

Akutní perikarditida jako orgánová manifestace akutní infekce *Chlamydia pneumoniae*

M. Rýzlová, P. Gregor

III. interní-kardiologická klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, přednosta prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC

Souhrn: Prezentujeme případ 52letého pacienta, který byl léčen na naší klinice pro velmi vzácnou akutní chlamydiovou perikarditidu (infekce *Chlamydia pneumoniae*) s velkým perikardiálním výpotkem. Klinický průběh onemocnění imponoval jako akutní systémové onemocnění. Popisujeme diferenciálně diagnostický algoritmus během hospitalizace i příslušnou podávanou terapii. Podobné případy jsou v literatuře popisovány jen velmi vzácně. V diskuzi je proveden rozbor možných orgánových manifestací při akutní i chronické infekci *Chlamydia pneumoniae*. Tato bakterie může kromě nejčastěji napadaného respiračního traktu být u člověka příčinou i vzdálených orgánových komplikací s postižením např. kloubů, plic, CNS i srdce. Lékem volby je vždy dlouhodobá antibiotická terapie (makrolidy, fluorochinolony či tetracykliny).

Klíčová slova: *Chlamydia pneumoniae* – perikarditida – orgánové manifestace

Acute pericarditis as an organic manifestation of the acute infection *Chlamydia pneumoniae*

Summary: The article presents the case of a 52-year-old patient who was treated in our clinic for very serious acute Chlamydia pericarditis (a *Chlamydia pneumoniae* infection) with a large pericardial exudate. The clinical progression was that of an acute systematic illness. The article describes the differential diagnostic algorithm used during hospitalisation and the corresponding treatments provided. Similar cases are very rarely described in the literature. The discussion includes an analysis of the possible organic manifestations of acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infections. This bacterium most frequently attacks the respiratory tract but in humans may also cause separate organic complications such as effects on joints, the lungs, the CNS and the heart. The medicine of choice is always long-term antibiotic therapy (macrolides, fluoroquinolones and tetracyclines).

Keywords: *Chlamydia pneumoniae* – pericarditis – organic manifestations

Úvod

Příčiny akutní perikarditidy bývají různorodé. Mezi nejčastěji uváděné patří akutní infekce, hlavně virová, méně často již bakteriální či mykotická. Dále to mohou být příčiny imunologické (choroby pojiva, stav po akutním infarktu myokardu), maligní tumory, endokrinopatie (např. hypothyreóza) nebo perikarditida v rámci postperikardiotomického syndromu [1].

Popis případu

Na konci listopadu roku 2006 byl na naši kliniku přeložen z okresní nemocnice 52letý pacient s anamnézou 2 týdny trvajícího protrahovaného febrilního stavu nejasné etiologie a echokardiografickým nálezem většího perikardiálního výpotku.

Anamnesticky šlo o dosud zcela zdravého muže, aktivního sportovce. V osobní anamnéze jen udával asi

2 týdny před vznikem obtíží recentně odeznělý infekt horních cest dýchacích, který byl přeléčen krátkodobě Klacidem (6 dní!) s dobrým efektem.

Pro náhle vzniklý febrilní stav a dušnost, která se rozvinula po nadměrné fyzické aktivitě (pacient absolvoval tréninkovou zátěž), byl poté hospitalizován v okresní nemocnici. Zde byla diagnostikována levostranná bronchopneumonie, nasazena kombinovaná terapie Augmentin + Gentamicin a pro nález velkého perikardiálního výpotku a stále se nelepšící klinický stav byl pacient přeložen na naši kliniku.

Klinicky u pacienta od přijetí dominoval těžký febrilní stav se schváceností, suchým kašlem a bolestí v prekordiu.

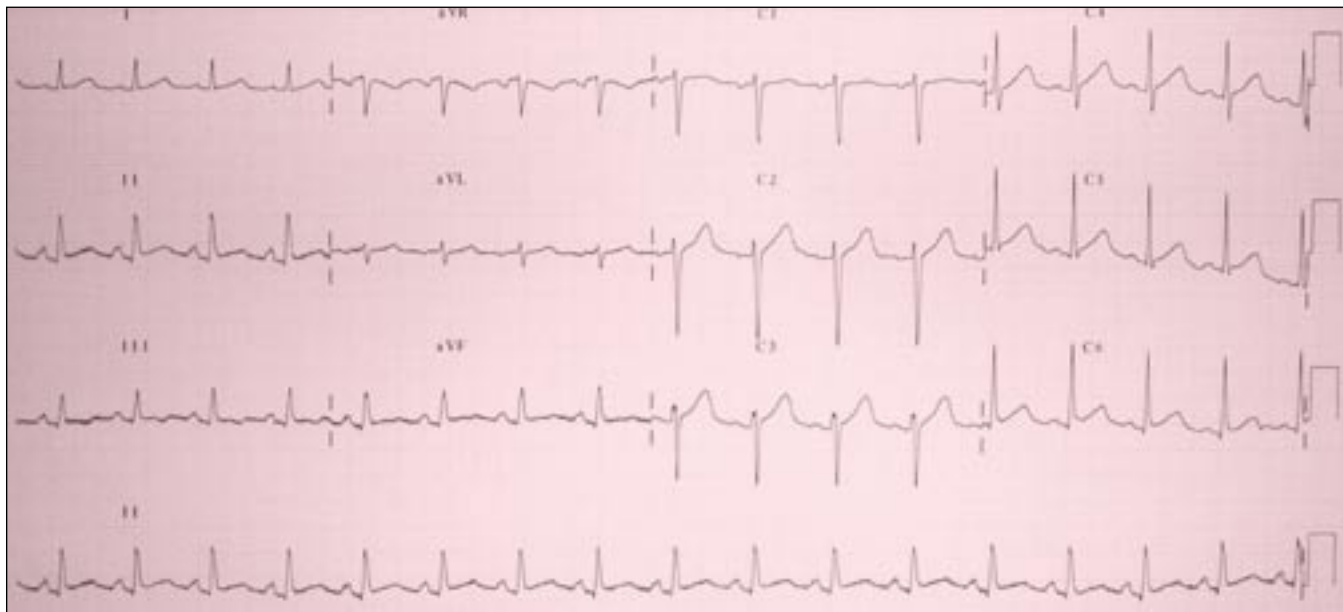
Při fyzikálním vyšetření jsme nacházeli febrilního pacienta, poslech plic bilaterálně s krepitacemi nad bazemi, vlevo s naznačeným trubicovým dýcháním,

mírnou hepatomegalií (hepar + 3 cm pod obloukem žeberním, nebolestivá).

V laboratorních výsledcích od přijetí dominovala výrazná elevace zánětlivých parametrů – CRP 302 mg/l, FW 90/110, krevní obraz byl v normě, taktéž byla přítomna mírná elevace transamináz (ALT 1,3 μ kat/l a AST 1,52 μ kat/l), kardioc specifické enzymy opakovaně negativní.

Na EKG jsme našli sinusovou tachykardii (akce 106/min), s 1 mm elevacemi úseků ST v II, III, aVF, V₂–V₆ (obr. 1).

Z provedených zobrazovacích vyšetření vstupní ECHO prokázalo velký perikardiální výpotek (separace perikardu cirkulárně před PK 13 mm, za LK až 18 mm), bez známek tamponády (obr. 2). Provedené CT hrudníku potvrdilo perikardiální a taktéž levostranný pleurální výpotek a vyloučilo případnou emboliu plicní. Na RTG plic byl levostranný infiltrát 3 × 2 cm (obr. 3).



Obr. 1. Vstupní EKG.



Obr. 2. Vstupní ECHO.

Ultrazvukové vyšetření břicha s normálním nálezem vyjma mírné splenomegalie (120 × 40 mm).

Pacientovi byla zprvu ponechána kombinovaná ATB terapie (Amoksiklav + Gentamicin), která však neměla zjevný klinický efekt, proto byly ATB dále změněny na Augmentin + Ciphin.

Opakovaně prováděné kultivace biologického materiálu (výtěry nosu, krk, pleurální výpotek, hemokultury, moč) byly negativní. Byla odeslána též širší sérologie (herpes viry, EBV, CMV, chlamydie, mykoplasma, toxokara, borrelie, toxoplazma, leptospiry, širší panel autoprotilátek).

V rámci diferenciální diagnostiky byla vyloučena hematologická malignita – provedením sternální punkce, celotělového PET vyšetření, leukoscanu a CT břicha. Předpokládala se spíše autoimunitní systémová choroba, kterou podporovaly nálezy hepatosplenomegalie,

pozitivita autoprotilátek (pozitivní titr ANA 1 : 160, AntiJo-1, antikardiolipinové protilátky IgG i IgM), mírná mikroalbuminurie, pozitivní Coombsův test s přítomností tepelných autoprotilátek v krvi svědčící pro počínající autoimunitní hemolytickou anémii.

Proto byla dále ATB terapie ukončena a byla nasazena kortikoterapie (v denní dávce 60 mg Prednisonu).

Klinicky u pacienta došlo postupně k poklesu teplot, ale nadále přetrvávaly subfebrilie, laboratorně poklesly zánětlivé parametry (CRP 52 mg/l), na RTG plic vymizel levostranný plicní infiltrát, ECHO vyšetření však prokázalo progresi perikardiálního výpotku (separace perikardu za LK 26 mm/PK 11 mm).

Poté byla zjištěna sérologická pozitivita akutní chlamydiové infekce (pozitivní IgG i IgA metodou mikroimuno-fluorescence jak rodově, tak druhově specifické protilátky *Chlamydia pneumoniae*, Národní referenční laboratoř pro Chlamydie, SZÚ, Praha). Pacientovi byla nasazena terapie makrolidy (Klacid SR 500 mg po 12 hod) po dobu 6 týdnů, s postupným pomalým vysazením kortikoterapie za pečlivé monitorace hladin hemoglobinu.

Klinicky byl pacient nadále již afebrilní, došlo k postupné restituci perikar-

diálního výpotku ad integrum (během asi 6 týdnů – obr. 4), laboratorně po terapii Klacidem jsme taktéž prokázali vymizení tepelných autoprotilátek z krve a Coombsův test nadále zůstal negativní, stejně tak i titry autoprotilátek (ANA, antiJo-1).

Kontrolní sérologie za 3 týdny potvrdila recentně proběhlou aktivní infekci *Chlamydia pneumoniae* (došlo k typické sérokonverzi protilátek – nárůstu titru druhově specifických protilátek a zároveň poklesu v titru rodově specifických protilátek).

Pacient byl i nadále v ambulantním sledování naší kliniky a po 4 týdnech od vysazení ATB terapie u něj došlo v březnu roku 2007 pravděpodobně k relapsu onemocnění (klinicky opět tlak za sternem, dle ECHO vyšetření nově malý perikardiální výpotek s 3 mm separací). Po nasazení kombinované ATB terapie (Klacid, Entizol) tyto nálezy rychle regredovaly. Nyní je již 9 měsíců zcela bez obtíží.

Závěr popisu případu

Popisujeme zde případ velmi vzácné akutní chlamydiové perikarditidy s velkým perikardiálním výpotkem, který se zprvu klinicky manifestoval jako akutní systémové onemocnění. Podobné případy jsou v literatuře popisovány jen

velmi vzácně [2,3]. Na tuto etiologii je vhodné pomýšlet, pokud dojde k rozvoji perikarditidy u pacienta s akutní bronchopneumonií a negativními kulturačními nálezy.

Diskuze

Akutní infekce *Chlamydia pneumoniae* (CHP) může mít protražovaný průběh. Po akutním primoinfektu, který většinou napadá respirační trakt a projeví se jako akutní bronchitida či pneumonie, se může manifestovat i formou perzistujících orgánových onemocnění.

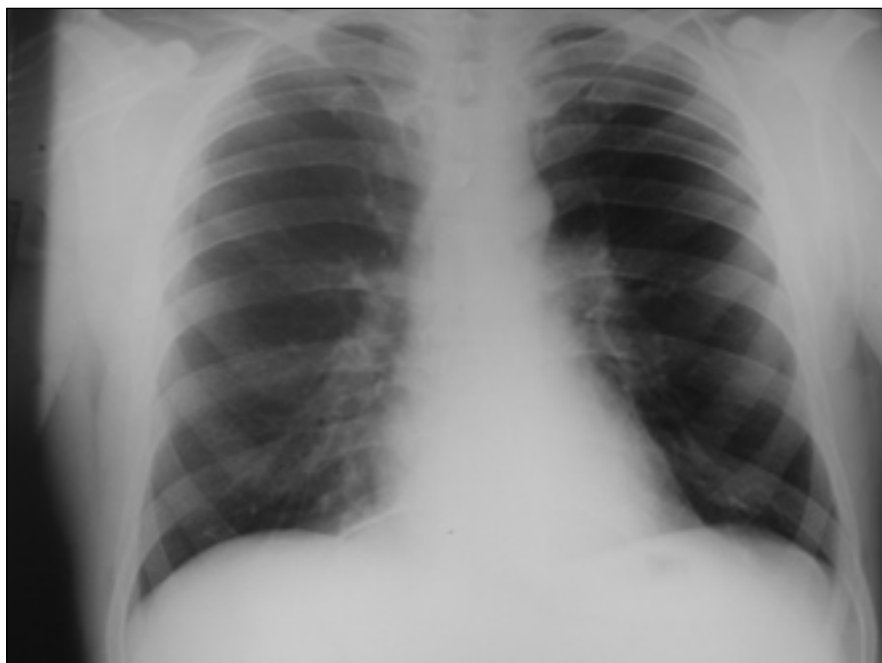
CHP může být příčinou parainfekčně navozené reaktivní artritidy [4,5], kdy přítomnost DNA CHP byla v postižených kloubech prokázána ve vzorcích synoviální tkáně metodou PCR až u 12,7% pacientů s různými typy artritid [4,6]. Takto spuštěný kloubní zánět je však vzácný (dle různých zdrojů od 2,2 do 10% všech reaktivních artritid) [5,7,8]. Nutno dodat, že při kloubní infekci se etiologicky mnohem častěji uplatňuje jiný druh chlamydie, a to *Chlamydia trachomatis* [6,9], zvláště u osob po prodělané infekci urogenitálního traktu.

Prodělaná infekce CHP bývá spojována i s chronickým postižením plic. Několik prací prokázalo spojitost mezi pozitivní sérologií CHP a vyšší incidencí akutních exacerbací CHOPN či astma bronchiale [10–13]. U pacientů s akutní exacerbací astmatu byla prokázána jak prevalence protilátek (IgG, IgA) proti CHP, tak hladina titrů protilátek (IgG i IgA) signifikantně vyšší než u kontrolního vzorku osob [14]. Allegra et al prokázali u pacientů s akutní exacerbací astmatu až v 8% známky aktivní infekce CHP [15]. Podobné nálezy potvrdil i Zaitsu u dětí, kdy prodělaná infekce CHP u kojenců byla spojena s vyšším rizikem rozvoje astma bronchiale v budoucnosti [16]. Spojitost mezi vznikem plicního karcinomu a prodělanou infekcí CP nebyla metaanalýzou dosavadních studií jednoznačně prokázána [17].

Postižení centrálního nervového systému při akutní infekci CHP je vzácné. V literatuře jsou popisovány ojedinělé pří-



Obr. 3. RTG srdce a plic před terapií.



Obr. 4. RTG srdce a plic po terapii.

pady manifestace akutní meningoencefalitidy [18,19], syndromu Guillain-Barré či cerebelární ataxie [20].

Diskutována je i možná spoluúčast chronické infekce CHP při vzniku roztroušené sklerózy, kdy jsou výsledky provedených studií rozdílné. Zatímco některé práce prokázaly jednoznačně vyšší přítomnost DNA CHP v mozkomíšním moku metodou PCR u pacientů s touto chorobou [21,22], jiné tuto

skutečnost nepotvrdily [23], a tak se dnes souvislost chronické infekce CHP a vývoje roztroušené sklerózy stále diskutuje [24,25].

Akutní infekce CHP může postihnout vzácně i srdce. Popisovány jsou případy akutní chlamydiové endokarditidy [26], myo- a perimyokarditidy [27,28], které často probíhají velmi těžce až fulminantně, i akutní perikarditidy [2,3].

Tab. 1. Základní schéma dávkování a limitace příslušné antibiotické terapie.

ATB	Obvyklá dávka u dospělého	Limitace užití
azithromycin	500 mg 1krát denně, jen 3 dávky	–
erythromycin	500 mg 4krát denně	GIT intolerance interakce nízká compliance
roxithromycin	150–300 mg 2krát denně	interakce
spiramycin	3 mil. jednotek 2krát denně	potenc. teratogen
klarithromycin	500 mg 2krát denně	KI v graviditě
ofloxacin	200 mg 2krát denně	KI u dětí
ciprofloxacin	500 mg 2krát denně	neurotoxita
levofloxacin	500 mg 2krát denně	interakce
doxycyklin	100 mg 2krát denně	KI v graviditě KI u dětí gastrotoxita hepatotoxita fototoxita

Účast protrahované infekce CHP byla v kardiologii řadu let spojována s možnou akcelerací koronární aterosklerózy. Tuto souvislost podporoval jak přímý nález chlamydií v aterosklerotických plátech koronárních tepen [29], tak několik studií poukazujících na možnou korelaci mezi pozitivní sérologií CHP a vyšším rizikem vzniku ICHS [30–33]. Poslední velké studie však neprokázaly ani vyšší incidenci ICHS [34], ani vyšší mortalitu na ICHS u pacientů se sérologickými známkami prodělané infekce CHP [35–37].

Také dlouhodobá ATB terapie u pacientů s akutní i chronickou formou ICHS nepřináší jasný benefit této terapie u žádné z forem ICHS [38–40].

Infekce CHP není vzácná a může být u člověka příčinou mnoha onemocnění. Proto je nutné na ni v rámci diferenciální diagnostiky pomyslet, včas ji diagnostikovat (v našich podmínkách nejčastěji sérologicky) a dostatečně dlouho léčit příslušnou antibiotickou (ATB) terapií. Lékem volby jsou dnes hlavně makrolidová ATB (zejména azithromycin), ale je možno použít i tetracykliny a fluorované chinolony vyšší generace. Základní schéma dávkování a limitace příslušné ATB terapie uvádí tab. 1.

Makrolidová ATB vykazují v léčbě chlamydiových infekcí nejvyšší účinnost, a to z mnoha příčin. Jednak tím, že dosahují vysokých především tkáňových a buněčných koncentrací, které jsou pro eradikaci chlamydií zásadní (nejvyšší tkáňovou koncentraci dosahuje azithromycin), dále mají poměrně malé množství nežádoucích účinků (dominuje nesnášenlivost gastrointestinálního traktu) a jejich použití je spojené s vysokou compliance pacienta (zvláště u azithromycinu při užívání 1krát denně). Vykazují také některé imunomodulační schopnosti – snižují produkci interleukinu-1- β a tumor necrosis faktoru (TNF), zlepšují chemotaxi neutrofilů, mají protektivní účinek na řasinky respiračního epitelu. Limitací použití většiny makrolidů (vyjma azithromycinu) je však interakce na cytochromu P 450, což znemožňuje jejich podání současně s léky, jako jsou např. astemizol, warfarin, theofylin či digoxin.

Délka podávání ATB závisí na délce trvání infekce. U akutních infekcí CHP (v převážné většině se jedná o respirační infekty) je doporučená délka podávání minimálně 10–14 dní. V případě chronického postižení (ať již respiračního traktu či systémových kompli-

kací) se doporučená délka podávání prodlužuje až na několik týdnů (minimálně 6–8 týdnů) [41].

Literatura

1. Gibbs ChR, Watson RD, Singh SP et al. Management of Pericardial Effusion by Drainage: Survey of 10 Years' Experience in a City Centre General Hospital Serving a Multiracial Population. *Postgrad Med J* 2000; 76: 809–813.
2. Tanenbaum T, Heusch A, Henrich B et al. Acute hemorrhagic pericarditis in a child with pneumonia due to *Chlamydo-phila pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 520–522.
3. Zver S, Kozelj M, Cernelc P. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia with acute hemorrhagic pericarditis in patient with acute leukemia. *Haematologica* 1997; 82: 254.
4. Villareal Ch, Whittum-Hudson J, Hudson A. Persistent chlamydiae and chronic arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 5–9.
5. Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. *Chlamydia pneumoniae* as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 411–414.
6. Schumacher HR, Gérard HC, Arayssi TK et al. Lower prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA compared with *Chlamydia trachomatis* DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1889–1893.
7. Melby KK, Kvien KT, Glennas A et al. *Chlamydia pneumoniae* as a trigger of reactive arthritis. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 327–328.
8. Braun J, Laitko S, Treharne J et al. *Chlamydia pneumoniae* – a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 100–105.
9. Fendler C, Laitko S, Sorensen H et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 337–343.
10. Laurila AL, Von Hertzen L, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and chronic lung diseases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997; 104: 34–36.
11. Hahn DL, Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. *J Fam Pract* 1994; 38: 589–595.
12. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (Strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225–230.
13. Brandén E, Koyi H, Gnarp J et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection is a risk factor for the development of COPD. *Respir Med* 2005; 99: 20–26.

14. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M et al. *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 405–409.
15. Allegra L, Blasi F, Centanni S et al. Acute exacerbations of asthma in adults: Role of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 2165–2168.
16. Zaitis M. The development of asthma in wheezing infants with *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Asthma* 2007; 44: 565–568.
17. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. *Chlamydia pneumoniae* and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 773–778.
18. Guglielminotti J, Lellouche N, Maury E et al. Severe meningoencephalitis: an unusual manifestation of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 209–210.
19. Anton E, Otegui A, Alonso A. Meningoencephalitis and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Eur J Neurol* 2000; 7: 586.
20. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Neurological complications of chlamydial infection: Case report and review. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 847–851.
21. Sriram S, Stratton Ch, Yao S et al. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 6–14.
22. Stratton CW, Wheldon DB. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving *Chlamydia pneumoniae*. *Trends Microbiol* 2006; 14: 474–479.
23. Hammerschlag MR, Zheng K, Fengmin L et al. Is *Chlamydia pneumoniae* present in brain lesions of patients with multiple sclerosis? *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4274–4276.
24. Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A. *Chlamydia pneumoniae* infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2006; 12: 397–411.
25. Hammerschlag MR, Gaydos CHA. Infectious causes of multiple sclerosis. *C pneumoniae* and MS: fact or fiction. *Lancet Neurol* 2006; 5: 892–893.
26. Gdoura R, Pereyre S, Frikha I et al. Culture-negative endocarditis due to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 718–720.
27. Gnarp H, Gnarp J, Gastrin B et al. *Chlamydia pneumoniae* and myocarditis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997; 104: 50–52.
28. Walder G, Gritsch W, Wiedermann ChJ et al. Co-infection with two *Chlamydia* species in a case of fulminant myocarditis. *Crit Care Med* 2007; 35: 623–626.
29. Robinson-Taylor D, Thomas BJ. *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic tissue. *J Inf Dis* 2000; 181 (Suppl 3): 437–440.
30. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 288: 2724–2731.
31. Siscovick DS, Schwartz SM, Corey L et al. *Chlamydia pneumoniae*, herpes simplex virus type 1, and Cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults. *Circulation* 2000; 102: 2335–2340.
32. Strachan DP, Carrington D, Mendall M et al. Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the caerphilly prospective heart disease study. *BMJ* 1999; 318: 1035–1040.
33. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palo-suo T et al. Infections, inflammation and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 252–257.
34. Danesh J, Whincup P, Walker M et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 208–213.
35. Wald NJ, Law MR, Morris JK et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. *BMJ* 2000; 321: 204–207.
36. Haim M, Tanne D, Battler A et al. *Chlamydia pneumoniae* and future risk in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 93: 25–30.
37. Westerhout CM, Gnarp J, Chang WC et al. No prognostic significance of chronic infection with *Chlamydia pneumoniae* in acute coronary syndromes: insights from the Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries IV Acute Coronary Syndromes trial. *Am Heart J* 2007; 154: 306–312.
38. Cannon CHP, Braunwald E, Carolyn H et al. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1646–1654.
39. Danesh J. Antibiotics in the prevention of heart attacks. *The Lancet* 2005; 365: 365–368.
40. Kuppawamy VC, Gupta S. Antibiotic therapy for coronary heart disease: The myth and reality. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 2006; 10: E2.
41. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. *Chlamydiae infekce*. Praha: Triton 2001, 73–106.

MUDr. Michaela Rýzlová

www.fnkv.cz

e-mail: Michaela.Ryzlova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 4. 3. 2008

Přijato po recenzi: 27. 4. 2008

www.kardiologickeforum.cz