

Rola *Mycoplasma pneumoniae* w zakażeniach górnych dróg oddechowych

W SKRÓCIE

Mycoplasma pneumoniae jest częstą przyczyną zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. Najpoważniejszym skutkiem zakażenia tym drobnoustrojem jest zapalenie płuc, ale bardziej typowy obraz kliniczny zakażenia to zapalenie błony śluzowej tchawicy i oskrzeli oraz różne nieswoiste objawy ze strony górnych dróg oddechowych. *M. pneumoniae* może być przyczyną zapalenia gardła z zajęciem dolnych dróg oddechowych lub bez ich zajęcia, rzadziej powoduje inne choroby górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok czy objawy grypopodobne. W diagnostyce laboratoryjnej zakażenia *M. pneumoniae* stosuje się różne metody, takie jak posiewy, metody serologiczne oraz reakcja łańcuchowa polimerazy, ale każda z nich ma pewne ograniczenia. W artykule podsumowano ostatnie badania na temat roli *M. pneumoniae* w zakażeniach górnych dróg oddechowych, krótko przedstawiono aktualne poglądy odnośnie biologii jej komórki, mechanizmów patogennych i epidemiologii oraz omówiono zalecenia dotyczące diagnostyki laboratoryjnej i leczenia.

Wprowadzenie

Mycoplasma pneumoniae jest częstą przyczyną zakażeń układu oddechowego u dzieci i osób dorosłych. Odpowiadają aż za 40% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc w całej populacji i za 18% wymagających hospitalizacji przypadków zapalenia płuc u dzieci.¹ *M. pneumoniae* jest najbardziej znana jako czynnik etiologiczny zapalenia płuc niewymagających hospitalizacji (*walking pneumonia*). Pozaszpitalne mykoplazmatyczne zapalenie płuc jest rzeczywiście najpoważniejszym skutkiem zakażenia tym drobnoustrojem, ale zakażenia *M. pneumoniae* mogą dotyczyć górnych i dolnych dróg oddechowych. W artykule podsumowano dane pochodzące z wcześniejszych i z ostatnich badań, w których podkreślano rolę *M. pneumoniae* jako przyczyny zakażeń górnych dróg oddechowych; pokrótce przedstawiono istotne fakty dotyczące biologii komórki *M. pneumoniae*, patogenezę, epidemiologii zakażeń tym drobnoustrojem oraz zalecenia odnośnie diagnostyki i leczenia zakażeń mykoplazmatycznych. Więcej szczegółów dotyczących tych zagadnień można znaleźć w trzech obszernych przeglądach badań.^{1,2,3}

Biologia komórki *M. pneumoniae* i patogeniza zakażeń tym drobnoustrojem

Mykoplazmy to najmniejsze samoreplikujące się organizmy zdolne do samodzielnego życia. Pośród ponad 200 gatunków mykoplazm *M. pneumoniae* jest organizmem najlepiej poznany i najintensywniej badany. Już ponad 60 lat temu *M. pneumoniae* uznano za przyczynę pierwotnego atypowego zapalenia płuc, ale dopiero w 1960 r. udowodniono, że jest to mykoplazma, a nie wirus.¹ Mały genom zawierający ok. 687 genów kodujących białko i jego ograniczone zdolności biosyntezy odpowiadają za wiele właściwości biologicznych tego drobnoustroju. Hodowla *in vitro* wymaga złożonego podłoża z odpowiednią suplementacją. Mykoplazmy są pozbawione sztywnej ściany komórkowej, co jest przyczyną ich polimorfizmu. Brak ściany komórkowej powoduje również, że bakterii tych nie można zabarwić metodą Grama i sklasyfikować w sposób typowy dla konwencjonalnych eubakterii. Mykoplazmy nie występują w warunkach naturalnych jako organizmy wolno żyjące, są bowiem uzależnione od komórek gospodarza, skąd czerpią substancje odżywcze. Niezbędnymi składni-

Ken B. Waites, MD

T. Prescott Atkinson, MD, PhD

The Role of Mycoplasma in
Upper Respiratory Infections
Current Infectious Disease
Reports 2009;11:198-206

Tłum. lek. Katarzyna

Perzanowska-Brzeszkiewicz

kami trójwarstwowej mykoplazmatycznej błony komórkowej są sterole, które zapewniają strukturalne oparcie dla osmotycznie słabych organizmów. Zasadniczym sposobem wytwarzania adenozynotrifosforanu (ATP) przez *M. pneumoniae* jest fermentacja glukozy do kwasu mlekowego i kwasu octowego.

Komórki *M. pneumoniae* mają wydłużony kształt. Na jednym z końców znajduje się strukturalna końcówka, która odpowiada za chorobotwórczość mykoplazmy. Organella ta jest złożonym układem kilku białek, a jej udział w przyleganiu drobnoustroju do komórki gospodarza był przedmiotem badań.^{2,3} Pierwotnie *M. pneumoniae* była traktowana jako zewnątrzkomórkowy patogen błony śluzowej, jednak ostatnie badania sugerują, że drobnoustroj ten może przez dłuższy czas rezydować i replikować w obrębie wyhodowanych komórek.⁴ Zakres wewnątrzkomórkowego wzrostu i replikacji w przebiegu zakażenia nie jest znany.¹

Towarzyszące zakażeniu *M. pneumoniae* objawy kliniczne są wynikiem uszkodzenia nabłonka oddechowego gospodarza wskutek wytworzenia i wydzielania przez bakterie substancji biochemicznych, takich jak nadtlenek wodoru, aniony nadtlenkowe, reaktywne rodniki hydroksylowe i ADP-rybozylowana toksyna, bez względu na to, gdzie w drogach oddechowych zlokalizowane i przytwierdzone są patogeny.^{1,2,3} Przyleganie komórek bakterii do komórek nabłonka dróg oddechowych indukuje produkcję cytokin i rekrutację limfocytów oraz innych komórek zapalnych. Uszkodzeniu nabłonka dróg oddechowych i powstaniu stanu zapalnego towarzyszy odpowiedź immunologiczna; często jest ona silna, jednak jej skuteczność w walce z zakażeniem i obronie przed ponownym zakażeniem jest niewielka. Różnorodność pozapłucnych powikłań zakażenia może być wynikiem bezpośredniego rozprzestrzeniania się *M. pneumoniae* do innych narządów albo reakcji autoimmunologicznej spowodowanej zjawiskiem mimikry molekularnej. U osób z niedoborami odporności zakażenia mykoplazmatyczne przebiegają szczególnie ciężko i długo.¹ Pojawia się coraz więcej danych świadczących o znaczącej roli *M. pneumoniae* w rozwoju przewlekłych chorób płuc, włączając w to astmę.^{1,2,3}

Epidemiologia i rozprzestrzenianie się zakażenia

Dawniej nie uznawano *M. pneumoniae* za składnik fizjologicznej flory człowieka i w przypadku wykrycia tego drobnoustroju metodą hodowli czy reakcji polimerazy łańcuchowej u pacjenta z klinicznymi objawami infekcji zwykle uznawało się ją za czynnik etiologiczny. Wyniki badań obserwacyjnych wykazały jednak, że możliwe jest przedłużające się, bezobjawowe nosicielstwo. Osoba będąca nosicielem stanowi rezerwuuar zakażenia, możliwe jest rozprzestrzenianie się drobnoustrojów na innych ludzi.¹ U osób z aktywnym zakażeniem *M. pneumoniae* drobnoustroje te mogą być obecne w jamie nosowej, gardle, tchawicy i płwocinie; przeniesienie ich na inne osoby odbywa się wówczas drogą kropelkową. Okres inkubacji wynosi najczęściej 1-3 tygodnie, zakażenie może rozprzestrzeniać się stopniowo na członków rodziny (domowników). Dobrze udokumentowane są epidemie w zamkniętych lub półzamkniętych społecznościach. W sytuacji gdy kilka osób po-

zostaje w bliskim kontakcie, transmisja patogenu może być szybka. Objawy zakażenia *M. pneumoniae* rozwijają się stopniowo, przez kilka dni, a utrzymują się często przez tygodnie do miesięcy. Klimat i położenie geograficzne nie odgrywają istotnej roli w rozprzestrzenianiu się zakażenia *M. pneumoniae*, ale zaobserwowano tendencję do epidemicznego występowania choroby oraz do rozwoju epidemii o zasięgu światowym. Każda z dwóch głównych podgrup *M. pneumoniae* przejawia tendencję do dominowania w określonych regionach geograficznych, z pewną zmiennością w czasie.¹

Częstotliwość zakażeń mykoplazmatycznych górnych i dolnych dróg oddechowych nie jest znana, ponieważ wiele zakażonych osób nie szuka pomocy lekarskiej, a spośród pacjentów zgłaszających się do lekarza większość jest leczona empirycznie, bez uzyskania potwierdzenia bakteriologicznego. Większość przeprowadzonych dotychczas badań epidemiologicznych i obserwacyjnych dotyczyła głównie pozaszpitalnego zapalenia płuc, nie zaś chorób górnych dróg oddechowych, jednak u wielu osób z zapaleniem płuc może równocześnie występować zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniu przeprowadzonym w Finlandii *M. pneumoniae* wykryto w 30 % wszystkich przypadków dziecięcego pozaszpitalnego zapalenia płuc i w ponad 50% przypadków zapalenia płuc u dzieci 5-letnich lub starszych, co sprawia, że jest to najczęściej wykrywany patogen.⁵ W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych potwierdzono etiologię *M. pneumoniae* w 23% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci w wieku 3-4 lat.⁶ W badaniu francuskim udokumentowano zakażenie dróg oddechowych wywołane przez *M. pneumoniae* u dzieci <4. r.ż., bez znaczących różnic wskaźnika zakażeń dla dzieci starszych czy osób dorosłych.⁷ Marston i współpracownicy⁸ dowiedli, że *M. pneumoniae* była odpowiedzialna za 5,4% przypadków pozaszpitalnego zapalenia płuc u hospitalizowanych dorosłych, a w 32,5% przypadków istniało uzasadnione podejrzenie takiej etiologii. W badaniu tym coraz częściej potwierdzano rolę *M. pneumoniae* jako czynnika etiologicznego u starszych osób (zaraz po *Streptococcus pneumoniae*). Badania te dowodzą, że *M. pneumoniae* należy brać pod uwagę jako możliwy czynnik etiologiczny zakażeń układu oddechowego u pacjentów w każdym wieku, zgłaszających się do lekarza z różnie nasilonymi dolegliwościami.

Choroby górnych dróg oddechowych

Większość epidemiologicznych i klinicznych badań dotyczących zakażenia *M. pneumoniae* skupiło się na wywołanym przez nią pozaszpitalnym zapaleniu płuc, ale kilka przeprowadzonych ostatnio prospektywnych badań oceniało rolę tego drobnoustroju w różnych typach zakażeń górnych dróg oddechowych. Wnioski z kilku najważniejszych opublikowanych badań przedstawiono w kolejnych fragmentach tego przeglądu, a zebrane one zostały w tabeli 1.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U wielu dorosłych, u których doszło do zakażenia *M. pneumoniae*, pojawiające się objawy są słabo wyrażone, co prawdopodobnie jest

Tabela 1. Wykaz badań dotyczących zakażeń górnych dróg oddechowych wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae*

Badanie*	Schorzenie/przedmiot badania	Opis badania	Wyniki i wnioski
Esposito i wsp. ^{12,13}	Badanie z zastosowaniem metody PCR i metod serologicznych obejmujące dzieci z ostrym zapaleniem gardła	<i>M. pneumoniae</i> jako przyczyna bakteryjnego zapalenia gardła występuje podobnie często jak <i>Streptococcus pyogenes</i> . Zakażenia mykoplazmatyczne mają tendencję do przedłużania się i nawracają w przypadku braku swojego leczenia przeciwbakteryjnego	Zapalenie gardła
Ravin i wsp. ¹⁷	Badanie z zastosowaniem metody PCR, w którym wzięto udział 3 nastolatków z zakażeniem dróg oddechowych wywołanym przez <i>M. pneumoniae</i>	Zespół Stevensa–Johnsona jest dobrze znanym powikłaniem zakażenia MP, może objawiać się jako zapalenie błon śluzowych/zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, nawet gdy nieobecne są typowe uszkodzenia skóry	Zapalenie błon śluzowych/zapalenie błon śluzowych jamy ustnej
Savolainen i wsp. ²¹ , Lee i wsp. ²² , Gurr i wsp. ²³ , Bucholtz i wsp. ²⁴	Badanie z zastosowaniem metod serologicznych obejmujące dorosłych z ostrym zapaleniem zatok i badanie z zastosowaniem metody PCR obejmujące dorosłych z przewlekłym zapaleniem zatok i/lub polipami nosa	MP była rzadko wykrywana metodami serologicznymi w ostrym zapaleniu zatok, ale jej obecność została potwierdzona metodą PCR w polipach nosa i tkankach zatok u niewielkiej liczby pacjentów. Mała liczba badanych, zmienność projektu badania i wyników wskazywały na konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w celu wykazania, czy MP odgrywa znaczącą rolę jako patogen w chorobach zatok przynosowych	<i>Rhinosinusitis</i> – zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych
Raty i Kleemola ²⁶ , Storgaard i wsp. ²⁷ , Kotikoski i wsp. ²⁸	Badania płynu z ucha środkowego uzyskanego od dzieci z zapaleniem ucha środkowego, przeprowadzone na podstawie metod serologicznych i metod PCR	Rzadkie występowanie <i>M. pneumoniae</i> w płynie z ucha środkowego (0-4%) i rzadkie występowanie serokonwersji (1,8%) nie przemawia za znaczącą rolą <i>M. pneumoniae</i> w zapaleniu ucha środkowego	Zapalenie ucha środkowego/zapalenie błony bębenkowej
Makela i wsp. ¹⁰ , Lieberman i wsp. ¹¹	Badania serologiczne u dorosłych z łagodnymi objawami przeziębienia	MP jest rzadką przyczyną przeziębienia u dorosłych, stwierdzaną u <2% osób, u których dane z badania serologicznego wskazują na zakażenie. Ograniczona wartość przeciwciał klasy IgM jako markera ostrego zakażenia mykoplazmatycznego u dorosłych może mieć wpływ na wyniki tych badań	Przeziębienie
Layani-Milon i wsp. ⁷	Pięcioletnia obserwacja z badaniem wymazów z nosa z zastosowaniem metody PCR u dorosłych i dzieci zgłaszających się z objawami grypopodobnymi.	Podczas okresu obserwacji MP wykrywano u 2-10,1% osób ze wszystkich grup wiekowych, często współwystępowała z wirusem grypy. W niektórych okresach MP wykrywano w 50% wymazów z nosa	Nieswoiste zakażenia górnych dróg oddechowych

* wykaz badań jest ograniczony do badań opublikowanych od 1989 r. i umieszczonych w indeksie PubMed.

MP – *Mycoplasma pneumoniae*, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

wynikiem częściowej odporności organizmu wytworzonej podczas wcześniejszych zakażeń. Zakażenia bezobjawowe rzadziej występują u młodszych osób. Najbardziej typowe objawy zakażenia *M. pneumoniae* obejmują: ból gardła, chrypkę, gorączkę, kaszel (początkowo nieproduktywny, w miarę rozwoju choroby pojawia się niewielka do umiarkowanej ilość płwociny bez domieszki krwi), ból głowy, dreszcze, katar, bóle mięśniowe, ból ucha i ogólne złe samopoczucie. W cięższych przypadkach może pojawić się duszność. Uporczywy kaszel może powodować, że pacjenci skarżą się na ból w klatce piersiowej. U dzieci <5. r.ż. prawdopodobieństwo wystąpienia kataru i świszczącego oddechu jest większe, ale rzadziej dochodzi do rozwoju zapalenia płuc. U dzieci w wieku od 5 do 15 lat częściej dochodzi do rozwoju odoskrzelowego zapalenia płuc.

Nieswoiste choroby dróg oddechowych z uwzględnieniem objawów grypopodobnych

Dane na temat częstości wykrywania *M. pneumoniae* w górnych drogach oddechowych pochodzą z francuskiego obserwacyjnego badania prowadzonego przez 5 kolejnych sezonów zimowych. Wykorzystano w nim metodę PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy), a uczestnikami badania byli pacjenci zgłaszający się do lekarza z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi sugerującymi grypę.⁷ Podczas okresu obserwacyjnego obecność *M. pneumoniae* potwierdzono za pomocą metody PCR w 2-10,1% przypadków, wśród osób ze wszystkich grup wiekowych. Współistnienie zakażenia wirusem grypy było częste. Bakteria *M. pneumoniae* była drugim pod względem częstotliwości występowania patogenem po wirusie grypy typu A; w pewnych okresach była wykrywana w 50% wszystkich wymazów z nosa. Foy⁹ dokonał przeglądu starszych badań obserwacyjnych, wykazując, że ok. 5% chorób górnych dróg oddechowych u dzieci i młodzieży w wieku 6-19 lat spowodowanych było zakażeniem *M. pneumoniae*.

Inne badania wykorzystujące metody serologiczne do wykrywania zakażenia *M. pneumoniae* u dorosłych z objawami grypopodobnymi wykazały, że obecność tego patogenu nie jest częsta. W jednym z badań obecność tego patogenu odnotowano tylko u jednej na 200 osób, a w innym u jednej na 75 osób.¹¹ Różnice te były prawdopodobnie spowodowane takimi czynnikami, jak typ badanej populacji, kryteria włączenia do badania i częstość występowania *M. pneumoniae* na danym obszarze geograficznym. Pewną rolę mogły też odegrać różnice w metodologii badań. U osób dorosłych w odpowiedzi na zakażenie *M. pneumoniae* dochodzi do wytworzenia przeciwciał, głównie klasy IgG, a nasilenie tej odpowiedzi jest prawdopodobnie związane z ciężkością zakażenia.¹

Zapalenie gardła

Rozstrzygnięcie, czy mamy do czynienia z zapaleniem gardła o etiologii bakteryjnej, czy wirusowej, jest często trudne, chyba że występują objawy wskazujące na zakażenie wirusowe, takie jak katar, zmiany skórne, wrzodziejące zmiany na śluzówkach gardła, kaszel, zapalenie spojówek lub biegunka. *Streptococcus pyogenes* jest uważany za najczęstszą przyczynę bakteryjnego zapalenia gar-

dła, jednak również w zakażeniach z udziałem *M. pneumoniae*, szczególnie u dzieci, często spotykany jest stan zapalny w obrębie śluzówki gardła. Może mu towarzyszyć powiększenie szyjnych węzłów chłonnych lub bez niego. Ból gardła związany z zakażeniem *M. pneumoniae* może być jednym z objawów infekcji obejmującej także dolne drogi oddechowe, ale choroba może też być ograniczona do górnych dróg oddechowych.

W ostatnim badaniu przeprowadzonym we Włoszech przez Esposito i wsp.¹² ostre zakażenie gardła wywołane przez *M. pneumoniae* potwierdzono u 44 ze 184 badanych dzieci (23%), stosując kryteria podwyższonego miana przeciwciał klasy IgM, czterokrotnego wzrostu miana przeciwciał klasy IgG lub dodatniego wyniku PCR wydzieliny z nosogardła. Pod kątem obecności *M. pneumoniae* badano tylko te próbki, w których nie potwierdzono obecności *S. pyogenes*, zatem możliwe jest, że odsetek zakażeń związanych z *M. pneumoniae* mógł być wyższy, ponieważ oba zakażenia mogły współistnieć. Poza danymi z wywiadu o nawracających epizodach zapalenia gardła żadne inne objawy kliniczne czy wyniki badań laboratoryjnych nie okazały się pomocne w przewidywaniu obecności *M. pneumoniae*. Przeprowadzone przez Esposito i wsp.¹³ długofalowe badanie obserwacyjne z zastosowaniem tej samej metodologii wykazało, że u 127 dzieci z ostrym zapaleniem gardła najczęściej wykrywanym patogenem były różnorodne wirusy wykazujące powinowactwo do dróg oddechowych, głównie adenowirusy i wirusy RSV (43 pacjentów), ale *M. pneumoniae* stanowiła najczęstszą bakteryjną etiologię (25 pacjentów), przewyższając *S. pyogenes* (24 pacjentów) i *Chlamydia pneumoniae* (17 pacjentów). Zakażenie *M. pneumoniae* wykazano tylko u 2 osób z grupy kontrolnej.

Powyższe dane mają duże znaczenie, ponieważ u pacjentów z zapaleniem gardła, u których wykluczono zakażenie paciorkowcowe, zwykle rozpoznaje się zakażenie wirusowe i nie zaleca antybiotykoterapii. W badaniach tych zaobserwowano także, że w znaczącym odsetku przypadków zapalenia gardła związanego z zakażeniem *M. pneumoniae* choroba miała niekorzystny przebieg kliniczny, trwała dłużej i wiązała się z większym prawdopodobieństwem nawrotów. Badacze ci przeprowadzili także prospektywne badanie z randomizacją, w którym wzięty udział dzieci z zapaleniem gardła wywołanym *M. pneumoniae* lub *C. pneumoniae*. W badaniu tym azytromycynę w dawce 10 mg/kg/dobę w połączeniu z paracetamolem przyjmowanymi przez okres od 3 dni do 3 tygodni porównywano z paracetamolem stosowanym w monoterapii.¹⁴ Zakażenie *M. pneumoniae* potwierdzono u 36 pacjentów za pomocą badań serologicznych i u 6 pacjentów za pomocą badania wydzieliny z nosogardła metodą PCR. U dwojga dzieci współistniało zakażenie *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae*. Przez miesiąc leczenia nie zaobserwowano żadnych różnic w obu grupach, ale po 6 miesiącach wyleczenia były częstsze wśród dzieci leczonych azytromycyną, jako że w tej grupie liczba nawrotów była mniejsza. Autorzy badania nie analizowali oddzielnie wyników 42 pacjentów z zakażeniem mykoplazmą i 21 pacjentów z zakażeniem *C. pneumoniae*.

Nie opublikowano żadnych porównywalnych badań pochodzących z Ameryki Północnej oceniających częstość występowania za-

palenia gardła spowodowanego przez *M. pneumoniae* u dorosłych czy dzieci i nie przeprowadzono żadnych badań kontrolnych w celu dokładnego ustalenia korzyści płynących z terapii przeciwbakteryjnej. Foy⁹ na podstawie wyników swoich wcześniejszych badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych donosił, że wśród dzieci i młodych dorosłych *M. pneumoniae* wywołuje 5-16% przypadków zapalenia gardła. Biorąc pod uwagę powyższe i wcześniej przytaczane europejskie badania, należy uznać *M. pneumoniae* za możliwy etiologiczny czynnik zapalenia gardła, po wykluczeniu zakażenia paciorkowcem β -hemolizującym. Konieczne są wówczas dalsze badania diagnostyczne i wdrożenie właściwej antybiotykoterapii.

Atypowy zespół Stevensa–Johnsona, który objawia się ciężkim zapaleniem błon śluzowych, często występuje w przebiegu infekcji, a najczęściej wywołuje go *M. pneumoniae*.^{15,16} Ravin i wsp.,¹⁷ dzięki zastosowaniu metody multiplex PCR, donosili ostatnio o zidentyfikowaniu *M. pneumoniae* u trzech pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych, które wystąpiło gromadnie w ciągu miesiąca i nie towarzyszyły mu typowe dla zespołu Stevensa–Johnsona zmiany skórne. Wynik powtórzonego badania PCR na obecność dwóch odrębnych genów *M. pneumoniae* był u tych chorych dodatni. Dwóch pacjentów przed wystąpieniem zmian w obrębie błon śluzowych zgłaszało ból gardła i objawy zakażenia górnych dróg oddechowych, a następnie objawy zapalenia jamy ustnej i dziąseł, które w jednym przypadku prawdopodobnie miały charakter opryszczkowy. Następnie u wszystkich pacjentów doszło do typowego dla zakażenia *M. pneumoniae* zajęcia dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu.

Istnieją doniesienia o przypadkach współistnienia zakażenia *M. pneumoniae* w ropniu okołomigdałkowym i zespole Lemierre'a – ciężkim powikłaniu zapalenia gardła wywołanego przez paciorkowce β -hemolizujące. Rola *M. pneumoniae* w tych przypadkach nie została wyjaśniona. Nie wiadomo również, czy obecność tej bakterii była przypadkowa, czy też patogen ten przyczynił się do rozwoju tej rzadkiej choroby wywołanej przez *Fusobacterium necrophorum*.^{18,19}

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (rhinosinusitis)

Fizjologicznie zatoki oboczne nosa są jałowe, ale okoliczne śluzówki są silnie skolonizowane przez florę bakteryjną. W przypadku utrudnionego drenażu wydzieliny wskutek wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych ryzyko kolonizacji bakteryjnej się zwiększa. Ostre zapalenie zatok może być spowodowane przez różne wirusy i bakterie, włączając w to *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, gronkowce, beztlenowce i pałeczki Gram-ujemne. Przewlekłe zapalenie zatok i błony śluzowej nosa (chronic rhinosinusitis) jest bardziej złożoną jednostką chorobową, w przypadku której oprócz podłoża infekcyjnego należy uwzględnić inne przyczyny, takie jak alergia, czynniki środowiskowe, polipy nosa.

Uważa się, że ból głowy często występujący w przebiegu mykoplazmatycznego zapalenia płuc może być spowodowany towarzy-

szącym zapaleniem zatok,²⁰ ale dotychczas przeprowadzono niewiele systematycznych badań, które mogłyby potwierdzić to przypuszczenie, wykazując obecność *M. pneumoniae* w zatokach w trakcie trwania stanu zapalnego. Nie udało się wyizolować tego patogenu z hodowli bakterii pochodzących z wydzieliny zatok czy z pobranych tkanek. Fińscy badacze wykorzystując odczyn wiązania dopełniacza, badali surowice, które uzyskano od 310 młodych dorosłych z ostrym zapaleniem zatoki szczękowej. Celem badania było ustalenie częstości występowania *M. pneumoniae* i kilku wirusów oddechowych.²¹ W 11 przypadkach (3,5%) zanotowano wzrost miana przeciwciał przeciwko *M. pneumoniae* v. 1 w grupie kontrolnej osób zdrowych, co nie było różnicą statystycznie istotną. Gdy jednak łącznie z 11 przypadkami serokonwersji oceniono dodatkowych 13 przypadków ze stałym, wysokim mianem przeciwciał przeciwko *M. pneumoniae*, różnice stały się znaczące. Pośród badanych osób ze znaczącym mianem przeciwciał przeciwko *M. pneumoniae* 78,5% miało także dodatni wynik hodowli wydzieliny z zatok. W innym badaniu wykorzystano metodę PCR, badając tkanki zatoki klinowej u 11 pacjentów z przewlekłym rhinosinusitis w kierunku obecności *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* oraz *Legionella pneumophila* i nie uzyskano dodatnich wyników.²² Żaden z pacjentów nie stosował makrolidów w czasie pobierania materiału, ale jest prawdopodobne, że mogli otrzymać je wcześniej, co mogło mieć wpływ na wyniki.

Stosując metodę PCR, przeprowadzono dwa badania dotyczące związku zakażenia *M. pneumoniae* z obecnością polipów nosa. Gurr i wsp.²³ potwierdzili obecność DNA *M. pneumoniae* w polipach nosa u 13 z 14 badanych (93%) i w 4 z 5 próbek tkanek pobranych od pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok (80%) w porównaniu z 1 przypadkiem na 7 badanych (14%) w grupie kontrolnej. Z kolei Bucholtz i wsp.²⁴ nie wykazali zakażenia *M. pneumoniae* w 31 przypadkach polipów nosa, 4 wycinkach tkanki zatok pobranych od pacjentów z przewlekłym rhinosinusitis i w 6 przypadkach przerostu małżowin nosowych. Mała liczebność badanej próby stwarza konieczność dalszych badań mających na celu wyjaśnienie roli *M. pneumoniae* w ostrym czy przewlekłym zapaleniu zatok i rozwoju polipów nosa.

Zapalenie ucha środkowego i błony bębenkowej

Zapalenie ucha środkowego występuje najczęściej jako powikłanie wcześniejszego wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych. W przebiegu zapalenia ucha środkowego ostra odpowiedź zapalna powoduje obrzęk i zamknięcie światła trąbki Eustachiusza. Przyczyną ostrego zapalenia mogą być niektóre wirusy oddechowe, ale większość przypadków spowodowana jest powszechnie występującymi bakteriami, takimi jak *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Zapalenie błony bębenkowej (myringitis) często jest związane z rozwojem w jej obrębie pęcherzyków, może występować jako oddzielna jednostka chorobowa lub w związku z zapaleniem ucha zewnętrznego albo środkowego. Zapalenie błony bębenkowej ma taką samą etiologię jak zapalenie ucha środkowego i klinicznie nie stanowi oddzielnej jednostki chorobowej.²⁵

Tabela 2. Przeciwbakteryjne leczenie zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae*

Lek	Droga podania	Dawkowanie u dzieci/24h	Dawkowanie u dorosłych/24h	Uwagi
Tetracykliny				
Doksycyklina	PO; IV	4 mg/kg dawka uderzeniowa w pierwszej dobie, następnie 2-4 mg/kg/24h w 1-2 dawkach przez 10-14 dni	200 mg dawka uderzeniowa w pierwszej dobie, następnie 100 mg co 12h przez 9-13 dni	Ciąża, kategoria D
Tetracyklina	PO	25-50 mg/kg/24h w 4 dawkach przez 10-14 dni	250-500 mg co 6h przez 10-14 dni	Przeciwwskazane u dzieci <8. r.ż., chyba że nie ma metody alternatywnej
	IV	10-20 mg/kg/24h w 2-4 dawkach przez 10-14 dni	500 mg, 1 g co 6-12h przez 10-14 dni	
Makrolidy				
Erytromycyna	PO	20-50 mg/kg/24h w 3-4 dawkach przez 10-14 dni	250-500 mg baza/stearynian co 6h lub 400-800 mg etylobursztynianu erytromycyny co 6h przez 10-14 dni	Ciąża, kategoria B
	IV	25-40 mg/kg/24h w 4 dawkach przez 10-14 dni	tak samo jak dawkowanie PO	
Dirytromycyna (w Polsce niedostępna)	PO	Nie zaleca się	500 mg/24h przez 14 dni	Ciąża, kategoria C, niezatwierdzony dla dzieci <12. r.ż.
Azytromycyna	PO	10 mg/kg/24h w pierwszej dobie leczenia, następnie 5 mg/kg/24h przez 4 dni, nie przekraczając dawki 250 mg/24h	500 mg pierwszego dnia, następnie 250 mg/24h przez 4 dni lub 2 g w pojedynczej dawce	Ciąża, kategoria B
	IV	Nie zaleca się	500 mg/24h dożylnie przez 2 dni, następnie 500 mg/24h doustnie przez 7-10 dni	Postać dożylna niezatwierdzona dla osób <16. r.ż.
Klarytromycyna	PO	15 mg/kg/24h w 2 dawkach przez 7-14 dni	250-500 mg co 12h przez 7-14 dni (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) lub 1 g/24h przez 7 dni (tabletki o powolnym uwalnianiu)	Ciąża, kategoria C
Fluorochinolony				
Lewofloksacyna	PO; IV	Nie zaleca się	750 mg/24h przez 5 dni	Ciąża, kategoria C
Sparfloksacyna (w Polsce niedostępna)	PO	Nie zaleca się	400 mg w pierwszej dobie, następnie 200 mg/24h przez 9 dni	Niezatwierdzona dla osób <18. r.ż.
Moksyflokscacyna	PO; IV	Nie zaleca się	400 mg/24h przez 7-14 dni	
Gemifloksacyna	PO	Nie zaleca się	320 mg/24h przez 7 dni	

IV – dożylnie PO – doustnie

Wyniki hodowli płynu pobranego z ucha środkowego od dzieci z zapaleniem ucha bardzo rzadko potwierdzały zakaże-

nie *M. pneumoniae*,²² ale ostatnio w badaniach z zastosowaniem metody PCR usiłowano wyjaśnić, czy ten drobnoustrój jest głów-

nym patogenem w tej chorobie. W fińskim badaniu, stosując metodę PCR, wykryto *M. pneumoniae* w 16 z 380 (4,2%) próbek płynu z ucha środkowego, pochodzących od 138 dzieci z zapaleniem tego narządu.²⁶ U żadnego z dzieci nie stwierdzono wzrostu przeciwciał wiążących dopełniacz, ale czworo dzieci miało obniżone miano przeciwciał podczas oceny dwukrotnie pobranej surowicy. Pośród 225 dwukrotnie pobranych surowic od dzieci w tym samym badaniu tylko w przypadku czterech (1,8%) stwierdzono znaczący wzrost miana przeciwciał. W 11 z 16 próbek, w których metodą PCR wykazano obecność *M. pneumoniae*, stwierdzono jednocześnie obecność innych bakterii. W duńskim badaniu, stosując metodę PCR, wykryto *M. pneumoniae* tylko w jednej ze 150 próbek płynu z ucha środkowego uzyskanych od 83 dzieci z ostrym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego.²⁷ W innym fińskim badaniu, również stosując metodę PCR, analizowano 37 próbek płynu z ucha środkowego i 12 próbek pobranych z pęcherzyków zlokalizowanych w obrębie błony bębenkowej. W żadnej próbce nie stwierdzono obecności *M. pneumoniae*.²⁸ Zgromadzone dane, oparte na wynikach hodowli i metodzie PCR, nie potwierdziły istotnej roli *M. pneumoniae* w zapaleniu ucha i błony bębenkowej.

Diagnostyka laboratoryjna

Z uwagi na utrudniony dostęp do badań diagnostycznych, długi czas oczekiwania na wyniki, trudności z uzyskaniem materiału do badania i podobieństwo objawów klinicznych wywoływanych przez różne drobnoustroje lekarze często odstępują od przeprowadzenia diagnostyki mikrobiologicznej u pacjentów ambulatoryjnych, u których choroba ma łagodny lub umiarkowany przebieg, i wdrażają leczenie empiryczne. Aby stwierdzić mykoplazmatyczny charakter zakażenia dróg oddechowych, należy przeprowadzić hodowlę patogenu, testy molekularne lub serologiczne.

Hodowla

Nadające się do hodowli próbki materiału z dróg oddechowych obejmują: wymaz z gardła, płwocinę, aspirat z nosa czy tchawicy, popłuczyny z oskrzeli, płyn z jamy opłucnowej, tkankę płucną uzyskaną w wyniku biopsji; wybór materiału zależy od stanu klinicznego pacjenta. Po pobraniu próbki uzyskany materiał należy bezzwłocznie posiać na odpowiednie podłoże transportowe. Należy unikać wysuszenia próbek. Jeśli próbki nie mogą być szybko dostarczone do laboratorium diagnostycznego, zalecane jest zamrożenie ich w temperaturze -70°C . Wzrost hodowli jest powolny, trwa 3 tygodnie, a w niektórych przypadkach dłużej. Wzrost mykoplazmy powodującej fermentację glukozy i rozwój mikroskopijnych sferycznych kolonii o średnicy ok. $100\ \mu\text{m}$ na podłożu agarowym SP4 stanowi przesłankę przemawiającą za obecnością *M. pneumoniae*.²⁹ W hodowlach mogą rosnąć niektóre gatunki mykoplazm będących komensalami w górnych drogach oddechowych, dlatego należy potwierdzić rodzaj drobnoustroju metodą PCR. Biorąc pod uwagę czas trwania, koszty i ograniczoną dostępność, hodowla jest rzadko stosowana jako jedyna metoda w rutynowej diagnostyce zakażeń *M. pneumoniae*.

Metody serologiczne

Metodą najczęściej stosowaną w celu potwierdzenia ostrego zakażenia *M. pneumoniae* jest oznaczanie stężenia przeciwciał. Testy immunoenzymatyczne (ELISA) są bardziej preferowane niż odczyn wiązania dopełniacza czy oznaczenie stężenia zimnych aglutynin ze względu na ich dostępność oraz możliwość wykonania pomiaru ilościowego i pomiaru poszczególnych klas przeciwciał. Zakażenie *M. pneumoniae* wywołuje odpowiedź immunologiczną. Swoiste przeciwciała można wykryć po tygodniu od zachorowania, najwyższe wartości osiągają po 3-6 tygodniach, a następnie ich stężenie stopniowo się zmniejsza. Z uwagi na to, że *M. pneumoniae* jest patogenem błon śluzowych, we wczesnym okresie zakażenia typowo produkowane są przeciwciała klasy IgA i IgM. W przeprowadzonym ostatnio badaniu wykazano, że tylko w przypadku 14 z 27 (52%) surowic pobranych od pacjentów będących w ostrej fazie zakażenia mykoplazmatycznego wynik różnych oznaczeń przeciwciał klasy IgM był dodatni. Liczba ta wzrosła do 24 (88%), gdy przebadano surowicę osób powracających do zdrowia.³⁰ W tym samym badaniu odsetek pacjentów z ostrym zakażeniem, u których stwierdzono wzrost stężenia przeciwciał klasy IgG w ostrej fazie choroby, wynosił $<50\%$, ale gdy sprawdzono surowicę pacjentów powracających do zdrowia, odsetek ten wzrósł do 82% .³⁰ Dlatego też w celu ostatecznego rozpoznania zakażenia *M. pneumoniae* wymagana jest serokonwersja stwierdzona w dwóch próbkach surowic uzyskanych w odstępie 2-4 tygodni, a ocenianych w tym samym czasie. Przeciwciała klasy IgM mogą czasami utrzymywać się przez tygodnie do miesięcy, a u dorosłych z wcześniejszymi zakażeniami w wywiadzie ich stężenie może pozostać stałe, nie zwiększając się podczas kolejnego zakażenia. U dzieci może nie dojść do wyraźnego wzrostu przeciwciał klasy IgG. W pewnych przypadkach stwierdza się jedynie obecność przeciwciał klasy IgA.³¹ W niektórych zakażeniach wytwarzanie przeciwciał może być opóźnione, a w sytuacji gdy pacjent jest poddawany immunosupresji, może nie nastąpić wcale. Podsumowując, metody serologiczne są użytecznym narzędziem epidemiologicznym, gdy prawdopodobieństwo choroby mykoplazmatycznej jest wysokie, w pozostałych przypadkach ich przydatność jest mniejsza, chyba że są stosowane w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi, takimi jak PCR. Większość danych dotyczących przydatności metod serologicznych do wykrywania zakażeń *M. pneumoniae* pochodziła z badań, w których uczestniczyły osoby z cięższymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych (np. pozaszpitalne zapalenie płuc); badania te nie uwzględniały osób z objawami występującymi wyłącznie lub częściowo w obrębie górnych dróg oddechowych.

Reakcja łańcuchowa polimerazy

Molekularne metody diagnostyczne służące do wykrywania zakażenia *M. pneumoniae* zostały opracowane po raz pierwszy pod koniec lat 80. Obecnie stosuje się je w warunkach klinicznych, ale w Stanach Zjednoczonych nie prowadzi się ich komercyjnej produkcji. Możliwość wykrywania *M. pneumoniae* metodą PCR w płynach ciała, takich jak krew i płyn mózgowo-rdzeniowy, stanowi

istotną poprawę w zakresie diagnostyki mykoplazmy, ponieważ hodowle rzadko dają wynik dodatni.

W ostatnich latach została opisana metoda real-time PCR [reakcja łańcuchowa polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym – przyp. tłum.].^{1,32-37} Jej przewaga nad tradycyjną metodą PCR polega na krótszym czasie badania i mniejszej ilości produktów PCR poddawanych analizie elektroforetycznej.³⁸ O większej skuteczności tej metody świadczy to, że w jednym z badań u 15 z 29 pacjentów (52%) z potwierdzonym metodami serologicznymi zakażeniem *M. pneumoniae* wynik real-time PCR w surowicy był dodatni, podczas gdy wynik badania przeprowadzonego konwencjonalną metodą PCR był u wszystkich negatywny.³⁹ W celu poprawy trafności diagnostyki referencyjne laboratoria zajmujące się diagnostyką mykoplazmatyczną opracowały analizę real-time PCR obejmującą dwa różne geny docelowe. Analiza ta jest bardziej czuła diagnostycznie niż konwencjonalna metoda PCR.

Skuteczność analizy PCR i badań serologicznych jest porównywalna, choć niekiedy analiza PCR okazuje się bardziej czuła w wykrywaniu ostrych zakażeń.^{36,40} Pozytywne wyniki PCR u osób z ujemnym wynikiem hodowli bez objawów choroby dróg oddechowych sugerują zbyt małą swoistość testu lub przetrwanie niewielkiej liczby drobnoustrojów. Dodatni wynik PCR w osobach z ujemnymi wynikami badań serologicznych może być spowodowany nieadekwatną odpowiedzią immunologiczną, wczesnym sukcesem antybiotykoterapii czy pobraniem próbek, zanim doszło do wytworzenia przeciwciał. Negatywne wyniki PCR u osób z zakażeniem potwierdzonym w hodowli oraz metodami serologicznymi zwiększają prawdopodobieństwo obecności substancji hamujących lub innych technicznych problemów analizy i jej docelowego genu. Jeśli zalecono antybiotykoterapię, wyniki PCR mogą być ujemne pomimo pozytywnych wyników badań serologicznych. Dobrym podejściem diagnostycznym może być łączne zastosowanie PCR i oznaczenia przeciwciał klasy IgM i IgA; metoda ta dostarcza wskazówek interpretacyjnych przy odróżnieniu kolonizacji od aktywnej choroby.

Leczenie przeciwbakteryjne zakażeń *Mycoplasma pneumoniae*

M. pneumoniae jest wrażliwa na makrolidy, tetracykliny i fluorochinolony, które są lekami stosowanymi najczęściej w przypadku podejrzenia zakażenia dróg oddechowych wywołanego przez ten drobnoustrój lub przy potwierdzeniu takiego zakażenia. Dotychczas nie opisano naturalnie występującej oporności *M. pneumoniae* na tetracykliny i fluorochinolony, jednak mutacje generowane przez selekcję *in vitro* mogą być przyczyną powstania wysokiego poziomu oporności *M. pneumoniae* na fluorochinolony i makrolidy.^{1,41,42} O występowaniu naturalnej oporności *M. pneumoniae* w stosunku do makrolidów donoszono w krajach europejskich, a w Azji była ona częsta od 2000 r., co wiązało się z szerszym zastosowaniem azytromycyny.⁴³⁻⁴⁸ W Stanach Zjednoczonych jedynym w ostatnim czasie udokumentowanym doniesieniem o oporności *M. pneumoniae* na makrolidy był raport, zgodnie z którym oporność taką stwierdzono w 3 spośród 11 (27%) próbek uzyska-

nych od pacjentów podczas epidemii choroby; było to związane z przejściową mutacją A2063G w regionie 23S rRNA.⁴⁹

Próby kliniczne oceniające efekty stosowania makrolidów i fluorochinolonów w zakażeniach dolnych dróg oddechowych wywołanych przez *M. pneumoniae* wykazały korzystne działanie tych antybiotyków, ale dane dotyczące efektów leczenia zakażeń górnych dróg oddechowych są ograniczone.¹ Stany chorobowe takie jak zapalenie gardła mogą wystąpić w związku z zakażeniem dolnych dróg oddechowych i odpowiednie leczenie może przyspieszyć powrót do zdrowia i zapobiec nawrotom.¹⁴

W tabeli 2. podsumowano terapeutyczne możliwości zastosowania makrolidów, tetracyklin i fluorochinolonów w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez *M. pneumoniae*. Pojawiły się niepokojące, pochodzące z Japonii obserwacje, że oporna na makrolidy *M. pneumoniae* może zmniejszać kliniczną odpowiedź na leczenie makrolidami.⁴⁵ W Stanach Zjednoczonych liczba prospektywnych danych dotyczących występowania oporności *M. pneumoniae* na leczenie makrolidami jest na razie niewielka, nie wykazano również zmniejszonej skuteczności makrolidów. Z tego względu nadal należy brać je pod uwagę jako leki pierwszego rzutu, zanim obiektywne dane nie wykażą przeciwwskazań do takiego postępowania. Klindamycyna jest czasami skuteczna *in vitro*, ale może nie być skuteczna *in vivo* i nie powinna być stosowana w leczeniu zakażeń mykoplazmatycznych. Antybiotyki β-laktamowe, sulfonamidy i trymetoprym nie są skuteczne wobec *M. pneumoniae*, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Fluorochinolony wykazują aktywność bakteriobójczą przeciw mykoplazmom, ale są mniej skuteczne *in vitro* niż makrolidy. Ponadto, w leczeniu zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* oprócz leczenia przeciwbakteryjnego nie należy zapominać o innych lekach, takich jak leki przeciwkaszlowe, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, które należy stosować w celu złagodzenia objawów ogólnoustrojowych.

Wnioski

Mycoplasma pneumoniae jest częstą przyczyną zakażeń obejmujących górne i dolne drogi oddechowe u pacjentów w różnym wieku. W obrębie górnych dróg oddechowych *M. pneumoniae* najczęściej wywołuje zapalenie gardła, natomiast dane odnośnie bezpośredniego udziału *M. pneumoniae* w zakażeniach zatok przynosowych i ucha środkowego są mniej przekonujące. Większość zakażeń mykoplazmatycznych ma przebieg łagodny lub umiarkowanie ciężki, ale niektóre przypadki wymagają hospitalizacji i w ich przebiegu mogą wystąpić powikłania pozapłucne, obejmujące różne narządy, jako wynik bezpośredniej inwazji lub aktywacji mechanizmów autoimmunologicznych. Objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z mykoplazmatycznym zakażeniem układu oddechowego są przede wszystkim wynikiem przylegania drobnoustroju do nabłonka dróg oddechowych gospodarza, co skutkuje produkcją substancji powodujących miejscowe uszkodzenie nabłonka i stymulujących uwalnianie mediatorów zapalenia przez komórki gospodarza. Metody serologiczne, które pozwalają na ocenę odpowiedzi immunologicznej gospodarza, są

często stosowane w diagnostyce zakażeń mykoplazmatycznych, jednak mają one istotne ograniczenia. Metoda PCR jest szybka i czuła, ale jednocześnie droga i mało dostępna. Zakażenia mykoplazmatyczne mogą być leczone makrolidami, tetracyklinami i fluorochinolonami. Doniesienia o oporności *M. pneumoniae* na makrolidy są niepokojące i mogą wpłynąć na zmianę zaleceń co do stosowania tych leków jako terapii pierwszego rzutu w zakażeniach mykoplazmatycznych.

Nie zgłoszono żadnych potencjalnych konfliktów interesów odnoszących się do tego artykułu.

Piśmiennictwo:

1. Waites KB, Talkington DF: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.
2. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP: New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol* 2008;3:635-648. This article provides an up-to-date review of how *M. pneumoniae* produces disease.
3. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB: Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008;32:956-973.
4. Dallo SF, Baseman JB: Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. *MicrobPathogen* 2000;29(5):301-309.
5. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M: Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109-114.
6. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al.: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-477.
7. Layani-Milon MP, Gras I, Valette M, et al.: Incidence of upper respiratory tract *Mycoplasma pneumoniae* infections among outpatients in Rhone-Alpes, France, during five successive winter periods. *J Clin Microbiol* 1999;37:1721-1726.
8. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al.: Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-1718.
9. Foy HM: Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 1):S37-S46.
10. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al.: Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-542.
11. Lieberman D, Korsosky I, Ben-Yaakov M, et al.: A comparative study of the etiology of adult upper and lower respiratory tract infections in the community. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002;42:21-28.
12. Esposito S, Cavagna R, Bosis S, et al.: Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:607-610.
13. Esposito S, Blasi F, Bosis S, et al.: Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 7):645-651.
14. Esposito S, Bosis S, Begliatti E, et al.: Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43:206-209.
15. Schallock PC, Dinulos JG: *Mycoplasma pneumoniae*-induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions: fact or fiction? *J Amer Acad Dermatol* 2005;52:312-315.
16. Sendi P, Graber P, Lepere F, et al.: *Mycoplasma pneumoniae* infection complicated by severe mucocutaneous lesions. *Lancet Infect Dis* 2008;8:268.
17. Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, et al.: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics* 2007;119:e1002-e1005.
18. Abele-Horn M, Emmerling P, Mann JF: Lemierre's syndrome with spondylitis and pulmonary and gluteal abscesses associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:263-266.

ciąg dalszy na str. 100



Komentarz:

dr n. med. Tadeusz M. Zielonka
Katedra i Zakład Medycyny
Rodzinnej Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Artykuł Waitesa i Atkinsona przedstawia słabo jeszcze poznany problem zakażeń górnych dróg oddechowych spowodowanych przez *Mycoplasma pneumoniae*. Warto zwrócić uwagę na pewne różnice epidemiologiczne, diagnostyczne i terapeutyczne dotyczące zakażeń mykoplazmatycznych w Polsce.

Autorzy artykułu sugerują, że *Mycoplasma pneumoniae* odpowiada za co najmniej 40% wszystkich zapaleń płuc u dorosłych. Dane epidemiologiczne na temat etiologii zakażeń układu oddechowego są jednak bardzo zróżnicowane. Z różnych

badania wynika, że *Mycoplasma pneumoniae* jest przyczyną od 3% do 40% domowych zapaleń płuc.^{1,2,3} Trudno zgodzić się ze skrajnym stanowiskiem autorów, którzy uznają mykoplazmy za najczęstszy czynnik sprawczy domowych zapaleń płuc. W Europie przeważa pogląd, że najczęstszą i zarazem najgroźniejszą przyczyną domowych zapaleń płuc jest *Streptococcus pneumoniae*. W Europejskiej Białej Księdze Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (*European Lung White Book*) podkreśla się, że bakteria ta powoduje 1/3 wszystkich zachorowań, na drugim miejscu wymienia się *Haemophilus influenzae* (11%), a następnie atypowe bakterie, takie jak *Legionella pneumoniae* (8%), *Mycoplasma pneumoniae* (7%) i *Chlamydia pneumoniae* (7%).⁴ Niestety nie mamy wiarygodnych danych określających częstość atypowych zapaleń płuc w Polsce.

W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym w Szwecji potwierdzono, że zdecydowanie najczęstszym sprawcą domowych zapaleń płuc jest *Streptococcus pneumoniae* (38%); na drugim miejscu znalazły się wirusy (29%), a następnie w kolejności *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila*.⁵ W badaniu tym udało się zidentyfikować przyczynę zakażenia aż u 67% chorych, podczas gdy na ogół było to możliwe u zaledwie 50%.

W dużym niemieckim badaniu obejmującym 4,5 tys. chorych mykoplazmatyczne domowe zapalenie płuc rozpoznano u 6,8% badanych.⁶ Wydaje się, że w naszym regionie nie można uznać mykoplazm za tak częstą przyczynę zapaleń płuc u dorosłych, jak to sugerują autorzy. Przedstawione argumenty epidemiologiczne mają istotne znaczenie terapeutyczne. Leczenie domowych zapaleń płuc jest empiryczne. Dobór leków u tych chorych opiera się na lokalnej sytuacji epidemiologicznej. Gdyby mykoplazmy rzeczywiście powodowały ponad 40% wszystkich domowych zapaleń płuc, leczenie w tych przypadkach należałoby rozpocząć od makrolidów.

W nowych polskich rekomendacjach dotyczących domowych zapaleń płuc u dorosłych podaje się, że główną przyczyną tej choroby jest *Streptococcus pneumoniae*. Lekiem pierwszego rzutu powinna być w tych przypadkach amoksycylina.⁷ U młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem choroby, u których podejrzewa się atypowe zapalenie płuc spowodowane przez *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* lub *Legionella pneumophila*, można jednak zastosować w pierwszym rzucie makrolid.

Nieco inaczej przedstawiają się dane epidemiologiczne dotyczące dzieci, w przypadku których etiologia zapaleń płuc zależy w dużej mierze od wieku pacjenta. U najmłodszych dzieci (do 4. r.ż.) chorobę powodują najczęściej wirusy, głównie grypy, paragrypy i *respiratory syncytial virus* (28-37%), a u starszych dzieci (5-15 lat) większą rolę odgrywają bakterie atypowe (4-51%).^{8,9} Najważniejszą przyczyną domowych zapaleń płuc u dzieci jest jednak, podobnie jak u dorosłych, *Streptococcus pneumoniae*. Taką etiologię rozpoznaje się u 70% dzieci hospitalizowanych z powodu tej choroby.¹⁰ Z tego względu polskie rekomendacje dotyczące zapaleń płuc u dzieci uzależniają leczenie od wieku pacjenta. U dzieci w wieku od 3. tygodnia do 3. miesiąca życia jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się cefuroksym lub amoksycylinę z klawulanianem, u dzieci od 3. miesiąca do 5. r.ż. należy stosować amoksycylinę, natomiast u dzieci między 5. a 15. r.ż. leczenie empiryczne zapaleń płuc o lekkim lub średnio ciężkim przebiegu można rozpocząć od amoksycyliny lub makrolidu.⁷

Komentarza wymaga również strategia postępowania w przypadku zapalenia gardła. Bakterie są rzadką przyczyną zapalenia gardła, zaledwie u 5-10% dorosłych i u 15-30% dzieci.¹¹ W zdecydowanej większości przypadków chorobę powodują wirusy, najczęściej rinowirusy, koronawirusy, adenowirusy, wirus Epsteina-Barr, Coxsackie, *Herpes simplex*, wirus grypy i paragrypy.¹² Bardzo istotne jest rozróżnienie etiologii wirusowej od bakteryjnej. Do tego celu służą skale punktowe oparte na wywiadzie i badaniu przedmiotowym, zalecane przez nowe polskie rekomendacje dotyczące zakażenia gardła i migdałków⁷, np. skala Centora/McIssaca^{13,14} lub skala Walsh.¹⁵ W Polsce najczęściej przypadków niepotrzebnego stosowania antybiotyków w zakażeniach o etiologii wirusowej obserwuje się właśnie w leczeniu

zapaleń gardła. Z tego względu obecnie zaleca się, aby przed podaniem antybiotyku każde bakteryjne zakażenie gardła potwierdzić bakteriologicznie.⁷ W przypadku *Streptococcus pyogenes* wynik badania mikrobiologicznego zwykle otrzymuje się po 24 h, co uzasadnia wstrzymanie się z antybiotykoterapią do jego uzyskania.⁷ Autorzy artykułu zbyt marginalnie potraktowali problem zapaleń gardła spowodowanych przez *Streptococcus pyogenes* (zwłaszcza β -hemolizujący grupy A). W praktyce klinicznej ten drobnoustrój jest odpowiedzialny za zdecydowaną większość przypadków bakteryjnego zapalenia gardła.¹⁶ Posiew wymazu z gardła pozostaje złotym standardem w diagnostyce paciorkowcowego zapalenia gardła. Udział innych bakterii, takich jak *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* i *Mycoplasma pneumoniae*, w wywoływaniu zapaleń gardła i migdałków jest tak niewielki, że aktualne polskie zalecenia nakazują ograniczenie posiewu wymazu z gardła jedynie do diagnostyki w kierunku *Streptococcus pyogenes*.⁷ Rutynowe rozszerzenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku innych bakterii jest, wobec ich niewielkiej roli w tych zakażeniach, stratą czasu i pieniędzy. W Polsce znaczenie *Mycoplasma pneumoniae* jako przyczyny zapaleń gardła nie wydaje się aż tak duże, jak to sugerują autorzy artykułu, dlatego diagnostyka i leczenie zapaleń gardła powinny koncentrować się na wirusach i paciorkowcu hemolizującym. Jeśli rozpoznanie bakteryjnego zapalenia gardła jest wysoce lub przynajmniej średnio prawdopodobne, należy wykonać badanie bakteriologiczne w kierunku *Streptococcus pyogenes*. Dopiero w przypadku dodatniego wyniku można zastosować antybiotyk.⁷ Lekiem z wyboru pozostaje penicylina, którą należy stosować przez 10 dni.⁷ Wciąż obserwuje się stuprocentową wrażliwość tych drobnoustrojów na penicylinę.¹⁷ W paciorkowcowym zapaleniu gardła makrolidy należy stosować jedynie u chorych uczulonych na penicylinę (I typ nadwrażliwości).⁷ W takich przypadkach wskazane jest wykonanie posiewu z określeniem lekooporności na erytromycynę.⁷

Autorzy szczegółowo opisali metody diagnostyczne służące do rozpoznawania mykoplazmatycznych zakażeń układu oddechowego. Spośród trzech dostępnych (hodowla, badania serologiczne i genetyczne) w Polsce powszechnie wykorzystuje się jedynie badania serologiczne, które z pewnością są najmniej przydatne w ustalaniu etiologii zakażenia w indywidualnych przypadkach. Charakteryzują się one najmniejszą czułością i swoistością, a wyniki można uzyskać dopiero po zakończeniu leczenia, czyli po 2-4 tygodniach od zachorowania. Metody hodowlane wymagają specjalnych podłoży i choć charakteryzują się znacznie większą czułością i swoistością niż badania serologiczne, umożliwiają ustalenie rozpoznania po 3 tygodniach. Ogranicza to w poważnym stopniu ich zastosowanie w rutynowej diagnostyce zakażeń mykoplazmatycznych.

Warto rozszerzyć zastosowanie metod genetycznych w diagnostyce zakażeń. Szczególnie pomocne jest zalecane przez autorów

omawianego artykułu wykorzystanie PCR w rzeczywistym czasie. Metoda ta jest stosowana w wielu krajach w diagnostyce zakażeń atypowych i konieczne jest jej rozpowszechnienie w Polsce.

Autorzy bardzo skrótowo omówili leczenie mykoplazmatycznych zakażeń układu oddechowego. Konsekwencją wyolbrzymienia ich znaczenia epidemiologicznego jest stosowanie w zakażeniach dróg oddechowych antybiotyków skutecznych w infekcjach atypowych, a szczególnie makrolidów i tetracyklin. Trudno zgodzić się z taką praktyką wobec sytuacji epidemiologicznej w Polsce, gdzie z powodu nadużywania antybiotyków obserwuje się niepokojąco narastającą antybiotykooporność bakterii, szczególnie niebezpieczną w przypadku *Streptococcus pneumoniae*. Tylko w latach 2006-2008 wrażliwość tych bakterii na makrolidy zmniejszyła się z 81% do 70%.⁷ Tak duży odsetek szczepów lekoopornych nakazuje ograniczenie stosowania leków z tej grupy do sytuacji, gdy jest to absolutnie niezbędne.

W Polsce obserwuje się inny typ lekooporności bakterii na makrolidy niż w Stanach Zjednoczonych. W USA oporność polega na aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki bakteryjnej, co powoduje oporność na antybiotyki 14- i 15-węglowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, przy zachowanej wrażliwości na antybiotyki 16-węglowe, jak spiromycyna, oraz na klindamycynę.¹⁸ W Polsce mechanizm ten wiąże się z modyfikacją wiązania makrolidów w rybosomie, która powoduje oporność na wszystkie makrolidy, linkozaminy i streptograminy (fenotyp oporności MLS₂).¹⁹ Z tego względu strategia postępowania w zakażeniach układu oddechowego w USA nie powinna być bezkrytycznie stosowana w kraju o odmiennej sytuacji epidemiologicznej w zakresie wrażliwości bakterii na leki pierwszego rzutu.

Warto się zastanowić, czy w omawianych mykoplazmatycznych zakażeniach górnych dróg oddechowych konieczne jest zastosowanie antybiotyków, przede wszystkim czy rzeczywście powinny być one stosowane aż tak długo (10-14 dni), jak to sugerują autorzy. Nie można uogólniać problemu – mówiąc o antybiotykoterapii, trzeba zdefiniować, o jakim zakażeniu mówimy (ostрым czy przewlekłym), jaki jest przebieg choroby (lekki czy ciężki), czy chory jest uczulony na leki i jakie jest ryzyko oporności bakterii na leki pierwszego rzutu. Jednym z najczęściej popełnianych błędów w leczeniu zakażeń jest zbyt długa antybiotykoterapia. Obecnie zaleca się skrócenie czasu leczenia przy zastosowaniu odpowiednio dużych dawek. Szczególnie niebezpieczne jest zbyt długie podawanie leków w małych dawkach, gdyż sprzyja to rozwojowi oporności bakterii i zwiększa niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych. Niepowikłane zapalenia płuc o lekkim lub średnio ciężkim przebiegu, które wywoływane są przez mykoplazmy, należy leczyć 7 dni lub 3 dni od osiągnięcia klinicznej stabilizacji.⁷ Ostre zakażenia górnych dróg oddechowych zwykle nie wymagają dłuższego leczenia. Wyjątkiem jest paciorkowcowe zapalenie gardła, które leczymy 10 dni. Zawsze należy rozważyć,

czy zakażenie górnych dróg oddechowych o lekkim przebiegu wymaga leczenia antybiotykami, nawet jeśli jest pochodzenia mykoplazmatycznego.

Słabością omawianego artykułu jest przedstawienie problemu w oderwaniu od ogólnej strategii postępowania w zakażeniach układu oddechowego, co może przyczynić się do nieuzasadnionego stosowania antybiotyków w zakażeniach niebakteryjnych lub mykoplazmatycznych o lekkim przebiegu. Szczególnie niebezpieczne jest nieuzasadnione stosowanie antybiotyków z grupy makrolidów, tetracyklin i fluorochinolonów. Może to prowadzić do narastania lekooporności, co mogłoby niekorzystnie odbić się na skuteczności tych leków w sytuacjach, gdy są one naprawdę niezbędne. W kwestii zakażeń bardzo ostrożnie i krytycznie należy podchodzić do zaleceń pochodzących z regionów o odmiennej sytuacji epidemiologicznej.

Piśmiennictwo:

1. Lim W, MacFarlane J, Boswell T, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001;56:296-301.
2. MacFarlane J, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-114.
3. Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, et al. Etiology of community acquired pneumonia in outpatients. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:446-7.
4. European Respiratory Society/European Lung Foundation. Major respiratory diseases: pneumonia. In: Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, eds. *European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Sheffield, Eur Respir Soc J, 2003; pp. 55-64.
5. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindedll A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2009 Dec 16. [Epub ahead of print].
6. von Baum H, Welte T, Marre R, et al. *Mycoplasma pneumoniae revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ)*. *BMC Infect Dis*. 2009;9:62. Published online 2009 May 13. doi: 10.1186/1471-2334-9-62.
7. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A, Zielonka TM, Albrecht P, Lukas W i wsp. Rekomendacje dotyczące postępowania w zakażeniach układu oddechowego. www.antybiotyki.edu.pl
8. Wubbel L, Munitz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
9. Heiskanen-Kostna T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serology results of a prospective population based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17: 986-989.
10. Michelow I, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristic of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
11. Carapetis J, Steer A, Mulholland E, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694.
12. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002;112(Suppl. 6A): 4S-12S.
13. Centor R, Whitherspoon J, Dalton H, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-246.
14. McIssac W, Goel V, To T, et al. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000;163:811-815.
15. Walsh B, Bookheim W, Johnson R, et al. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975;135:1493-1497.
16. Komaroff A, Pass T, Aronson M, et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med* 1986;1:1-7.
17. Hryniewicz W, Kadłubowski M, Skoczyńska A. Dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, 2006.
18. Hart A, Buck S, Morgan S, et al. A comparison of the BioStar Strep A OIA rapid antigen assay, group A S=selective Strep Agar (ssa), and Todd-Hewitt broth cultures for the detection of group A *Streptococcus* in an outpatient family practice setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:139-145.
19. Laubscher B, Melle G, Dreyfuss N, et al. Evaluation of a new immunologic test kit for rapid detection of group A streptococci, the Abbott TestPack Stre A Plus. *J Clin Microbiol* 1995;33:260-261.