

# ATYPICKÉ PATOGÉNY A ICH VPLYV NA LIEČBU RESPIRAČNÝCH INFEKCIÍ

Ľuboš Drgoňa

Slovenská zdravotnícka univerzita a Národný onkologický ústav, Bratislava

Článok prináša základné údaje o problematike najčastejších atypických respiračných patogénov – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* – so snahou o praktické priblíženie problémov aktuálnej epidemiológie týchto patogénov, klinického obrazu, diagnostiky a liečby nimi vyvolaných respiračných infekcií.

**Kľúčové slová:** respiračné infekcie, atypické patogény, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, makrolidy.

**Kľúčové slová MeSH:** infekcie dýchacieho systému; *Chlamydia pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae*; makrolidy.

## ATYPICAL PATHOGENS AND ITS INFLUENCE ON THE THERAPY OF RESPIRATION INFECTIONS

Atypical respiratory pathogens are recently recognized as one of the leading causes of community – acquired pneumonia and other respiratory infections. The difference and the common features of „atypical“ and „typical“ respiratory infections are documented. Recent data of epidemiology, diagnosis, clinical picture of respiratory infections caused by *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* and *L. pneumophila* are presented together with its impact on therapeutic strategy.

**Key words:** respiratory infections, atypical pathogens, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*.

**Key words MeSH:** respiratory tract infections; *Chlamydia pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma pneumoniae*; macrolides.

Via pract., 2005, roč. 2 (9): 358–361.

### Úvod

Atypické respiračné patogény a ich pomenovanie sa spája najmä s tzv. „atypickou pneumóniou“, ktorú môžeme charakterizovať prevahou systémových extrapulmonálnych prejavov nad respiračnými symptómami. Pojem atypická pneumónia sa objavil v medicínskej literatúre prvýkrát v 1. polovici 20. storočia, ale atypické respiračné patogény sa začali intenzívne spomínať a študovať až v 90-tych rokoch minulého storočia. Pneumokoky ostávajú najčastejším patogénom vyvolávajúcim komunitnú pneumóniu, avšak atypické patogény (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*) sú v rebríčku etiológie hneď za nimi. Navyše sa potvrdilo, že tieto mikroorganizmy vyvolávajú infekcie vo všetkých vekových kategóriách a ich priebeh môže byť ľahký až život ohrozujúci. Nie je zriedkavá ani koinfekcia typickým a atypickým patogénom. Lepšie poznanie epidemiologických súvislostí, biológie atypických patogénov a ich lepšia diagnostika priniesli zmeny aj do terapeutických odporúčaní v liečbe niektorých respiračných infekcií.

V širšom zmysle slova sú za atypické respiračné patogény považované aj respiračné vírusy a niektoré zriedkavé patogény (napr. *Coxiella burnetti* a pod.). Týmito patogénmi sa v článku nezaobráme.

### *Mycoplasma pneumoniae*

Prvýkrát bola *M. pneumoniae* identifikovaná v spúte pacientov s atypickou pneumó-

niou v roku 1944 a pomenovaná v 60-tych rokoch. Od ostatných baktérií sa odlišuje tým, že nemá peptidoglykanovú bunkovú stenu. Na respiračný epitel sa zvyčajne prichytí bez problémov a môže prejsť do intracelulárneho priestoru respiračného epitelu. Keďže produkuje látky typu superoxidu, poškodzuje epitel a ciele, a tým umožňuje aj iným patogénom infikovať respiračný epitel. Inkubačná doba je 1–3 týždne, po ktorej sa v prípade klasického priebehu postupne objavujú nešpecifické symptómy ako horúčka, bolesti hlavy, únavnosť, zapálené hrdlo a kašeľ. V prípade rozvinutia pneumónie sa objavuje neskôr produkcia spúta, pričom fyzikálny nálež na pľúcach môže byť nevýrazný, prípadne normálny.

Na RTG pľúc sa objaví nálež v priebehu 1.–2. týždňa a môže pretrvávajúť 3–4 týždne napriek správnej a úspešnej liečbe. Pretrvávanie nálezu na RTG snímke závisí aj od iných faktorov – seniori, imunokompromitovaní pacienti, alkoholicy a fajčiari majú RTG nálež, ktorý pretrváva dlhšie. Niekedy je prítomný exantém, prejavy artritídy, zriedka sa objaví hemolytická anémia alebo neurologické poruchy.

Nie každá mykoplazmová infekcia musí byť spojená s klinickým obrazom pneumónie. 20% infekcií vyvolaných *M. pneumoniae* prebieha pod obrazom tracheobronchitídy, tonzilyfaryngitídy a pod. (1)

*M. pneumoniae* má dôležitú úlohu aj u detí s akútnou nestreptokokovou faryngitídou, keď

je asociovaná s vyšším výskytom recidivujúcich respiračných infekcií. (2) Bulózna myringitída pri otitíde vyvolanej mykoplazmou býva bolestivá, nebýva však častá.

Infekcia *M. pneumoniae* je pomerne frekventovaná, údaje z krajín rovnakej zemepisnej šírky a porovnateľnej životnej úrovne (vzhľadom k nedostatku relevantných vlastných údajov) popisujú 2 milióny infekcií ročne (USA), 5% z nich sa prejavuje ako pneumónia (2 prípady/1 000 obyvateľov/rok).

Naše vedomosti o etiológii komunitnej pneumónie najmä v ambulantnej sfére sú stále pomerne obmedzené a musíme vychádzať z údajov prospektívnych štúdií využívajúcich najmodernejšie diagnostické metódy. Analýza 11 prospektívnych štúdií publikovaná v roku 1999 (3) potvrdila dominujúcu rolu *S. pneumoniae* a výrazný podiel atypických respiračných patogénov; 5–33% zastúpenie *M. pneumoniae* v etiológii. *M. pneumoniae* bola najčastejším patogénom komunitnej pneumónie u takmer 33% z 2 776 pacientov prijatých do nemocnice (4). Táto práca spolu s inými ukázala, že mykoplazmy nie sú výlučne viazané na populáciu detí a mladých dospelých. Frekvencia výskytu pneumónií vyvolaných týmto patogénom stúpa s vekom pacientov.

Analýzu prevalencie atypických patogénov u ambulantných pacientov s komunitnou pneumóniou dokumentuje 22–26% podiel mykoplazmových infekcií. Prospektívna, multicentrická štúdia z Českej republiky jednoznačne potvrdzuje zastúpenie atypických patogénov

v etiológii komunitnej pneumónie. Z 306 pacientov bola atypická etiológia potvrdená u 46 % pacientov, v takmer 14 % dokumentovali zmiešanú etiológiu a len v 22,5% potvrdili typického respiračného patogéna. Zastúpenie *M. pneumoniae* bolo na úrovni 23 %, chlamýdií až 43 %. (5)

### Chlamydia pneumoniae

Patrí medzi „najmladšie“ respiračné patogény, prvýkrát bol tento patogén popísaný v súvislosti s respiračnou infekciou v roku 1986 (TWAR). *C. pneumoniae* je obligatórne intracelulárnou baktériou s bifázickým životným cyklom. Replikuje sa intracelulárne vo forme retikulárnych teliesok. Chýba jej peptidoglykanová bunková stena a je schopná indukovať poškodenie respiračného epitelu vyvolaním zápalovej odpovede hostiteľa, výsledkom je okrem iného aj poškodenie ciliárneho aparátu dýchacích ciest. Podobne ako *M. pneumoniae* je dôležitým faktorom pre prienik iného patogéna do respiračného epitelu, vznikajú tak zmiešané infekcie („typické“ a „atypické“). Pomerne často je zachytená súčasná infekcia *C. pneumoniae* a pneumokokov.  $\frac{1}{3}$ – $\frac{2}{3}$  komunitných pneumónií sú zvyčajne zmiešané a ich klinický priebeh býva ťažší (6).

Prenos je kvapôčkový, inkubačná doba je 2–4 týždne. Infekcia prebieha zvyčajne mierne, ale proťahovane. Prejavuje sa horúčkou, kašľom, pri auskultácii sú počuteľné minimálne chrôpky. Pacienti, u ktorých sa vyvinie pneumónia, je priebeh zvyčajne dvojfázový s iniciálnou faryngitídou, s následnou úpravou stavu. Po 1–3 týždňoch sa vyvinie pneumónia. RTG nález nebýva špecifický. Klinicky sa chlamýdiová infekcia okrem pneumónie môže prezentovať ako tonzilofaryngitída, bronchitída alebo exacerbácia chronickej bronchitídy.

Vyššie 50% dospelých má prítomné protilátky, avšak imunita je krátkodobá. Diagnostika je založená na sérologických metódach podobne ako pri iných atypických patogénoch. Prevalencia *C. pneumoniae* v prípade komunitnej pneumónie u ambulantných pacientov dosahuje okolo 14% (7). U starších pacientov (vyššie 65 rokov) s pneumóniou má prevalencia stúpajúcu tendenciu a mortalita pneumónie vyvolanej *C. pneumoniae* je pomerne vysoká vzhľadom na „mierny priebeh“ – okolo 9 %.

### Legionella spp.

Prvýkrát popísaná v roku 1976; ide o gramnegatívneho aeróbného patogéna, ktorý vyvoláva tzv. Legionársku chorobu. Ide zvyčajne o ťažko prebiehajúcu pneumóniu, typicky u dospelých pacientov. Mortalita dosahuje 5–25% u pacientov s normálne fungujúcou imunitou, u imunokompromitovaných býva mortalita vyššia. V detskej populácii sa pneumónia vyvolaná *Legionella* spp. objavuje

zvyčajne u imunokompromitovaných detí. *L. pneumophila* je zodpovedná za väčšinu infekcií napriek tomu, že existuje 40 ďalších druhov. Samotná *L. pneumophila* má 15 sérovarov, avšak najčastejším a klinicky najdôležitejším je sérovar 1. Tento vieme identifikovať pomocou močového antigénového testu.

*Legionella* patrí medzi intracelulárne patogény, kde sa replikuje. Prírodným prostredím pre legionely je voda, vyžadujú vlhko. Kontaminujú vodovody, kúrenie, klimatizačné zariadenia. K infekcii prichádza vdychnutím kontaminovaného aerosolu. Rizikové faktory pre vznik legionelovej pneumónie predstavuje vyšší vek, alkoholizmus, fajčenie, imunosupresia, chronické ochorenia a transplantácia orgánov. (8) Výskyt u ambulantných pacientov je nižší ako v prípade mykoplaziem a chlamýdií, je príčinou infekcie zvyčajne u menej ako 5% pacientov. Boli popísané epidémie ťažkých legionelových pneumónií v domovoch dôchodcov.

### Diagnostika atypických respiračných infekcií

Atypické respiračné patogény sa diagnostikujú pomocou kultivácií (veľmi zriedkavé aj celosvetovo) a sérologie (najčastejší spôsob diagnostiky). Vo výnimočných prípadoch (zvyčajne výskumné úlohy) sa používa PCR (polymerázová reťazová reakcia) na detekciu DNA patogénov vo vzorkách z respiračného systému. V prípade legionelózy možno použiť komerčne dostupný močový antigénový test. Nevýhodou najdostupnejšieho diagnostického postupu – sérologie – je časový faktor. Diagnóza je postavená ex post. Pozitivita – objavenie sa protilátok, resp. vzostup titra, sú prítomné až po liečbe pacienta, napriek tomu majú sérologické údaje o etiológii význam. (5)

Nakoľko sa v blízkej budúcnosti zatiaľ nedá očakávať dostupná a lacná diagnostická metóda na rýchle určenie atypických patogénov, rozpoznanie klinického obrazu, epidemiologických súvislostí a trendov zostanú najdôležitejším vodidlom pre adekvátnu liečbu.

### Typický a atypický priebeh respiračných infekcií

V súvislosti s komunitnou pneumóniou a atypickými patogénmi sa postupne vyvracajú dlhoročné predstavy o tom, že atypické respiračné patogény sa vyskytujú predovšetkým u mladších pacientov a v epidemických vlnách (1-krát za 3–4 roky), a o tom, že „atypická“ pneumónia má „atypický“ priebeh.

Proti prvej predstave svedčia mnohé práce potvrdzujúce zastúpenie *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* a *L. pneumophila* v populácii starších dospelých – vo vekovej skupine 50–79 rokov boli po pneumokokoch najčastejšou

Tabuľka 1. Etiológia komunitnej pneumónie (podľa ref. 3).

<i>S. pneumoniae</i>	23–43 %
<i>C. pneumoniae</i>	9–21 %
<i>M. pneumoniae</i>	5–33 %
<i>L. pneumophila</i>	2–16 %
<i>H. influenzae</i>	2–19 %
Vírusy	3–10 %
Nezistená etiológia	19–45 %

Tabuľka 2. Najčastejšie bakteriálne patogény pri akútnej exacerbácii chronickej bronchitídy. (9)

<i>H. influenzae</i>	30–70 %
<i>M. catarrhalis</i>	10–20 %
<i>S. pneumoniae</i>	10–15 %
Atypické patogény ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> ) 10–15 %	

príčinou komunitnej pneumónie práve uvedené patogény, vo vekovej skupine nad 79 rokov bol výskyt mykoplazmových a legionelových pneumónií ešte vyšší (4).

Druhá predstava bola spochybnená kontrolovanými štúdiami, podľa ktorých nebolo možné na základe charakteristického klinického obrazu, RTG dokumentácie a pomocných laboratórnych vyšetrení určiť, či sa jedná o pneumóniu spôsobenú tzv. atypickým alebo typickým patogénom. Často môže byť pod učebnicovým obrazom pneumokokovej pneumónie ukrytá infekcia spôsobená *M. pneumoniae* alebo iným atypickým patogénom, a naopak.

### Liečba respiračných infekcií vyvolaných atypickými patogénmi

#### Tonzilofaryngitída a otitída

Liekom 1. línie v liečbe bakteriálnej streptokokovej tonzilofaryngitídy je *penicilín*. V prípade podozrenia alebo dôkazu atypického patogéna sú liekom voľby *makrolidy*. Ako bolo uvedené vyššie, z atypických patogénov sa najčastejšie v tejto anatomickej lokalite stretávajú s mykoplazmami a chlamýdiami, a to najmä u detí. Tieto infekcie sa môžu vyliečiť spontánne, ale je dokázaná vyššia frekvencia relapsov týchto infekcií v prípade ich neliečenia. Liekom voľby sú makrolidy a dosiahnutie úspechu v týchto prípadoch často vyžaduje opakovanie liečby (napr. *azitromycín* – klasické dávkovanie 3 dni v každom z nasledujúcich 3 týždňov).

Makrolid je vhodným ATB aj v prípade zriedkavej bulóznej myringitídy (akútnej otitídy vyvolanej mykoplazmami). Nové makrolidy (azitromycín, klaritromycín) sú oproti starším predstaviteľom tejto skupiny ATB lepšie tolerovateľné, majú lepšiu compliance, dosahujú lepšie tkanivové koncentrácie; azitromycín

(a jeden z metabolitov klaritromycínu) je účinný aj proti *H. influenzae*. Preto je použitie tohto makrolidu v empirickej liečbe časté. U dospelých pacientov okrem makrolidových antibiotík možno použiť *tetracyklíny* a *chinolóny*.

#### Akútna bronchitída a akútna exacerbácia chronickej bronchitídy

V tomto prípade je zmysel ATB liečby predmetom diskusií. Staršia metaanalýza z roku 1995 (10), ktorá hodnotila dobre dizajnované štúdie, preukázala len minimálny benefit pre pacientov liečených ATB. Ak sú pacienti stratifikovaní, výhoda ATB liečby sa prejaví výraznejšie. Pacienti s komorbiditami a rizikovými faktormi profitujú z antibiotickej liečby (11). Novšie makrolidy (azitromycín a klaritromycín) patria v tejto indikácii právom medzi obľúbené ATB práve pre možnosť zachytenia atypických patogénov a aj pre ich imunomodulačné vlastnosti, schopnosť ovplyvniť vlastnosti spúta a normalizovať sliznicu respiračného traktu. Nové „respiračné“ chinolóny (napríklad levofloxacin a moxifloxacin) sú tiež úspešné, ako aj zaužívané betalaktámové ATB (cefalosporíny 2. generácie a penicilíny s/bez inhibítora betalaktamáz).

#### Komunitná pneumónia

Liečba komunitnej pneumónie (KP) nie je príkladom na diskusiu o potrebe ATB liečby. ATB liečbu začíname bez zbytočných odkladov a na základe empirického princípu. Prehľad najčastejších patogénov KP naznačuje, ktoré ATB je možné použiť. Prevalencia atypických patogénov a s nimi spojená mortalita vyžaduje použitie antibiotika účinného na ty-

pické aj atypické respiračné patogény. Netreba zabúdať ani na možnosť duálnej zmiešanej infekcie (typický + atypický patogén). Viaceré klinické štúdie potvrdili lepšie klinické výsledky pri použití kombinácie betalaktámu (s alebo bez inhibítora betalaktamáz) a makrolidu, než pri liečbe sólo betalaktámom (s alebo bez inhibítora betalaktamáz). (12)

Podobné výsledky v monoterapii ako vyššie zmienená kombinácia dosahujú respiračné chinolóny a ketolidy aj v prípade penicilín rezistentných pneumokokov. Presvedčivé údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti makrolidov v ambulantnej monoterapii (u pacientov do 65

rokov bez komorbidity) alebo v kombinácii (pri ťažších infekciách), ich compliance (hlavne azitromycín), dobrá tolerancia a nízky výskyt interakcií (azitromycín), viedli k zaradeniu aj tejto skupiny liekov do odporúčania odborných spoločností. (13)

Tetracyklíny možno použiť u dospelých pacientov v ambulantnej liečbe KP okrem legionelózy. Novým trendom v liečbe KP sa postupne prispôbujeme aj u nás, keď makrolidy (50%) a chinolóny (23%) dominujú medzi používanými ATB a kombináciu rutinne používame u 21% pacientov s komunitnou pneumóniou (5).

#### Literatúra

1. Clyde WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl. 1): 32–36.
2. Esposito S, et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy in children with pharyngitis. Abstract No. G-2088, ICAAC 2004, Washington, D.C., USA.
3. Vergis EN, Yu VL. New directions for future studies of community-acquired pneumonia: optimizing impact on patients care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999; 18: 847–851.
4. Marston BJ, Plouffe JF, File TM jr., et al. Incidence of CAP requiring hospitalizations: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 1709–1718.
5. Kolek V, a kol. Pneumonie vyžadujúci hospitalizaci: výsledky dvouleté prospektivní studie v České republice. *Interní medicína pro praxi*, 7/2002; 347–352.
6. Kauppinen MT, Saikku S, Kujala P, et al. Clinical picture of community acquired chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax*; 1996; 51: 185–189.
7. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with CAP: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med*, 1996; 101: 508–515.
8. Marston BJ, Lipman JB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaire's disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 2417–2422.
9. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43–52.
10. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–964.
11. Niederman MS. Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect Dis*, 2000; 15: 59–70.
12. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG, et al. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 1837–1842.
13. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 2001; 56 (suppl. 4).

TIAPRIDAL®  
tiapridi hydrochloridum

Skrátenú informáciu o lieku si môžete prečítať na strane 380.  
Úplné informácie o prípravku môžete získať na dole uvedenej adrese.

  
sanofi aventis  
Because health matters