

RITKA KÓRKÉPEK nehéz diagnózissal

Dr. Nagy Béla

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet

A talányos címet már az elején feloldva, az atípusos pneumóniákról lesz szó, amelyek viszonylag ritkán fordulnak elő, a közösségben szerzett pneumóniák (community-acquired pneumonia, rövidítve: CAP) kb. 15 %-át képezik, és felismerésük is gyakran gondot jelent a gyakorló orvos számára.

A kórkép elnevezése csaknem 100 éves, ugyanis az 1920-as évektől használták az „atípusos kórokozók okozta pneumónia” vagy

a „pneumóniás betegek, akik atípusos tüneteket mutatnak” megjelöléseket. A mikrobiológia fejlődésével már akkor atípusosnak tekintettek minden olyan patogént, amelyek nem bakteriális természetűek és pneumóniát okoznak, ezek a *Mycoplasma*, a *Chlamydophila*, a *Legionella*, a *Coxiella*, a *Francisella tularensis*, a gombák és a vírusok. A későbbiekben a terminológia hat kórokozóra szűkült le, amelyek esetében a pneumóniát extrapulmonális megbetegedések kísérhetik és a β -laktám kezelés hatástalan¹. Ezek, a leggyakrabban előforduló *Mycoplasma pneumoniae* mellett, a *Chlamydia pneumoniae*, a *Legionella pneumophila*, valamint három zoonózis, a psittacosist okozó *Chlamydia psittaci*, a Q-láz kialakulásáért felelős *Coxiella burnetii* és a tularaemia (nyúlpestis) kórokozója, a *Francisella tularensis*.

A kórházi kezelést igénylő atípusos pneumóniák gyakoriságát világméretű vizsgálatokkal határozták meg. 2015-ben 6 kontinens 54 országára kiterjedő felmérés a legtöbb megbetegedést Kínában és Európában igazolta, ahol az atípusos kórokozók gyakorisága a következőképpen alakult: *M. pneumoniae* 10,3%, *C. pneumoniae* 3,5% és *L. pneumophila* 2,5%². Egy Kínában, nagy populáción végzett hasonló vizsgálat e három patogén vonatkozásában a fentieknél nagyobb gyakoriságot mutatott³. Több mint 2000, pneumónia miatt kórházban

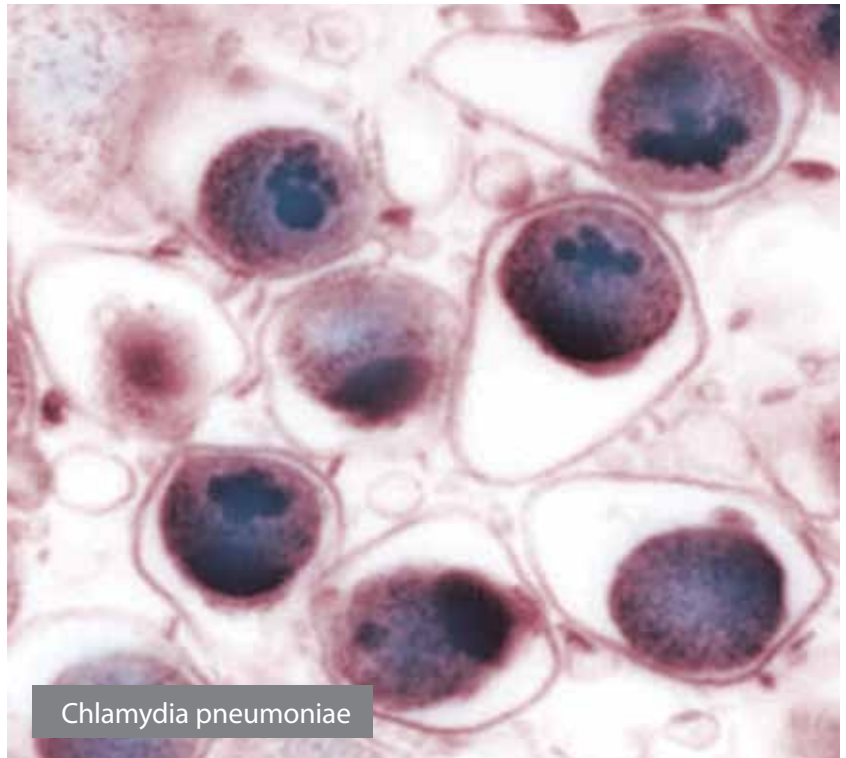


Mycoplasma pneumoniae

kezelt gyermekeken végzett felmérés 2012-ben az Egyesült Államokban (EPIC Study) a *M. pneumoniae* növekvő kóroki szerepét bizonyította, ami a serdülőkorban a 25%-ot is meghaladta⁴. Ezzel párhuzamosan a CAP korábban leggyakoribb kórokozójának tekintett *Streptococcus pneumoniae* okozta pneumóniák előfordulása már alig 4%-nak adódott. Az adatok értékelésénél figyelembe kell venni az utóbbi két évtized e téren tapasztalt kedvező tendenciáit is, nevezetesen a gyermekpopuláció világméretű, kb. 10%-os növekedését, valamint a CAP gyakoriságának 25%-os, a kórházi ellátás szükségességének 15–65%-os és a pneumóniák okozta halálozás 50%-os csökkenését⁵. A javulás nemcsak az iparilag fejlett országokban volt tapasztalható, hanem a gyengén és a közepesen fejlett országokban is, bár kisebb mértékben.

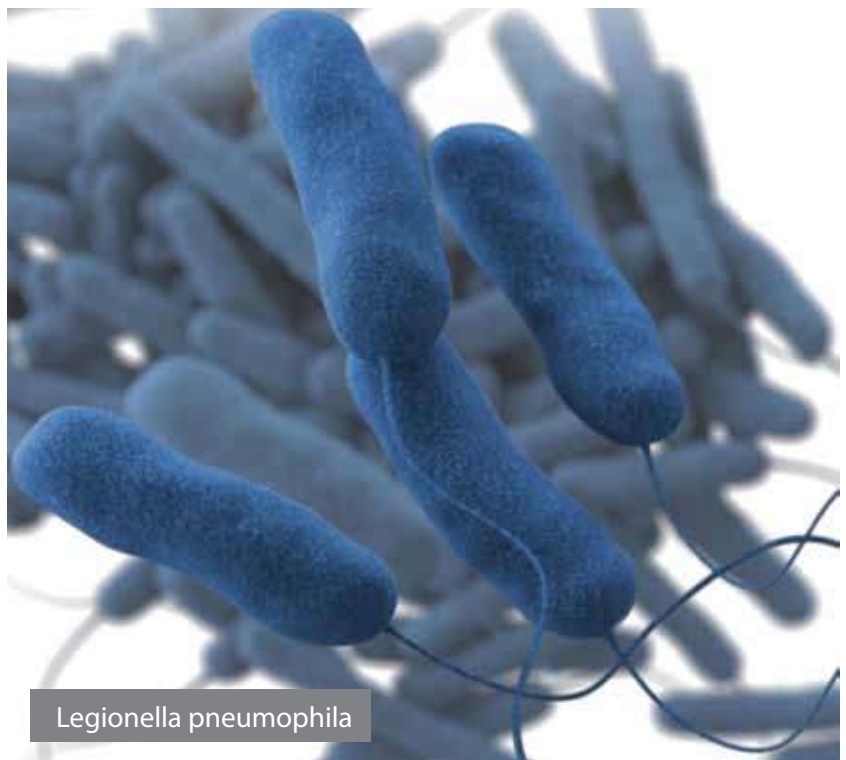
Az atípusos kórokozók különleges tulajdonságokkal rendelkeznek. A *M. pneumoniae* a legkisebb, sejten kívüli szaporodásra képes patogén, amelynek sejtfa nincs, csak emberben szaporodik és viszonylag kis genomjának következtében metabolikus aktivitása korlátozott. Az elektronmikroszkópos felvételen lándzsa alakú fehérjenyúlványai a légúti hám csillói közé jutva, toxikus hatásuk révén elpusztítják a hámsejtet. A *C. pneumoniae* típusos intracelluláris kórokozó, a fertőzött hámsejt energiáit használja, és az immunvédelmet kikerülve 48–72 óra alatt elpusztítja gazdasejtet vagy perzisztál a szervezetben. A *C. psittaci* a fentebb említett Chlamydia-sajátosságokon túlmenően nemcsak az ember, hanem a madarak légúti hámsejtjeiben is szaporodik és rendkívül ellenálló. A *Coxiella burnetii* ugyancsak sejtparazita. Rendkívül fertőző, 1–5 patogén is elegendő egy szeptikus kórállapot kifejlődéséhez. (Az 1960-as évek végén biológiai fegyver készítéséhez is használták az Egyesült Államokban.) A fagocita sejtek lizozómáiba kerülve nemhogy nem pusztul el, hanem ott szaporodik, és órák múlva hatalmas tömegekben szabadul ki a környezetbe⁶.

Az előzőekhez hasonló tulajdonságokkal rendelkező *L. pneumophila* élettere a víz, így



Chlamydia pneumoniae

megtalálható a vízvezetékben, a meleg vizet fűdőkből, a klímaberendezésekben, a párosító készülékekben, a zuhanyzóknál, a szőnyegben. Halálos veszélyt jelenthet az újszülöttre vízben szüléskor. Virulencia faktorok és biofilm képzésére is képes a populációsú-



Legionella pneumophila

rúséggel korreláló gén-expresszió, a quorum sensing révén⁷. Az atípusos kórokozók okozta pneumóniák klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

A változó hosszúságú, többnyire alattomos kezdet minden kórokozó esetében jellemző. A kezdeti tünetek több vonatkozásban az influenzára emlékeztetnek. A fellépő pneumónia változó súlyosságú és szegényes fizikális eltéréssel jár, de néhány százalékban súlyos, életveszélyes állapot alakul ki. Köpet nincs vagy minimális. A laboratóriumi vizsgálatok eredményei a kórismézést kevésbé segítik. A fehérvérsejtszám gyakran normális. A diagnózis szempontjából a legfontosabb a komplikációk, az extrapulmonális megbetegedések fellépése: a parenchymás szervek, az ízületek, a csontvelő, a központi idegrendszer gyulladással betegségei és az immunhiányos állapot. A felnőttek halálozási adatai meglehetősen ma-

gasak. Általánosan elfogadott irányelv, hogy a pneumóniák kóroki diagnózisa radiológiailag nem lehetséges, de néhány sajátosság segítheti az atípusos pneumóniák felismerését: a beszűrődés a hilus közelében kezdődik, főleg az alsó lebenyeket érinti, de bárhol előfordulhat, legyezőszerűen terjed a periféria felé, gyakran megelőzi a fizikális jeleket és mellhártya izzadmány csak 10–20%-ban lép fel szövődményként⁸.

A kórelőzmény és a kórlefolyás sokszor jellegtelen tüneteinek komplex értékelése rendkívül fontos az atípusos pneumóniák gyors felismeréséhez. Ez azért is nagy jelentőségű, mert a kóroki diagnózis vizsgálati lehetőségei korlátozottak, vagy csak későn adnak megbízható eredményt. Kivételt csak a *L. pneumophila* jelenthet, amelynél az 1-es szerotípus antigénje a vizeletben már a betegség második napjától gyorsteszt segítségével egyszerűen és nagy

1. táblázat: Az atípusos kórokozók okozta pneumóniák klinikai jellemzői

Diagnosztikus jellemzők	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Fertőzés (csepp/por)	zárt közösségekben egész évben	zárt közösségekben	zoonosis: fertőzött madarak toll-, ürülék- és porbelégzés	zoonosis: házi állatok, kullancs porbelégzés tejtermékek	vizes környezet emberről emberre nem terjed
Kezdet (inkubáció)	alattomos kezdet 1 hetes lappangás	több hetes inkubáció hónapokig tartó köhögés	1-2 hetes lappangás	3 hetes inkubáció	2–10 napos inkubáció
Tünetek	fej- és izomfájdalom gyengeség száraz köhögés	fej- és torokfájás hőemelkedés enyhe tünetek fiatal csecsemőkben láztalanul	elhúzódó köhögés 2-3 hetes magas láz fej- és végtagfájdalom	akut Q-láz: magas láz, kifejezett fej- és izomfájdalom 60% enyhe, tünetszegény fertőzés	Pontiac-láz: influenzaszerű betegség, magas láz, köhögés pneumónia nélkül
Pneumónia	a fertőzöttek 3-10%-ában	kevésbé intenzív beszűrődés	szegényes fizikális eltérés	változó súlyosságú pneumónia	legionárius betegség: súlyos pneumónia
Kórlefolyás	rendszerint enyhe spontán gyógyuló	rendszerint enyhe spontán gyógyuló	fehérvérsejtszám enyhe emelkedése	fáradtság, rossz közérzet hónapokig	változó súlyosságú pneumónia
Komplikációk (tüdőn kívüli)	erythema multiforme erythema nodosum asepticus meningitis Guillain-Barré szindróma arthritis hemolitikus anaemia	asztma myocarditis arthritis encephalitis	meningitis encephalitis toxikus máj- vagy szívizom-károsodás (idős kor, gyenge immunrendszer esetén)	endocarditis hepatitis osteomyelitis	hasmenés hányás máj-, tüdő-, vesebetegség (idős kor, dohányzás, immunhiány esetén)
Halálozás (felnőtt)	1-2%	9%	20%	1-18%	5-30%

biztonsággal kimutatható⁹. A többiek esetében a PCR a leghasznosabb és nagy pontosságú vizsgálati lehetőség¹⁰. A „klasszikus” mikrobiológiai és szerológiai vizsgálatok, mint az ELISA, a komplementkötési reakció és a direkt immunfluoreszcens módszer alkalmazása szövettenyésztésben csak a betegség 10–14. napja után vagy csak még később, a vizsgálat ismétlése esetén adhat pozitív eredményt.

Az atípusos pneumóniák kezelésében a makrolid antibiotikumok régóta eredményesen használhatók. A közösségben szerzett pneumóniák empirikus antibiotikum kezelési javaslata gyermekeknek a területi ellátásban jelenleg sem változott: amoxicillin + klavulánsav + azithromycin 10 mg/kg az 1. napon, majd 5 mg/kg/nap még 4 napig¹¹. A felnőttek terápia javaslata ettől alig különbözött: amoxicillin + klavulánsav + erythromycin vagy doxycyclin vagy az ún. légúti fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin). Az utóbbi évtizedben azonban az atípusos patogének között leggyakrabban előforduló *M. pneumoniae* makrolid rezisztenciája egyre fokozódott, ami minden életkorban megfigyelhető¹². Az antibiotikumokkal szembeni ellenállóképesség kialakulását a kórokozó perzisztálása is elősegíti. Az utóbbi években sikerült meghatározni a makrolid rezisztencia hátterében álló genetikai mutációt (23S rRNA A2063G) is. Jelenleg intenzíven vizsgálják, hogy a makrolid rezisztens kórokozók súlyosabb lefolyású pneumóniát okoznak-e. A MIC értékek figyelembe vételével jelentős hatásossági különbségek állapíthatók meg a makrolid antibiotikumok között. Ennek alapján a hatásintenzitási sorrend: erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin¹³. A gyermekkorban még csak előzetes engedéllyel adható kinolonok hatáserősége azonban messze meghaladja a makrolidokét. Ezért felnőtteknek a levofloxacin 500 mg/nap 7–14 napig, immunhiányos állapotban 21 napig javasolt. A leggyorsabb progressziót mutató atípusos pneumóniákban (pl. legionárius betegség) a kezelést a pneumóniás tünetek 2-3. napján meg kell kezdeni¹⁴. ■

IRODALOM

1. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends* 2016; 10(1): 7-13.
2. Gramegna A, Sotgiu G, Di Pasquale M, et al. Atypical pathogens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a worldwide perspective. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1): 677.
3. Chen K, Jia R, Li L, Yang C, Shi Y. The aetiology of community associated pneumonia in children in Nanjing, China and aetiological patterns associated with age and season. *BMC Public Health* 2015; 15: 113.
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 835-45.
5. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol* 2017; 47(11): 1392-1398.
6. Miller JD, Curns AT, Thompson HA. A growth study of *Coxiella burnetii* Nine Mile Phase I and Phase II in fibroblasts. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004; 42(3): 291-7.
7. Escoll P, Rolando M, Gomez-Valero L, Buchrieser C. From amoeba to macrophages: exploring the molecular mechanisms of *Legionella pneumophila* infection in both hosts. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013; 376: 1-34.
8. Kishaba T. Community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*: How physical and radiological examination contribute to successful diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 2016; 3: 28.
9. Wever PC, Yzerman EP, Kuijper EJ, et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38(7): 2738-9.
10. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, et al. Diagnosis of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, or *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24(1): 7-14.
11. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: S2.
12. Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: focus on macrolide resistance. *Clin Respir J* 2017; 11(4): 419-429.
13. Stout JE, Arnold B, Yu VL. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30(1): 37-43.
14. Baltch AL, Smith RP, Franke MA, Michelsen PB. Antibacterial effects of levofloxacin, erythromycin, and rifampin in a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(12): 3153-56.