

ZÁVAŽNÁ INFEKČIA S MULTIORGÁNOVÝM ZLYHANÍM SPÔSOBENÁ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Nataša Špiláková¹, Pavol Jarčuška¹, Zuzana Paraličová¹, Igor Štúr², Ivan Schréter¹, Adriana Liptáková³, Lenka Balogová¹

¹Klinika pre infekčné choroby, LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice

²Infekčné oddelenie NsP, Žilina

³Ústav lekárskej mikrobiológie LF UPJŠ, Košice

Infekcie spôsobené *Chlamydia pneumoniae* môžu v niektorých prípadoch prebiehať i pod obrazom závažnej infekcie s respiračným zlyháváním. Prinášame kazuistiku 38-ročnej pacientky s pneumóniou, s nutnosťou ventilačnej liečby a septickým horúčkovitým ochorením, na etiológii ktorých sa podieľala infekcia *C. pneumoniae*. Pred vznikom ochorenia pacientka nebola imunokompromitovaná. K výraznému zlepšeniu stavu došlo až po započatí liečby makrolidovými antibiotikami klaritromycínom a azitromycínom. Autori diskutujú o úskaliach diagnostiky *C. pneumoniae*.

Kľúčové slová: Chlamydia pneumoniae, pneumónia so závažným priebehom, diagnostika, makrolidy – azitromycín.

Kľúčové slová MeSH: Chlamydia pneumoniae; Chlamydia, infekcie – diagnostika; pneumónia bakteriálna – diagnostika; zlyhanie multiorgánové; makrolidy, azitromycín.

Via pract., 2005, roč. 2 (10): 421–423.

Infekcie vyvolané patogénom *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia pneumoniae*) môžu prebiehať asymptomaticky, pod obrazom horúčkateho ochorenia bez postihnutia respiračného traktu, ale najčastejšie postihujú dýchacie cesty (1, 2). Ochorenia zvyčajne prebiehajú ako infekcie horných dýchacích ciest, menej často ako infekcie dolných dýchacích ciest. Lekárskej verejnosti je dobre známa nekomplikovaná atypická pneumónia, infekcia vyvolaná *C. pneumoniae* však môže mať aj ťažký priebeh a v zriedkavých prípadoch môže viesť až k respiračnému zlyhaniu, ako to dokumentuje aj nasledujúca kazuistika.

Popis prípadu

Predkladáme kazuistiku 38-ročnej ženy, lekárky, ktorá nemala v anamnéze žiadne závažnejšie ochorenie. Febrilné ochorenie s teplotami do 40 °C, s triaškami, výraznými bolesťami svalov (nemohla udržať pohár v ruke) a kĺbov (najmä kolien a malých kĺbov rúk) začalo u pacientky 6. októbra 2004. O 2 dni pacientka užila jednu tabletku, ktorá obsahovala 625 mg amoxicilínklavulanátu, ten prestala užívať pre výsev makulózneho exantému na trupe a končatinách. Potom vybrala 1 balenie, ktoré obsahovalo 3 tablety azitromycínu a od 12. októbra 2004 začala užívať ampicilín-sulbaktám. Horúčky naďalej pretrvávali.

Pre nevýrazné bolesti v podbrušku bola 12. októbra 2004 vyšetrená gynekológom, na sonografickom vyšetrení bola zistená cysta na pravom ováriu. Kvôli citlivosti v oblasti Duglasovho priestoru a vysoké hodnoty C-reaktív-

neho proteínu (230 mg/l) bolo vyjadrené podozrenie na absces v malej panve a pacientka bola 13. októbra 2004 prijatá na hospitalizáciu na gynekologické oddelenie NsP v Žiline. Pacientka bola operovaná, s nálezom hemoragickej cysty s výpotkom na ľavom ováriu. Po operácii sa mala pacientka asi 2 dni dobre, bola afebrilná.

16. októbra 2004 opäť vystúpili teploty do 40 °C, zvýraznil sa exantém na trupe a končatinách a došlo k celkovému zhoršeniu stavu pacientky. Pre septický stav bola 18. októbra 2004 preložená na infekčné oddelenie. 19. októbra 2004 mala robené RTG vyšetrenie hrudníka, kde boli v pravom dolnom pľúcnom poli badateľné pruhy zrnitej pľúcnej kresby. Zároveň boli zrealizované sérologické vyšetrenia na leptospiry, mykoplazmy, chlamydie a kultivačné vyšetrenia na yersinie a kamylobaktery, ktoré boli kompletne negatívne. Pacientka bola liečená kombinovanou parenterálnou antimikrobiálnou liečbou (ampicilín-sulbaktám, gentamycín, ciprofloxacín). Napriek liečbe pretrvávali vysoké horúčky a postupne sa rozvíjala dušnosť, najprv námahová, postupne aj pokojová. Došlo k poklesu hladín trombocytov na $50 \times 10^9/l$ a hemoglobínu na 97 g/l. Bolo vyslovené podozrenie na pľúcnu embolizáciu, preto bola pacientka 19. októbra 2004 preložená na interné oddelenie. Vykonané pulmoangiografické vyšetrenie počítačovou tomografiou známky embólie do pulmonálnej artérie nezobrazilo. Boli zistené mnohopočetné zápalové infiltráty v dolných pľúcnych poliach a objemný fluidothorax vpravo, do-

sahujúci hrúbku 40 mm. Vľavo bolo menšie množstvo výpotku o hrúbke 10–15 mm. Dušnosť sa naďalej zhoršovala a došlo k rozvoju diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie a zvýšeniu aktivity aminotransferáz.

Dňa 21. októbra 2004 bola pacientka preložená na Oddelenie akútnej a intenzívnej medicíny. Naďalej mala teploty do 39 °C. Bola tachykardická s frekvenciou 115/min, tlakovo stabilizovaná. Vzhľadom na výraznú dušnosť, intoleranciu horizontálnej polohy a stály dráždivý kašeľ, bola pacientka zaintubovaná a ventilovaná. V laboratórnom obraze dominovali známky respiračnej insuficiencie s parciálnym tlakom kyslíka 4,57 kPa, zvýšené hladiny bilirubínu a aktivity aminotransferáz (bilirubín: 85,5 μmol/l, AST 6,97 μkat/l, ALT 4,33 μkat/l), hypoalbuminémia (20 g/l). Hladina C-reaktívneho proteínu bola naďalej veľmi vysoká 236,9 mg/l. V krvnom obraze došlo k prehĺbeniu anémie s hladinou hemoglobínu 81 g/l. Prítomná bola výrazná trombocytopenia $20 \times 10^9/l$, leukopénia $2,1 \times 10^9/l$. Dňa 25. októbra 2004 bolo zrealizované kontrolné vyšetrenie pľúc počítačovou tomografiou, ktoré ukázalo bilaterálny fluidothorax, splyvavé rozsiahle infiltráty obojstranne, prevažne centrálné, viac v úrovni horného a stredného pľúcneho poľa. Pri echokardiografickom vyšetrení z 25. októbra 2004 boli prítomné známky vývoja pulmonálnej hypertenzie. Pri imunologickom vyšetrení bol zistený znížený počet T-lymfocytov, pomocných a cytotoxických T-lymfocytov a NK buniek. Opakovane boli vykonané kultivačné vyšetrenia krvi, spú-

ta a moču, ktoré neprispeli k objasneniu diagnózy. Neskôr došlo k nozokomiálnej superinfekcii (*Enterococcus fecalis*, *Acinetobacter species*), preto po iniciálnej empirickej kombinácii antibiotík (ceftazidím, ciprofloxacín, gentamycín) bola nasadená cielená liečba meropenémom a vankomycinom.

Stav pacientky si vyžiadala dlhodobú umelú pľúcnu ventiláciu (od 23. októbra 2004 do 3. novembra 2004) a opakované pleurálne punkcie. Vzhľadom na pancytopéniu boli pacientke podávané opakované transfúzie erytrocytarnej masy, plazmy, trombocytov a erytropoetín. Vzhľadom k hepatálnej lézii boli podávané hepatoprotektíva, pre imunodeficit pacientka dostávala transfer faktor a intravenózne imunoglobulíny. Postupne sa pri uvedenej a ďalšej komplexnej liečbe známky multiorgánovej dysfunkcie upravili, nález na pľúcach na počítačovej tomografii sa zlepšil, horúčky klesli, echokardiografický nález sa normalizoval.

Po 10 dňoch od začatia emelej pľúcnej ventilácie, 3. novembra 2004, bola pacientka eupnoická, ventilačné parametre mala v norme, dýchanie čisté a mohla byť odpojená od ventilátora. Večer 7. novembra 2004 opäť došlo k výstupu febrilit na 39 °C, bez akýchkoľvek nových somatických ťažkostí a zhoršenia laboratórných výsledkov. Konzultovaný infektológ zmenil ATB liečbu na rifampicín, klaritromycín a flukonazol.

Dňa 12. novembra 2004 po dohovore bola pacientka preložená na Kliniku pre infekčné choroby FNLP a LF UPJŠ v Košiciach. Vzhľadom k podozreniu na infekciu vyvolanú atypickým patogénom sme pokračovali v ATB liečbe intravenóznym azitromycinom a rifampicínom. Ďalej bola liečená flukonazolom, dexametazónom a transfer faktorom. Od tretieho dňa hospitalizácie v Košiciach bola pacientka afebrilná. Postupne došlo k zlepšovaniu subjektívneho stavu pacientky a laboratórných nálezov. V laboratórnom obraze pretrvával kvantitatívny T-bunkový deficit, mierne zvýšenie aktivity ALT – 1,8 μ kat/l a anémia ľahkého stupňa. Hladina prokalcitonínu bola v norme. Hemokultúra bola opakovane sterilná, kultivačným vyšetrením z hrdla bola zistená *Klebsiella pneumoniae*, v spúte ojedinele *Streptococcus pneumoniae* a *Candida albicans*. Protilátky proti *C. pneumoniae* v triede IgM boli 3,200 IP, v triede IgG triedy 2,300 IP (norma do 0,9), vyšetrenie na legionely bolo negatívne. V liečbe sme pokračovali 9 dní azitromycinom, najskôr v parenterálnej, potom v orálnej forme. Klinický stav pacientky sa postupne upravil, dňa 26. novembra 2004 bola prepustená do ambulantnej starostlivosti.

Diskusia

Prvý v literatúre popisovaný prípad závažnej pneumónie s respiračným zlyhaním, ktorý

bol vyvolaný *C. pneumoniae* bol popísaný u staršieho pacienta s pneumektómou pre skvamózny karcinóm s následnou mechanickou ventiláciou. Pacient užíval bez efektu postupne amikacín s ceftazidímom a následne i vankomycin. Z bronchoalveolárnej laváže bola dokázaná *C. pneumoniae*, po modifikácii liečebného režimu pridaním doxycyklinu došlo postupne k zlepšovaniu stavu pacienta. Tento popis sčasti pripomína kazuistiku našej pacientky s febrilným ochorením a ťažkou respiračnou insuficienciou, u ktorej pravdepodobnou etiologickou príčinou ochorenia bola chlamýdiová infekcia (3).

C. pneumoniae je atypický intracelulárny patogén, ktorý je zodpovedný za stále rastúci počet infekcií respiračného systému. V Českej republike udávajú prevalenciu protilátok proti *C. pneumoniae* v triede IgG vo všeobecnej populácii viac ako 20-ročných do 80% a u pacientov starších ako 60 rokov viac ako 90% (1). Diagnostika je v období akútnej infekcie takmer nemožná, pretože protilátky sú v čase akútneho ochorenia nedetekovateľné, kultivácia je ťažko hodnotiteľná (1, 2) a metódy využívajúce amplifikáciu nukleových kyselín (polymerázová reťazová reakcia) zatiaľ nie sú dostatočne štandardizované. Napriek tomu sa v nejasných prípadoch odporúča vyšetrenie kefkového steru z bronchoskopie polymerázovou reťazovou reakciou, toto vyšetrenie je však zatiaľ u nás ťažšie dostupné (2). Protilátky v triede IgM a IgA sa vytvárajú najskôr na konci druhého týždňa po začatí klinických prejavov infekcie (1, 4). U našej pacientky bola prvá vzorka protilátok proti *C. pneumoniae* negatívna, vysoký titer protilátok v triede IgM sme zaznamenali až v druhej vzorke odobratej v 5. týždni ochorenia. Vzhľadom k neprítomnosti protilátok v triede IgG v prvej vzorke, môžeme predpokladať, že išlo o primoinfekciu. Táto prebieha u starších pacientov väčšinou s ťažším priebehom. Nemožnosť dokázať *C. pneumoniae* v prvých dvoch týždňoch ochorenia zohľadňujú aj mnohé odporúčania v liečbe pneumónií a infekcií dolných dýchacích ciest, ktoré s touto možnosťou rátajú a do liečebného protokolu pneumónií už od začiatku nasadzujú antibiotikum účinné na chlamýdie (5, 6). Väčšinou však ide o zámorské odporúčania, v Európe mnohé odporúčania preferujú ako liek prvej voľby betalaktámové antibiotiká.

Naša pacientka užívala na začiatku ochorenia orálny azitromycín, neskôr ciprofloxacín, k zlepšeniu stavu došlo až po pridaní klaritromycínu a najmä intravenózneho azitromycínu do liečebného protokolu v 4. týždni ochorenia. Problémom v liečbe chlamýdiových infekcií môže byť intracelulárna farmakokinetika antibiotík – azitromycín dosahuje najvyššie hladiny vo vnútri bunky a v lysozómoch, v ktorých sa

chlamýdie nachádzajú (1, 2). *C. pneumoniae* je jedným z troch najčastejších patogénov, ktoré vyvolávajú komunitnú pneumóniu. Ochorenie prebieha najčastejšie pod obrazom atypickej pneumónie s nevyrazným auskultačným nálezom. K primoinfekcii dochádza zvyčajne už v detskom veku, neraz však dochádza aj k reinfekcii. Aj keď priebeh ochorenia je vo väčšine prípadov nekomplikovaný, v literatúre nachádzame aj niekoľko prípadov ťažkého ochorenia s respiračným zlyhaním (7, 8, 9), ba aj s letálnym koncom (10, 11, 12). Závažný priebeh ochorenia je často prítomný u mladých pacientov s normálnou funkciou imunitného systému v predchorbí (7, 8, 10, 12).

Infekcie vyvolané *C. pneumoniae* prebiehajú často ako súčasť tzv. zmiešanej alebo duálnej infekcie – v literatúre boli opakovane popísané kazuistiky, keď chlamýdiová infekcia prebiehala pod obrazom závažného ochorenia v prítomnosti iného patogénneho respiračného vírusu (11). Takisto primárna infekcia má niekedy závažný priebeh, a to nielen u imunokompromitovaných pacientov (7). Primárna chlamýdiová infekcia môže byť komplikovaná súčasťou infekciou spôsobenou typickými baktériami (streptokoky, hemofily a iné). Častá je i súčasná koinfekcia chlamýdie s iným atypickým patogénom – napríklad mykoplazmou alebo legionelou. Súčasná infekcia dvoma atypickými patogénmi je častejšia u alergikov, najmä u pacientov s astmou a môže prispievať k zhoršovaniu ich stavu (13).

Ďalšou, často nezodpovedanou otázkou, je podiel *C. pneumoniae* na výskyte nozokomiálnych infekcií. Zvlášť u imunokompromitovaných pacientov so závažnejším priebehom chlamýdiovej infekcie a dlhším pobytom v nemocnici je veľmi ťažké posúdenie nozokomiálnej etiológie chlamýdiovej infekcie. Ani v jednom z prvých prípadov závažnej chlamýdiovej infekcie, ktorá bola popísaná v literatúre, nevedeli autori vylúčiť nozokomiálny pôvod infekcie (3). Podobne je to i u našej pacientky, nozokomiálny pôvod vylúčiť úplne nemôžeme, zdá sa nám však málo pravdepodobný. Proti nozokomiálnemu pôvodu svedčí krátky časový interval medzi prijatím pacientky do nemocnice a výstupu horúčiek po operácii. Na nozokomiálny pôvod infekcie vyvolanej *C. pneumoniae* musíme myslieť u pacientov s dlhodobým pobytom na jednotkách intenzívnej starostlivosti, predovšetkým u pacientov, ktorým zlyhala prvolíniová kombinovaná liečba, ktorá neobsahovala protichlamýdiové antibiotikum. Preto by makrolidy, tetracyklíny alebo chinolóny mali byť súčasťou modifikácie liečby u pacientov s nozokomiálnou pneumóniou (14).

Interakcia chlamýdií s imunitným systémom hostiteľa je zaujímavá a v mnohom nie celkom prebádaná. Chlamýdia, ako intrace-

lulárny patogén, prítomný a množiaci sa aj v bunkách imunitného systému, modifikuje odpoveď imunitného systému na infekciu. U pacientov s imunodeficitom v oblasti bunkovej imunity môže mať infekcia spôsobená *C. pneumoniae* zvlášť ťažký priebeh so zhoršenou prognózou (1, 15). Vzťah chlamýdiových infekcií a astmy sa dlhodobo sleduje, najmä perzistujúca chlamýdiová infekcia s vysokým titrom IgG protilátok zvyšuje počet komplikácií u astmatických pacientov (13). Súčasne však chlamýdiová infekcia vyvoláva sekundárny imunodeficit bunkovej imunity. U pacientov s vysokými titrami protilátok proti *C. pneumoniae* po transplantácii obličiek bola popísaná v dlhodobom sledovaní vyššia pravdepodobnosť kardiovaskulárnej smrti (16).

Vzhľadom na to, že prevalencia chlamýdiových infekcií je v našich podmienkach vysoká a diagnostika respiračnej chlamýdiových infekcie je v akútnom štádiu takmer nemožná, je nutné na možnosť chlamýdiových infekcií respiračného traktu myslieť aj pri závažnejšom priebehu respiračných ochorení.

Literatúra

1. Medková Z, Kalousek I, et Jarčuška P. Chlamýdiové infekcie, Triton, Praha, 2001: 111 s.
2. Bodnár J, Jarčuška P, et Madzinová J. Chlamýdia, patogén 21. storočia. HIS-DG, Košice, 2001: 102 s.
3. Rumbak MJ, Baselski V, Belenchia JM, et al. Case report: acute postoperative respiratory failure caused by *Chlamydia pneumoniae* and diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Am J Med Sci*, 1993; 305: 390–393.
4. Peeling RW, Wang SP, Grayston JT, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: interlaboratory variation in microimmunofluorescence assay results. *J Infect Dis*, 181, 2000; (Suppl 3), 426–429.
5. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 31, 2000; 31: 347–382.
6. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, and Infectious Diseases Society of America: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis*, 2003; 37: 1405–1433.
7. Balis E, Boufas A, Iliopoulos I, et al. Severe community-acquired pneumonia with acute hypoxemic respiratory failure due to primary infection with *Chlamydia pneumoniae* in a previously healthy adult. *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 155–157.
8. Panagou P, Tsipra S, et Bouros D. Adult respiratory distress syndrome due to *Chlamydia pneumoniae* in a young adult. *Respir Med*, 1996; 90: 311–313.
9. Marik PE, Iglesias JI. Severe community-acquired pneumonia, shock and multiorgan dysfunction syndrome caused by *Chlamydia pneumoniae*. *J Intern Med*, 1997; 241: 441–444.
10. Gnarppe J, Gnarppe H, Nissen K, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection associated with multi-organ failure and fatal outcome in a previously healthy patient. *Scand J Infect Dis*, 1998; 30: 523–524.
11. Rubinas TC, Carey RB, Kampert MC, et al. Fatal hemorrhagic pneumonia concomitant with *Chlamydia pneumoniae* and Parainfluenza virus 4 infection. *Arch Pathol Lab Med*, 2004; 128: 640–644.
12. Ikeda K, Mita M, Yamaki T, et al. A 22-year-old woman with fulminant *Chlamydia pneumoniae* pneumonia. *Fuku-shima J Med Sci*, 2002; 48: 57–62.
13. Lemanske RF, Jr. Is asthma an infectious disease? Thomas A. Neff lecture. *Chest*, 2003; 123: (Suppl. 3): S385–S390.
14. Wilkinson M, Woodhead MA. Guidelines for community-acquired pneumonia in the ICU. *Curr Opin Crit Care*, 2004; 10: 59–64.
15. File TM, Plouffe JF, Breiman RF, et al. Clinical characteristics of *Chlamydia pneumoniae* infection as the sole cause of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 1999; 29: 426–428.
16. Haubitz M, Votsch K, Woywodt A, et al. Serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection as a long-term predictor of cardiovascular death in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2004; 77: 1517–1521.

QUINPRES 5MG, 10MG, 20MG – SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Účinná látka: quinapril 5,10 a 20 mg v jednej filmom obalenej tablete. **Indikácie:** Esenciálna hypertenzia – v monoterapii alebo v kombinácii s diuretikami. Kongestívne zlyhanie srdca – v kombinácii s diuretikom alebo srdcovým glykozidom. **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Esenciálna hypertenzia:** Odporúčené úvodné dávkovanie v monoterapii je 10 mg raz denne. V závislosti od klinickej odpovede je možné pacientovu dávku titrovať na udržiavaciu dávku 20–40 mg denne podávanú v jednej alebo rozdelenú do dvoch dávok. Zvyčajná maximálna udržiavacia dávka je 40 mg denne. **Kongestívne zlyhanie srdca:** odporúča sa úvodná dávka quinaprilu 2,5 mg raz denne. Maximálna denná dávka nesmie prekročiť 40 mg. U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek je potrebné znížiť úvodnú dávku quinaprilu. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na quinapril alebo na akúkoľvek pomocnú látku lieku alebo iný ACE inhibítor. Gravidita: Quinapril je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Quinapril je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou angioedému v súvislosti s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi a u pacientov s dedičným/ idiopatickým angioneurotickým edémom. **Špeciálne upozornenia:** U pacientov užívajúcich vysoké dávky sláčkových diuretik, alebo viaceré diuretiká, u pacientov s hypovolémiou, hyponatrémiou, systolickým tlakom < 90 mm Hg, dostávajúcich vysoké dávky vazodilatancií, so sérovým kreatinínom > 150 µmol/l alebo vekom nad 70 rokov sa predpokladá zvýšené riziko a mali by byť na začiatku liečby hospitalizovaní. **Nežiaduce účinky:** závraty, hypotenzia, kašeľ, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesti hlavy, únava, poruchy spánku, nervozita, parestézie, spavosť, palpitácie, bolesti na hrudníku, angina pectoris, neutropénia, sínusitída, faryngitída, infekcia horných dýchacích ciest, pruritus, vyrážka, exfoliatívna dermatitída, proteinúria (niekedy ju sprevádza zhoršenie funkcie obličiek). **Balenie:** 30 x 5 mg, 30 x 10 mg, 30 x 20 mg, filmom obalené tablety na perorálne použitie. **Dátum poslednej revízie textu:** október 2004. Podrobné informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku, alebo na doleuvedenej adrese.

Merck Pharma k.s., Tuhovská 3, P.O.BOX 34, 830 06 Bratislava, Slovensko, tel.: 02/49 267 111, fax: 02/49 267 777, e-mail: Merck@merck.sk