomájában a retikuláris test osztódással szaporodik, mikrokolóniákat hozva létre, melyek a fénymikroszkóppal is látható chlamydia zárványok. A növekedés és osztódás 8–12 ciklusa, a fertőzéstől számított 30–84 óra után, a retikuláris testek reorganizáló-

Dr. Székely Éva
Fővárosi Szent László Kórház
VII. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

1. táblázat

Species	Serovariáns	Természetes gazdaszervezet	Kórkép
<i>C. psittaci</i>		háziállat, madár	pneumónia
<i>C. trachomatis</i>	L ₁₋₃	ember	lymphogranuloma venereum
	A-C	ember	trachoma
<i>C. pneumoniae</i>	D-K	ember	oculogenitális betegségek (conjunctivitis, urethritis, cervicitis, kismenedeai gyulladás stb.) újszülöttkori pneumónia
		ember	felső- és alsólégúti infekciók

Humán patogén chlamydiák*

*1999-ben a chlamydiák új taxonómiai felosztását javasolták, de ezzel kapcsolatban még sok a kétség, ezért az irodalomban még legtöbbször a régi elnevezésekkel találkozhatunk.

nak ismét elementáris testté, melyek a befogadó sejt lízisével vagy exocytosisal kiszabadulnak, és a környező sejtekben újabb infekciós ciklus elindítására képesek.¹

Az elmúlt évek felismerése, hogy bizonyos, nem teljesen ismert körülmények hatására a retikuláris test nem alakul át elementáris testté, hanem a kórokozó úgynevezett perzisztáló fázisba kerül, ebben a formában hosszú ideig élhet a befogadó sejten belül, annak elpusztítása nélkül. A perzisztáló forma elektronmikroszkóppal kimutatható a beteg szövetekben, mint morfológiailag aberráns retikuláris test, átvihető, de nem tenyészthető. Ez az alterált forma a retikuláris testtől eltérő, korlátozott anyagcserét folytat, nem szaporodik, fenotípusában az antibiotikumokkal szemben általában rezisztenciát mutat. Ennek a formának tulajdonítanak szerepet a krónikus betegségek kialakításában.²

***Chlamydia pneumoniae* okozta akut betegségek**

A kórokozó megismerése után végzett retrospektív és prospektív szeroepidemiológiai vizsgálatok azt igazolták, hogy a *C. pneumoniae* infekció világszerte nagyon gyakori. Bár öt éves kor alatti gyermekekben szeropozitivitás ritkán található, öt éves kor után előfordulása gyorsan emelkedik, fiatal felnőtt korra az emberek kb. 50%-ában mutatható ki antitest. Felnőtt korban a szeropozitivitás aránya lassabban, de tovább nő, idős korra eléri a 75%-ot. A klinikai adatok alapján a szerokonverzió az esetek jelentős részében tünetmentesen következik be, leg-

gyakrabban öt éves kor felett, még gyermekkorban.

A *C. pneumoniae* az otthon szerzett légúti infekciókban meghatározó szerepet játszik: gyakori kórokozója az otthon szerzett pneumóniának, az akut bronchitisnek, ritkábban pharyngitisnek, sinusitisnek, otitis media-nak, okozhatja a krónikus bronchitis, COPD akut exacerbációját. A felső légúti infekciók lehetnek önálló, vírus infekcióhoz hasonlóan zajló, legtöbbször spontán gyógyuló kórképek, de gyakran az alsó légúti betegség kísérői. Az infekciók jelentős része tünetmentesen zajlik, az ilyenkor a kórokozót légúti váladékaikban hordozó személyek jelentik a rezervoárt a fertőzés terjesztésében. A betegség lapangási ideje kb. 21 nap, ami jellemzően hosszabb, mint más légúti patogének esetén szokásos.

Az infekció általában endémiásan fordul elő, megjelenése évszakhoz nem kötött. Zárt közösségekben azonban – mint szociális, krónikus ápolási otthonokban, kaszárnyákban, iskolákban, családokon belül – előfordul, nem is ritkán, *C. pneumoniae* okozta légúti infekciók halmozott, járványos előfordulása. A közösségben, a tagjai között újra és újra légúti infekciót okozva a kórokozó hónapokig, évekig perzisztálhat.

Igen sok extrapulmonalis tünetben, betegségben teszik felelőssé a *C. pneumoniae*-t, akár légúti infekcióhoz kapcsolódva, akár attól függetlenül jelentkeznek. Elsősorban szerológiai vizsgálatok alapján, sokkal ritkábban a kórokozó kimutatásával látták szerepét már bizonyítva erythema nodosum, hepatitis, Guillain-Barré szindróma, és szorványosan,

vagy csak 1–1 esetben meningoradiculitis, endocarditis, encephalitis és számos egyéb tünet/betegség kórokoként. Miután a szerokonverzió jelentős számban tünetmentesen zajlik, még az IgM típusú antitestek is sok hétig pozitívak maradhatnak, egy-egy tünet, betegség háttérben szerológiai eredmények alapján a *C. pneumoniae* kóroki szerepét feltételezni nagyon kétségbevonható.

Pneumónia

A *C. pneumoniae* okozta kórképek közül a legnagyobb jelentősége a pneumóniának van. Az otthon szerzett, kórházban kezelt pneumóniák etiológiájának vizsgálata során a *C. pneumoniae* kóroki szerepét 6–10%-ban igazolták. Mivel a betegség az esetek jelentős részében enyhe lefolyású, a betegek nem kerülnek kórházba, a kevés, ambuláns körülmények között végzett megfigyelés ennél magasabb előfordulási arányt mutatott. A *C. pneumoniae* okozta közepesen súlyos, súlyos, életveszélyes pneumóniák, melyek hospitalizációt, esetleg intenzív osztályos kezelést igényelnek, elsősorban az idősebb, egyéb betegségekben, elsősorban krónikus légúti betegségben is szenvedő betegek között fordulnak elő. Tehát az idős, 65 év feletti korosztályban, alapbetegségben, elsősorban krónikus tüdőbetegségben szenvedő betegeknél, különösen, ha zárt közösségben (pl. idősek otthona) élnek, mindig gondolni kell pneumónia kórokoként a *C. pneumoniae*-ra, és az empirikus kezelésnek mindig hatékonynak kell lenni evvel a kórokozóval szemben is. A betegség kórokozó-specifikus letalitása 9–13% körül van, a halálozás közvetlen oka

2. táblázat

atípusos	típusos
fokozatos kezdet, szubakut lefolyás	hirtelen kezdet
nem specifikus szisztémás, extrapulmonális tünetek (láz, fejfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom, bőrelváltozás stb.)	gyakran hidegrázás, magas láz, toxikus állapot, pleurális fájdalom
improduktív, rohamokban jelentkező köhögés	produktív, gennyes köpet
szegényes fizikális eltérés a rtg képhez viszonyítva	jellegzetes fizikális eltérés, ami a rtg képnek megfelel
nincs jelentős leukocytosis	jelentős leukocytosis

A típusos és atípusos pneumónia szindróma

3. táblázat

Akut infekció	IgM ≥ 16 vagy legalább négyszeres titeremelkedés IgG-ben az akut és a reconvalescens* szakban vett minták között
Valószínűleg akut infekció	IgG $\geq 512^{**}$
Feltételezhetően korábbi infekció	IgG ≥ 16 és <512
Perzisztáló infekció	sem az emelkedett IgA titer, sem más szerológiai eltérés nem validált indikátor

* 4–8 héttel az első minta után

** egy minta vizsgálata nem javasolt

C. pneumoniae szerológiai vizsgálat (MIF) javasolt interpretálása

gyakran szekunder (nozokomiális) infekció vagy valamilyen súlyos alapbetegség.

A mai napig a szakirodalomban megkülönböztetik az ún. „típusos” és „atípusos” pneumóniákat. A megkülönböztetés alapja (Reiman 1938.), hogy az atípusosnak talált klinikai kép mellett a betegekből kórokozó nem volt kimutatható, és az akkor szokásos antibiotikumokra (szulfonamid, később penicillin) a kórkép nem reagált. (A pneumónia típusos és atípusos tüneteit a 2. táblázat mutatja.) Sokan gondolják ma is, hogy az anamnézis, a klinikai kép, a tünetek alapján elkülöníthető a típusos, bakteriális és az atípusos pneumónia. Ezzel szemben az epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen mutatják, hogy az empirikus terápia megkezdésekor rendelkezésre álló adatokkal, beleértve a rtg. morfológiát is, nem dönthető el biztosan a pneumónia etiológiája.³ Gondolkozdunkat, a beteg vizsgálatának menetét, enyhe esetben az antibiotikum-választást (amikor a beteg állapota megengedi, hogy szűkebb spektrumban csak típusos vagy inkább atípusos kórokozók ellen hatékony antibiotikumot alkalmazunk) ezek a jellemzők jelentősen befolyásolhatják.

A *C. pneumoniae* az atípusos pneumóniát okozó baktériumok közé tartozik, ennek megfelelően, ahogy a táblázatban is látható, jellemző a fokozatos kezdet mind a láz, mind a tünetek esetén, a kínzó, improduktív köhögés, a szegényes fizikális lelet. Az atípusos pneumóniák között elsősorban a *C. pneumoniae*-ra utal, ha a beteg családjában 2–3 héttel ko-

rábban már valakinél zajlott légúti infekció, a torokfájdalom, vagy egyéb felső légúti tünet megléte, ha a pneumóniát viszonylag alacsony láz kíséri, és ha a megfelelő kezelés ellenére az improduktív köhögés több hétig elhúzódik. A laboratóriumi leletekben enyhe hepatitisre utaló eltérések viszonylag gyakran fordulnak elő.

Diagnózis

Gyors, megbízható diagnosztikai módszer a *C. pneumoniae* kimutatására a mindennapi gyakorlatban nem áll rendelkezésre: a sejt kultúrán való tenyésztés időigényes, nehézkes, nem elég érzékeny, a PCR-rel történő kimutatás bár gyors és szenzitív, de nagyon drága. Amennyiben szükséges, az akut infekció igazolására, utólag, a szerológiai vizsgálatok alkalmasak. Ezen vizsgálatok helyes értékeléséhez azonban több szempontot is figyelembe kell venni:

1. Az elfogadott, javasolt szerológiai vizsgálómódszer a mikroimmunofluorescens (MIF) teszt, ami a *C. pneumoniae* specifikus antitestek kimutatására alkalmas, az egyéb szerológiai tesztek, mint pl. a komplement kötési reakció (KKR) nem kellően specifikusak a kórokozóra.

2. A primer infekció (ami lehet tünetmentes is) után IgG típusú antitestek általában, alacsony titerben, hosszú ideig perzisztálnak, de tartós védettség nem alakul ki, ezért az élet során, akár többszörös reinfekció is lehetséges. A primer infekció és a reinfekció során az észlelhető antitestválaszok általában különbözőek.

3. Az akut infekciót igazolja a *C. pneumoniae* specifikus IgM típusú antitestek megjelenése már 16 vagy annál magasabb titerben, de primer infekció esetén gyakran csak a betegség kezdetétől számított 2–4. héten mutatható ki. Reinfekció esetén az IgM típusú antitest az esetek egy jelentős részében egyáltalán nem jelenik meg.

4. Az IgG típusú antitestek az első találkozás után csak 6–8 héttel jelennek meg, de aztán akár egy életen keresztül is perzisztálhatnak. Reinfekció során viszonylag gyorsan, a betegség kezdetétől számított 1–3. héten a titer jelentősen megemelkedik, akár 512 fölé.

A szerológiai vizsgálat eredményének interpretálási javaslatát a 3. táblázat foglalja össze.⁴

Mindezek alapján elmondható, hogy az akut betegségek kezelésében a chlamydia szerológiai vizsgálatnak nincsen szerepe, a kezelést mindig empirikusan kell folytatni. A szerológiai vizsgálatról csak a diagnózisunk megerősítését várhatjuk utólag (megfelelően, párban vett vérminta esetén). Erre a mindennapi gyakorlatban nincs lehetőség, és nincs is szükség. A szerológiai tesztek azonban jól használhatóak járványok okának felderítésében, akut, infekciós kórképek epidemiológiájának vizsgálatában.

Terápia

Tekintettel a kórokozó sajátos felépítésére (nincs peptidoglikán sejtfal) és életciklusára (anyagcsere, osztódás csak intracellulárisan van), számos, gyakran használt antibiotikum nem

hatásos. Azok az antibiotikumok mutatnak aktivitást a *C. pneumoniae*-val szemben, melyek nem a baktérium sejtfalszintézisét gátolják és intracellulárisan magas koncentrációt érnek el, így a makrolidok, doxycyclin, fluorokinolonok (különösen a légúti kinolonok, a levofloxacin és a moxifloxacin). Klinikai izolátumban szerzett rezisztenciát a fenti antibiotikumokkal szemben még nem írtak le.⁵

A makrolid és doxycyclin adását legalább 10–14 napig kell folytatni, mivel ennél rövidebb terápia során a tünetek perzisztálását, visszatérését figyelték meg. Az új fluorokinolonokkal ennél rövidebb kezelés is elegendőnek látszik, de egyértelmű ajánlás még nem született a terápia időtartamára vonatkozóan.

A *C. pneumoniae* okozta enyhe, elsősorban felső légúti infekciók legtöbbször spontán, antibiotikum kezelés nélkül gyógyulnak.

***Chlamydia pneumoniae*-val összefüggésbe hozható krónikus betegségek**

Az elmúlt 10–15 évben számos krónikus betegséggel kapcsolatban merült fel, hogy patogenezisében gyulladáshoz vezető folyamat játszik szerepet. Mivel a *C. trachomatis* okozta akut betegségek után kialakuló, krónikus gyulladással, hegesedéssel jellemezhető kórképek, mint a trachomát követő vakság, vagy a kismencei infekció következtében kialakuló meddőség, viszonylag régen ismertek, a kutatások előterébe került, az akkor viszonylag frissen felfedezett, új chlamydia species is. Azóta számos betegségben – más kórokozókkal együtt – igazolódni látszik, hogy a kórkép kialakulásában az egyik tényező a *C. pneumoniae* infekció, perzisztálás lehet.

Atherosclerosis

Az elmúlt évek egyértelmű felismerése, hogy az atherosclerosis, ezen belül a coronaria sclerosis gyulladáshoz vezető folyamat következménye, a plakkok kialakulásáért nem önmagában a lipid lerakódásáé a szerep. Epidemiológiai tanulmányokból jól ismertek azok a sokat vizsgált tényezők, melyek a gyulladáshoz vezető folyamat elindítására képesek, mint a dyslipidaemia, hipertónia, obesitas, diabetes, idős kor, dohányzás stb. Atherosclerosisban, coronaria betegségben szenvedők egy jelentős részében

azonban ezek a rizikófaktorok nem mutathatók ki. Számos fertőző ágens, így a herpesvírusok közé tartozó HSV-1-et, a CMV-t, az elmúlt időszakban a *Helicobacter pylori*-t is meggyanúsították, hogy szerepet játszik az atherogenezisben. A kutatások középpontjában azonban a *C. pneumoniae* (a kezdetekben még TWAR ágens) áll. Bár a *C. pneumoniae* kóroki szerepét a coronariasclerosisban, az akut myocardialis infarktuszban a szeroepidemiológiai vizsgálatok vették fel (Saikku et al. 1988.), a számos hasonló vizsgálat utólagos értékelése, metaanalízisei azt állapították meg, hogy nincs oki összefüggés a *C. pneumoniae* specifikus IgG szeropozitivitás és az atherogenezis között. A baktérium kórokozó szerepét a patológiai vizsgálatok és az állatkísérletek támasztották alá, melyek során a scleroticus plakkokból a kórokozó kimutatható volt, illetve igazolódott, hogy a *C. pneumoniae* indukálja gyulladáshoz, atheroma szerű elváltozások kialakulását, azok progresszióját. Számos, összesen több mint 12000 beteget érintő klinikai vizsgálatban próbálták felmérni a chlamydia ellenes antibiotikumok adásának hatékonyságát a coronaria betegség szekunder prevenciójában. Ezek összegzése egyelőre az, hogy antibiotikum adása nem indokolt, preventív hatása a coronariasclerosis egyik súlyossági stádiumában sem igazolható egyértelműen.⁶

Asthma bronchiale

Az atherosclerosis mellett a leginkább vizsgált kórkép, melyben szerepet tulajdonítanak a *C. pneumoniae*-nak (a *Mycoplasma pneumoniae*-val együtt) az asthma bronchiale.

Egyrészt: atípusos légúti kórokozók, elsősorban vírusok, de kisebb mértékben *C. pneumoniae* és *Mycoplasma pneumoniae* is, akut infekció során rohamot provokálhat ismerten asthma bronchiales betegekben.

Másrészt: a *C. pneumoniae* és a *M. pneumoniae* is perzisztáló, krónikus infekciót okozva a légutakban felhalmozódva felnőttkorban nem atópiás asthmajának elindításában, a tüdőfunkció romlásával a folyamat progressziójában, a betegség instabilitásában. Számos szeroepidemiológiai, patológiai vizsgálat látszik alátámasztani a kórokozók szerepét a felnőttkori asthma kialakulásában, de jelenleg még egyértelmű ok-okozati összefüggés nem mutatható ki.⁷

A fent részletesebben leírt két betegségen kívül a *C. pneumoniae*-t számos más betegséggel is összefüggésbe hozzák, pl. késői kezdetű Alzheimer-kór, krónikus arthritis. Minden esetben a *C. pneumoniae* perzisztáló formájának tulajdonítanak szerepet (sok más tényezővel közösen) a gyulladáshoz vezető folyamat elindításában, fenntartásában. Ennek mechanizmusa (egyszerűsítve) feltehetően az, hogy a perzisztáló forma folyamatosan termeli a chlamydia „heat shock protein (HSV) 60”-t, ami jelentős mértékben analóg az emberi HSV60-nal, így autoimmun cascade-ot, lokális és szisztémás gyulladáshoz vezető folyamatot indít be a proinflammaticus cytokinek aktiválásával.

Ahogy a 3. táblázat is mutatja, a perzisztáló, krónikus *C. pneumoniae* infekció szerológiai vizsgálatokkal nem kimutatható, nem igazolható. Krónikus betegségekkel való ok-okozati összefüggését még mindig nagy erővel vizsgálják, és nincs olyan fórum, ami ezek antibiotikum kezelését jelenleg klinikai vizsgálatokon kívül javasolná.

Irodalomjegyzék:

1. Jackson LA, Grayston JT: *Chlamydia pneumoniae* in: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (pp 2007-2014) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000.
2. Hogan RJ, Mathews SA, Mukhopadhyay S, Summersgill JT, Timms P: *Chlamydial Persistence: beyond the Biphasic Paradigm Infection and Immunity* 2004; 72: 1843-1855
3. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ. et al.: *Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course* American Journal of Medicine 1996; 101: 508-512
4. Dowell SF, Peeling RW, Boman J et al. and the *C. pneumoniae* Workshop Participants: *Standardizing Chlamydia pneumoniae Assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada)* Clinical Infectious Diseases 2001; 33: 492-503
5. Stamm WE: *Potential for Antimicrobial Resistance in Chlamydia pneumoniae* The Journal of Infectious Diseases 2000; 181(suppl 3): S465-9
6. Gelfand EV, Cannon CP: *Antibiotics for secondary prevention of coronary artery disease: An ACES hypothesis but we need to PROVE IT* American Heart Journal 2004; 147: 202-209
7. Lemanske RF: *Is Asthma an Infectious Disease?* Chest 2003; 123 (suppl. 3): 385S-90S