

# Λοιμώξεις από Ureaplasma και Mycoplasma

ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ ΦΛΩΡΑΤΟΣ

Χειρουργός Ουρόλογος, Αθήνα

**Α**πό τα 16 στελέχη που έχουν απομονωθεί στον άνθρωπο, κλινική σημασία έχουν 3 οργανισμοί. Το *Mycoplasma pneumoniae* είναι γνωστό παθογόνο που σπάνια απομονώνεται από υγιή άτομα. Το *Mycoplasma hominis* και το *Ureaplasma* γενικά θεωρούνται ευκαιριακά παθογόνα, προκαλώντας διεισδυτικές λοιμώξεις σε ευαίσθητους πληθυσμούς. Τα 2 στελέχη *Ureaplasma biovars* (*Ureaplasma urealyticum* και *Ureaplasma parvum*) είναι διαφορετικά, αλλά ο διαχωρισμός τους είναι δυνατός μόνο με τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), επομένως αυτά μελετώνται μαζί ως στελέχη *Ureaplasma*.

Οι ορολογικές μελέτες και η PCR έχουν αυξήσει τις υπάρχουσες γνώσεις για διάφορα άλλα αργά αναπτυσσόμενα στελέχη *Mycoplasma*, όπως το *M. genitalium*, το *M. fermentans*, το *M. rium* και το *M. penetrans*, καθώς και τον πιθανό τους ρόλο σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο. Λόγω της ιδιόμορφης φύσης τους και της έλλειψης αξιόπιστων τρόπων για την καλλιέργειά τους σε τεχνητά μέσα, η ανίχνευση αυτών των στελεχών μυκοπλάσματος στηρίζεται κυρίως σε μοριακές τεχνικές. Είναι σχετικά περιορισμένες οι γνώσεις μας για τη σημασία τους ως ανθρώπινα παθογόνα, με εξαίρεση το *M. genitalium*, έναν οργανισμό που έχει ερευνηθεί αρκετά σε διάφορες μελέτες τα τελευταία χρόνια. Αυτή η έρευνα και τα δεδομένα που έχουν προκύψει είναι δυνατά λόγω των τεχνικών PCR οι οποίες μπορούν να ανιχνεύσουν την παρουσία αυτών των οργανισμών.

## Παθοφυσιολογία

Παρότι το *M. hominis* και τα στελέχη *Ureaplasma* εντοπίζονται συχνά στις κατώτερες ουρογεννητικές οδούς σε υγιείς ενήλικες, μπορούν επίσης να προκαλέσουν εντοπισμένες νόσους του ουρογεννητικού. Σε κάποιες περιπτώσεις

Τα στελέχη μυκοπλάσματος αποτελούν τους μικρότερους ανεξάρτητους ζωντανούς οργανισμούς και είναι μοναδικά μεταξύ των διαφόρων προκαρυωτικών γιατί στερούνται κυτταρικού τοιχώματος.

Αυτό το χαρακτηριστικό είναι υπεύθυνο για τη βιολογική τους συμπεριφορά, που περιλαμβάνει την απουσία αντίδρασης στη χρώση Gram και τη μη ανταπόκριση σε πολλά συνηθισμένα αντιβιοτικά, όπως οι β-λακτάμες. Τα μυκοπλάσματα συνήθως εντοπίζονται εξωκυττάρια στο αναπνευστικό και στο γεννητικό σύστημα και σπάνια διαπερνούν τον υποβλεννογόνο, εκτός από περιπτώσεις ανοσοκαταστολής ή επεμβατικών τεχνικών, οπότε μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να μολύνουν διάφορα όργανα και ιστούς.

μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις σε εξωγεννητικές θέσεις (*M. genitalium*). Πρόσφατες μελέτες με τεχνικές PCR έχουν επεκτείνει τη γνώση σχετικά με τις θέσεις εντόπισης του μυκοπλάσματος στο ανθρώπινο σώμα. Η παρουσία του *M. fermentans* έχει πιστοποιηθεί στο φάρυγγα παιδιών με πνευμονία και στο αρθρικό υγρό ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το *M. genitalium* έχει βρεθεί στις κατώτερες ουρογεννητικές οδούς ανδρών με ουρηθρίτιδα ή γυναικών με τραχηλίτιδα και φλεγμονώδη νόσο της πυέλου. Το *M. penetrans* έχει βρεθεί στα ούρα παιδιών και ομοφυλόφιλων ανδρών μολυσμένων με HIV, αλλά δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης.

Στον άνθρωπο τα στελέχη *Mycoplasma* και *Ureaplasma* μπορούν να μεταδοθούν με άμεση επαφή μεταξύ των ξενιστών (π.χ. αφροδίσια), κάθετα από τη μητέρα στο παιδί (είτε κατά τον τοκετό είτε ενδομήτρια) και με απόκτηση μέσα στο νοσοκομείο μέσω μεταμοσχευμένων ιστών.

Τα στελέχη *Ureaplasma* και το *M. genitalium* αποτελούν αίτια μη χλαμυδιακής, μη γονοκοκκικής ουρηθρίτιδας σε άνδρες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδηλώνουν ότι το *M. hominis* προκαλεί ουρηθρικό σύνδρομο στη γυναίκα, όμως στελέχη *Ureaplasma* μπορεί να ενοχοποιηθούν. Στελέχη

*Ureaplasma* έχουν απομονωθεί από αναρρόφηση επιδιδυμίτιδας σε ασθενή με οξεία ορχοεπιδιδυμίτιδα και μπορεί να αποτελούν σπάνιο αίτιο της νόσου. Το *M. hominis* έχει απομονωθεί από το ανώτερο ουροποιητικό ασθενών με συμπτώματα οξείας πυελονεφρίτιδας, αποτελώντας περίπου το 5% των περιπτώσεων.

Τα στελέχη *Mycoplasma* δεν προκαλούν κολπίτιδες, αλλά μπορεί να πολλαπλασιάζονται σε ασθενείς με βακτηριακή κολπίτιδα και να συμμετέχουν στα συμπτώματα. Το *M. hominis* έχει απομονωθεί από το ενδομήτριο και τις σάλπιγγες σε περίπου 10% των γυναικών με σαλπινγίτιδα. Το *M. genitalium* μπορεί να συμμετάσχει σε φλεγμονώδη νόσο της πυέλου και σε τραχηλίτιδα, αλλά παραμένει θεωρητικό εάν η λοίμωξη με *Ureaplasma* μπορεί να προκαλέσει στειρότητα. Τα στελέχη του *Ureaplasma* μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή του πλακούντα και να εισβάλουν πρώιμα στον αμνιακό σάκκο, προκαλώντας επιμένουσα λοίμωξη και αρνητική εξέλιξη της κύησης ή/και πρόωρη γέννηση. Το *M. hominis* έχει απομονωθεί από το αίμα σε περίπου 10% των γυναικών με επιλόχειο πυρετό, αλλά όχι από άπυρετες γυναίκες που είχαν αποβολές ή από υγιείς γυναίκες που ήταν έγκυες. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει και με στελέχη *Ureaplasma*.

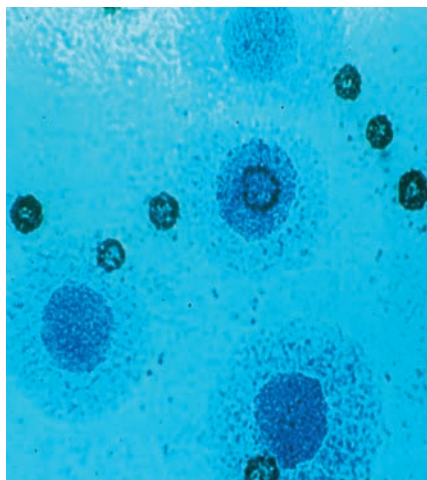
Ο αποικισμός των βρεφών με γεννητικά στελέχη μυκοπλάσματος μπορεί να προκληθεί με ανιούσα πορεία των μικροοργανισμών από την κατώτερη γεννητική οδό της μητέρας κατά τον τοκετό ή με απευθείας προσβολή του βρέφους στη μήτρα. Έχουν παρατηρηθεί συγγενής πνευμονία, βακτηριαιμία, μηνιγγίτιδα και θάνατος σε βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης λόγω φλεγμονής του κατώτερου αναπνευστικού από *Ureaplasma* ή *Mycoplasma*. Σε πολλές μεγάλες μελέτες, η χρόνια πνευμονική νόσος της προωρότητας ή η βρογχοπνευμονική δυσπλασία συνοδεύονται από παρουσία στελεχών *Ureaplasma* στο κατώτερο αναπνευστικό, προφανώς λόγω χαμηλού βαθμού φλεγμονής των αεραγωγών που προκαλεί παρατεταμένη ανάγκη για συμπληρωματικό οξυγόνο, μαζί με το πιεστικό τραύμα του μηχανικού αερισμού και οξειδωτική βλάβη λόγω της χορήγησης οξυγόνου.

Τόσο το *M. hominis* όσο και τα στελέχη *Ureaplasma* έχουν απομονωθεί στο μητρικό αίμα, στο αίμα του ομφάλιου λώρου και στο νεογνικό αίμα. Αυτοί οι οργανισμοί μπορούν να εισβάλουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό προκαλώντας πλειοκύτωση. Ενώ το *M. fermentans* έχει ανιχνευθεί σε καθαρή καλλιέργεια από τον πλακούντα και το αμνιακό υγρό επί παρουσίας φλεγμονής, δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν την παρουσία και τη σημασία του σε νεογνίδια.

Τόσο τα στελέχη του *Mycoplasma* και του *Ureaplasma* μπορεί να προκαλέσουν διηθητική νόσο στις αρθρώσεις και στο αναπνευστικό με βακτηριαιμική διασπορά, ειδικά σε άτομα με ανεπάρκεια αντισωμάτων. Τα στελέχη *Ureaplasma* αποτελούν τη συχνότερη αιτία μη βακτηριακής λοιμώδους αρθρίτιδας σε άτομα με υπογαμμασφαιριναιμία. Βακτηριαιμία από *M. hominis* έχει διαπιστωθεί μετά από μεταμόσχευση νεφρού, τραύμα και χειρισμούς στο ουροποιογεννητικό σύστημα. Αυτός ο οργανισμός έχει βρεθεί επίσης σε λοιμώξεις χειρουργικών τραυμάτων, σε υγρά από περικαρδιακές συλλογές, σε προσθετικές βαλβίδες προσβεβλημένες από ενδοκαρδίτιδα και σε υποδόρια

αποστήματα. Και οι δύο οργανισμοί μπορεί να προκαλέσουν οστεομυελίτιδα. Το *M. fermentans*, το *M. hominis* και τα στελέχη *Ureaplasma* μπορεί να ανιχνευθούν σε καλλιέργειες ή PCR στο αρθρικό υγρό ατόμων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, χωρίς να είναι γνωστή η ακριβής συμμετοχή τους στη νόσο.

Η σημασία των *M. fermentans*, *M. penetrans*, *M. pium* και άλλων μυκοπλασματικών λοιμώξεων σε άτομα προσβεβλημένα από HIV έχει συζητηθεί πολύ και είναι αμφιλεγόμενο θέμα. Το *M. fermentans* έχει ανιχνευθεί επίσης σε ενήλικες με οξεία νόσο παρόμοια της γρίπης και στα βρογχοκυψελιδικά υγρά αναρρόφησης ασθενών με AIDS και πνευμονία. Προφανώς, η λοίμωξη του αναπνευστικού με *M. fermentans* δεν είναι αναγκαστικά συνδεδεμένη με ανοσοανεπάρκεια, αλλά μπορεί να συμπεριφερθεί ως ευκαιριακό αναπνευστικό παθογόνο.



### Επιπολασμός

Στις ΗΠΑ: Στελέχη *Ureaplasma* έχουν απομονωθεί από κολποτραχηλικά επιχρίσματα σε 40-80% ασυμπτωματικών και σεξουαλικά ενεργών γυναικών, ενώ το *M. hominis* έχει απομονωθεί σε 21-53% αυτών. Αυτές οι συχνότητες είναι κάπως μικρότερες στους άνδρες. Μόνο μια υποομάδα ενηλίκων που είχαν αποικισθεί από αυτούς τους οργανισμούς στο κατώτερο ουρογεννητικό σύστημα

ανέπτυξαν συμπτωματική νόσο. Η μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη. Τα στελέχη *Ureaplasma* συμμετέχουν σε 20-30% των περιπτώσεων. Το *M. genitalium* συμμετέχει σε επιπλέον 10-20% των περιστατικών που δεν οφείλονται σε χλαμύδια. Περισσότερο από 20% των νεογνών που γεννιούνται ζωντανά μπορεί να αποικισθούν με *Ureaplasma* και τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι πιο πιθανό να μεταφέρουν αυτούς τους οργανισμούς. Ο αποικισμός ελαττώνεται μετά την ηλικία των 3 μηνών. Λιγότερα από 5% των παιδιών και 10% των ενηλίκων που είναι σεξουαλικά ενεργοί είναι αποικισμένοι με γεννητικούς μυκοπλασματικούς μικροοργανισμούς.

Η ανοσοανεπάρκεια (π.χ. από ανεπάρκεια αντισωμάτων ή από προωρότητα) αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης γενικευμένης νόσου. Αρκετά λιγότερα είναι γνωστά για την επιδημιολογία στελεχών όπως το *M. genitalium* και το *M. fermentans*. Τέλος, οργανισμοί όπως το *M. pium* και το *M. penetrans* έχουν απομονωθεί κυρίως σε άτομα με HIV λοίμωξη.

Διεθνώς: Παρότι περιορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη γεωγραφική κατανομή των λοιμώξεων του γεννητικού από μυκόπλασμα, το γεγονός ότι αυτά είναι παρόντα σε βλεννογονικές επιφάνειες σε τόσο πολλά υγιή άτομα και ότι μπορούν να μεταδοθούν αφροδίσια υποδηλώνει ότι η διακύμανση στον επιπολασμό αυτών των οργανισμών σε ενήλικες σχετίζεται πιθανότερα με συμπεριφερειακές μεταβλητές όπως ο αριθμός των σεξουαλικών συντρόφων και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, παρά οι γεωγραφικές και κλιματολογικές διαφορές.

### Θνητότητα - Νοσηρότητα

Η εκτίμηση της θνητότητας και νοσηρότητας νόσων που προκαλούνται από γεννητικές μυκοπλασματικές λοιμώξεις είναι δύσκολη, γιατί οι λοιμώξεις αυτές έχουν διερευνηθεί συστηματικά με λίγες μελέτες και μερικές καταστάσεις με τις οποίες συνδέονται μπορεί να είναι πολυμικροβιακές (π.χ. φλεγμονώδης νόσος πυέλου, ουρηθρίτιδα). Η δυσχέρεια ▶

στην ανίχνευση των πιο δύσκολων στελεχών, όπως το *M. genitalium* και το *M. fermentans*, επιπλέκει περαιτέρω αυτές τις εκτιμήσεις.

Σε ενήλικες με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα οι λοιμώξεις από γεννητικούς μυκοπλασματικούς οργανισμούς είναι συνήθως εντοπισμένες και δεν προκαλούν σοβαρή νόσο, επιβεβαιώνοντας τη σχετικά χαμηλή λοιμογόνο δράση και τη διακριτή τους θέση ως ευκαιριακά λοιμογόνα.

Άτομα με ανεπάρκεια ανοσιωμάτων έχει αναφερθεί ότι αναπτύσσουν σοβαρές πνευμονικές λοιμώξεις, καταστρεπτικές αρθρίτιδες και οστεομυελίτιδα, που συνοδεύονται από υποδόρια αποστήματα και άλλες γενικευμένες λοιμώξεις διάφορων οργανικών συστημάτων.

Θάνατοι έχουν παρατηρηθεί σε νεογνά με εισβολή στελεχών *Ureaplasma* στην κυκλοφορία και μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από *M. hominis*. Όμως σε κάποιες περιπτώσεις οι οργανισμοί εξαφανίζονται αυτόματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό χωρίς κάποια θεραπεία.

Σποραδικές αναφορές περιπτώσεων πιστοποιούν τις θανατηφόρες λοιμώξεις που προκαλούνται από στελέχη *Mycoplasma* ζωικής προέλευσης, όπως το *Mycoplasma arginini* σε ανοσοκατασταλαμένους ξενιστές, αλλά αυτά είναι εξαιρετικά σπάνια.

### Φυλή

Οι διαφορές στη φορεία γεννητικών μυκοπλασματικών μικροοργανισμών και συνοδού νόσου σχετίζονται πιθανότερα με τη σεξουαλική συμπεριφορά και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση παρά με τη φυλή.

### Φύλο

Δεν έχει αναφερθεί σαφής προτίμηση όσον αφορά στο φύλο των λοιμώξεων από γεννητικά μυκοπλασματικά στελέχη, εκτός από τις διαφορές σε ουρογεννητικές νόσους ειδικές του φύλου, όπως η σαλπινγίτιδα και η ενδομητρίωση. Η συχνότητα φορείας των στελεχών γεννητικού μυκοπλάσματος στις κατώτερες ουρογεννητικές οδούς είναι κάπως μεγαλύτερη σε γυναίκες από ό,τι σε άνδρες.

Από κολποτραχηλικά επιχρίσματα ασυμπτωματικών και σεξουαλικά ενεργών γυναικών έχουν απομονωθεί στελέχη *Ureaplasma* σε 40-80% και *M. hominis* σε 21-53%. Αυτός ο επιπολασμός είναι κάπως μικρότερος στους άνδρες.

**Ο αποικισμός των βρεφών με γεννητικά στελέχη μυκοπλάσματος μπορεί να προκληθεί με ανιούσα πορεία των μικροοργανισμών από την κατώτερη γεννητική οδό της μητέρας κατά τον τοκετό ή με απευθείας προσβολή του βρέφους στη μήτρα.**

**Έχουν παρατηρηθεί συγγενής πνευμονία, βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα και θάνατος σε βρέφη με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης λόγω φλεγμονής του κατώτερου αναπνευστικού από *Ureaplasma* ή *Mycoplasma*.**

### Ηλικία

Το *M. hominis* και τα στελέχη *Ureaplasma* αποικίζουν συχνά το κατώτερο ουροποιογεννητικό σε έφηβους και ενήλικες άνδρες και γυναίκες που είναι σεξουαλικά ενεργοί. Οι οργανισμοί αυτοί μπορεί να μεταδοθούν αφροδίσια και κάθετα από τη μητέρα στο παιδί.

Τα νεογνά που αποκτούν αυτούς τους οργανισμούς συνήθως αποικίζονται στο ανώτερο και μερικές φορές στο κατώτερο αναπνευστικό, με ευκαιριακή διασπορά δια της αιματικής κυκλοφορίας, αλλά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Κλινικά σημαντικές λοιμώξεις μπορεί να συμβούν σε άτομα που είναι σεξουαλικά ενεργά και σε νεογνά, αλλά είναι σπάνιες έως ανύπαρκτες σε μεγαλύτερα παιδιά και έφηβους, που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά, με εξαίρεση εκείνα τα άτομα που πάσχουν από ανοσοανεπάρκεια.

Το *M. fermentans* έχει απομονωθεί από το φάρυγγα παιδιών με πνευμονία, όμως η συχνότητά του σε υγιή παιδιά είναι άγνωστη.

Λίγα είναι γνωστά σχετικά με την παρουσία άλλων στελεχών μυκοπλάσματος σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε ειδική συσχέτιση με νόσους.

### Ιστορικό

Το κλινικό ιστορικό ασθενών με ουρογεννητικές ή εξωγεννητικές λοιμώξεις από *Mycoplasma* ή *Ureaplasma* είναι ειδικό του συνδρόμου και όχι ειδικό του μικροοργανισμού και, όπως στην περίπτωση της λοίμωξης του αναπνευστικού από *M. pneumoniae*, δεν υπάρχουν ειδικά χαρακτηριστικά που να δηλώνουν τη μικροβιολογική αιτιολογία αυτών των καταστάσεων.

Πολλοί ιατροί δεν είναι εξοικειωμένοι με τα στελέχη *Mycoplasma* και *Ureaplasma* ως αιτιολογικούς παράγοντες λοιμώξεων.

Αυτή η έλλειψη οικειότητας περιπλέκεται περαιτέρω από την έλλειψη υποδομών για τη διάγνωση μυκοπλασματικών λοιμώξεων σε πολλά εργαστήρια.

Επομένως, η αναγνώριση αυτών των οργανισμών μπορεί να επιτευχθεί μόνο ως διάγνωση εξ αποκλεισμού, ειδικά εάν η αρχική θεραπεία με φάρμακα μη δραστικά έναντι των στελεχών *Mycoplasma* και *Ureaplasma* είναι αναποτελεσματική. Οι ακόλουθες καταστάσεις μπορεί να προκληθούν από λοίμωξη με στελέχη *Mycoplasma* και *Ureaplasma*:

- Ουρηθρίτιδα
- Πυελονεφρίτιδα
- Φλεγμονώδης νόσος πυέλου
- Ενδομητρίωση ή χοριοαμνιονίτιδα
- Λοιμώδης αρθρίτιδα
- Επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος
- Νεογνική πνευμονία
- Νεογνική μηνιγγίτιδα.

Τα στελέχη *Mycoplasma* και *Ureaplasma* συχνά παίζουν ελάχιστο ρόλο ως αίτια των προαναφερόμενων καταστάσεων, οι οποίες μπορεί να προκληθούν από πληθώρα μικροοργανισμών. Όταν είναι παρόντες σε κάποια από τις καταστάσεις αυτές, όπως η σαλπινγίτιδα, η ουρηθρίτιδα και η σπητική αρθρίτιδα, μπορεί να υπάρχουν συγχρόνως ένας ή περισσότεροι άλλοι αιτιολογικοί μικροοργανισμοί.

### Κλινική εξέταση

Προκειμένου να διενεργηθούν οι απαραίτητες διαγνωστικές δοκιμασίες και να χορηγηθεί κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή που καλύπτει αυτούς τους οργανισμούς, το πιο σημαντικό είναι να δοθεί έμφαση στην ανάγκη θεώρησής τους ως δυνητικών αιτιολογικών παραγόντων στις προαναφερόμενες καταστάσεις, παρά στην αναφορά των πολλών μη ειδικών ευρημάτων από το ιστορικό και την κλινική εξέταση που μπορεί να συνοδεύονται από λοίμωξη με *Mycoplasma* ή *Ureaplasma*.

Υπάρχει η ένδειξη λοίμωξης με *Mycoplasma* ή *Ureaplasma* όταν ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία προσβάλλονται από σπητική αρθρίτιδα, χρόνια πνευμονική λοίμωξη και οποιαδήποτε άλλη φλεγμονώδη κατάσταση που δεν ανταποκρίνεται στην αντιμικροβιακή αγωγή που δεν είναι δραστική έναντι αυτών των οργανισμών.

Η κλινική εικόνα στα νεογνά περιλαμ-

βάνει τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Τα νεογνά και ειδικά τα πρόωρα είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στη διασπορά των λοιμογόνων οργανισμών (που έχουν εισέλθει στη μήτρα ή κατά τη γέννηση) στην αιματική κυκλοφορία και τελικά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.
- Τα συμβατικά gram (-) και gram (+) βακτήρια θεωρούνται τα κύρια υπεύθυνα αίτια νεογνικής σήψης, όμως όταν απομονωθούν *Mycoplasma* και *Ureaplasma* υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι μπορεί να έχουν αιτιολογική σημασία σε νεογνική πνευμονοπάθεια, βακτηριαιμία και μηνιγγίτιδα.
- Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες νεογνικές λοιμώξεις, δεν υπάρχουν χαρακτηριστικά σημεία και συμπτώματα που να προσδιορίζουν το είδος του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Άτυπες κλινικές εκδηλώσεις, όπως αστάθεια θερμοκρασίας, διακυμάνσεις της

πίεσης του αίματος, του καρδιακού ρυθμού και της αναπνευστικής προσπάθειας, μπορεί να αποτελούν τα μόνα που να υποδηλώνουν την παρουσία μιας λοίμωξης.

- Υπάρχει σοβαρή πιθανότητα λοίμωξης από *Mycoplasma* ή *Ureaplasma* εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, ενώ το νεογνό δεν ανταποκρίνεται σε β-λακτάμες ή αμινογλυκοσίδες και εάν οι καλλιέργειες αίματος, κατώτερου αναπνευστικού και εγκεφαλονωτιαίου υγρού δεν απομονώνουν κάποιο κοινό μικροβιακό παράγοντα.
- Η παρουσία ακτινολογικών ευρημάτων πνευμονίτιδας επί απουσίας αποδεδειγμένης μικροβιακής ή ιογενούς αιτιολογίας και μονοπυρηνική ή πολυμορφοπυρηνική πλειοκυττάρωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με αρνητικό αποτέλεσμα στη χρώση Gram και στην καλλιέργεια είναι στοιχεία συμβατά με λοίμωξη από *M. hominis* ή *Ureaplasma*. ▶

## ► Αίτια

Το γένος *Ureaplasma* διαρείται σε δύο στελέχη: το *U. urealyticum* και το *U. parvum*. Για κλινικούς λόγους ο διαχωρισμός των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα δύο διαφορετικά στελέχη δεν είναι δυνατός ούτε αναγκαίος. Τόσο στην κλινική πράξη όσο και στο εργαστήριο θεωρούνται συλλήβδην στελέχη *Ureaplasma*.

Οι λοιμώξεις του ουρογεννητικού και συστηματικών θέσεων από *Ureaplasma* μπορεί να είναι παρόμοιες με λοιμώξεις που προκαλούνται από άλλα μικρόβια και μπορούν να διαγνωσθούν με ειδικές εργαστηριακές δοκιμασίες. Ειδικά οι ουρογεννητικές λοιμώξεις μπορεί να προσομοιάζουν με λοιμώξεις από γονόκοκκο, χλαμύδια ή άλλα γεννητικά μυκοπλασματικά στελέχη.

## Εργαστηριακές δοκιμασίες

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες για *Mycoplasma* και *Ureaplasma* θα πρέπει να διενεργούνται όταν ασθενής παρουσιάζεται με μια κλινική κατάσταση που είναι γνωστό ότι προκαλείται ή συνοδεύεται από αυτούς τους οργανισμούς και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες πιο συχνές αιτιολογίες. Η σωστή μικροβιολογική διάγνωση έχει μεγαλύτερη σημασία σε ασθενείς που είναι ανοσοκατασταλμένοι και με υψηλότερο κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης με πτωχή πρόγνωση.

Λήψη αποτελέσματος καλλιέργειών:

- Το *M. hominis* και το *U. urealyticum* μπορούν να ανιχνευθούν σε καλλιέργεια εντός 2-5 ημερών. Το *M. genitalium* απαιτεί ειδική δοκιμασία.
- Ειδικά καλλιεργητικά υλικά και καταστάσεις ανάπτυξης είναι απαραίτητες και τα περισσότερα νοσοκομειακά εργαστήρια δεν προσφέρουν αυτές τις υπηρεσίες. Οι συνηθισμένες μικροβιακές καλλιέργειες δεν είναι ικανές να αποκαλύψουν το *M. hominis* και το *Ureaplasma*.
- Τα δείγματα συλλέγονται σε ένα ειδικό υγρό σύστημα μεταφοράς και ένα μέσο ανάπτυξης για μυκοπλάσματα (π.χ. SP4 broth) ή σε κάποια κοινά συστήματα μεταφοράς για στελέχη χλαμυδίων ή άλλα βακτήρια

και, εφόσον απαιτείται, αποστέλλονται υπό ψύξη σε εργαστήριο αναφοράς για έλεγχο. Είναι απαραίτητο να αποφευχθεί αποξήρανση και να προστατευθεί το δείγμα από ακραίες θερμοκρασίες, εφόσον απαιτείται να παραμείνουν ζωντανοί οι οργανισμοί.

- Στους άνδρες, για τον έλεγχο των λοιμώξεων από μυκόπλασμα, προτιμώνται τα ουρηθρικά εκκρίματα σε σχέση με δείγματα ούρων, επειδή οι οργανισμοί αυτοί συνοδεύονται από κύτταρα. Απαιτείται η χρήση τολυπίων με αλγινικό ασβέστιο και όχι ξύλινων τολυπίων με καλυμμένη με βαμβάκι κορυφή, γιατί τα τελευταία μπορεί να αναστείλουν την ανάπτυξη των *Mycoplasma* και *Ureaplasma*. Επίσης, μπορεί να καλλιεργηθούν προστατικές εκκρίσεις, σπέρμα και λίθοι ουροποιητικού.
- Στις γυναίκες είναι αποδεκτά τα ούρα και επιχρίσματα από τον τράχηλο ή από τον κόλπο. Θα πρέπει να αποφεύγεται η επιμόλυνση με λιπαντικά ή αντισηπτικά. Τα δείγματα ούρων από γυναίκες είναι προτιμότερο να λαμβάνονται με καθετηριασμό ή με υπερηβική παρακέντηση και με ποσοτικό προσδιορισμό του αριθμού των μικροοργανισμών. Για την επιβεβαίωση μυκοπλασματικής αιτιολογίας επί φλεγμονώδους νόσου της πυέλου ή επί επιλόχειου πυρετού μπορεί να ληφθούν ενδομήτριοι ιστός, δείγματα από τις σάλπιγγες ή υγρό από το δουλγασίο. Σε γυναίκες με κλινική φλεγμονή στο αμνιακό υγρό μπορεί να καλλιεργηθεί αμνιακό υγρό, αίμα και πλακούντας.
- Η καλλιέργεια ρινοφαρυγγικών, φαρυγγικών και ενδοτραχειακών εκκρίσεων από νεογνά είναι κατάλληλη, ειδικά εάν το βάρος γέννησης είναι μικρότερο από 1.500g και υπάρχουν κλινικά, ακτινολογικά, εργαστηριακά ή άλλα στοιχεία πνευμονίας.
- Τα εξωπνευμονικά και εξωγεννητικά δείγματα για καλλιέργεια θα πρέπει να αντανakλούν τη θέση της λοίμωξης και τη νοσολογική οντότητα. Στείρα υγρά, όπως το αρθρικό, το περιτοναϊκό, το περικαρδιακό, το

εγκεφαλονωτιαίο και το αίμα είναι κατάλληλα για καλλιέργεια. Επίσης κατάλληλα για καλλιέργεια είναι τεμάχια οστού από ασθενείς με χρόνια οστεομυελίτιδα χωρίς αποδεδειγμένη βακτηριακή αιτιολογία, όπως επίσης και αναρροφητικό υλικό από τραύμα και ιστοί που έχουν ληφθεί με βιοψία ή κατά την αυτοψία. Επιτυχής απομόνωση στελεχών *M. hominis* και *Ureaplasma* από το αίμα μπορεί να επιτευχθεί επιάζοντας περισσότερα από 10ml κατευθιαν μέσα σε υγρό υλικό ανάπτυξης μυκοπλάσματος σε αραιώση τουλάχιστον 1:10. Σε νεογνά και παιδιά μπορεί να χρησιμοποιηθούν μικρότεροι όγκοι.

## Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι συνήθως πραγματοποιούνται ως τμήμα ενός συνολικού ελέγχου για μη επιπλεγμένες λοιμώξεις από *Mycoplasma* ή *Ureaplasma*.

Εξάρθρωση αποτελούν άτομα ανοσοκατασταλμένα που έχουν διαγνωσμένη σπητική αρθρίτιδα ή υποψία για πνευμονική λοίμωξη και νεογνά με κλινική ένδειξη πνευμονίτιδας ή χρόνιας πνευμονοπάθειας της προωρότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να ενέχονται γεννητικά στελέχη *Mycoplasma*.

- Αξονική τομογραφία: Υπάρχουν αναφορές που περιγράφουν νεογνά με συγγενείς λοιμώξεις στα οποία παρατηρήθηκαν ενδοκρανικές ασβεστώσεις και νέκρωση, στοιχεία συμβατά με συγγενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, όμως ο μόνος λοιμογόνος οργανισμός που απομονώθηκε ήταν το *M. hominis*. Επομένως, σε νεογνά με ανεξήγητες νευρολογικές ανωμαλίες και πλειοκύτωση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να είναι χρήσιμη για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό των ενδοκράνιων παθολογικών καταστάσεων.
- Ακτινολογικός έλεγχος: Τα τυπικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά νεογνικής πνευμονίτιδας που προκαλείται από χλαμύδια και άλ-

λα παθογόνα παρατηρούνται σε συγγενή λοίμωξη από Ureaplasma. Τα βρέφη με θετική καλλιέργεια κατώτερου αναπνευστικού για στελέχη Ureaplasma παρουσιάζουν ακτινολογικά ευρήματα από τους πνεύμονες συμβατά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία ταχύτερα από αυτά που έχουν αρνητική καλλιέργεια.

### Επεμβατικές πράξεις - Συλλογή δείγματος

Η συλλογή ικανοποιητικού δείγματος για καλλιέργεια από τη θέση φλεγμονής είναι κεφαλαιώδους σημασίας, εφόσον πρέπει να τεθεί η μικροβιολογική διάγνωση της λοίμωξης από Mycoplasma ή Ureaplasma, επειδή καμία από τις κλινικές εκδηλώσεις ή τις άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες δεν είναι απόλυτη.

Οι τεχνικές συλλογής περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Οσφυϊκή παρακέντηση για λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού

- Παρακέντηση άρθρωσης για λήψη αρθρικού υγρού
- Αναρρόφηση από την τραχεία για τη λήψη εκκρίσεων κατώτερου αναπνευστικού ή ιστών
- Βιοψία πνευμόνων για λήψη εκκρίσεων κατώτερου αναπνευστικού ή ιστών
- Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα για λήψη εκκρίσεων κατώτερου αναπνευστικού ή ιστών
- Η φύση της επεμβατικής διαδικασίας αντικατοπτρίζει την ύποπτη φλεγμονή
- Η έκταση των απαιτούμενων επεμβατικών διαδικασιών (π.χ. οσφυϊκή παρακέντηση, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, βιοψία πνευμόνων) καθορίζεται από τη βαρύτητα της νόσου.

### Ιατρική φροντίδα - Θεραπεία

- Η επιτυχής θεραπεία βασίζεται στη σωστή θεώρηση των στελεχών Mycoplasma και Ureaplasma ως πιθανών

αιτιολογικών παραγόντων, εκτελώντας κατάλληλες διαγνωστικές δοκιμασίες για την ανίχνευσή τους και χορηγώντας την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή.

- Παρότι τα ανοσοκατασταλμένα άτομα (π.χ. αυτά με ανεπάρκεια αντισωμάτων) μπορεί να παρουσιάζονται σπάνια σε κάποια νοσοκομεία, αυτά τα άτομα έχουν μια δυσανάλογα υψηλή συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων από Mycoplasma και Ureaplasma.

Επομένως αυτοί οι μικροοργανισμοί θα πρέπει πάντα να ελέγχονται και να αποτελούν μέρος της διαφορικής διάγνωσης σε τέτοιους ασθενείς.

- Η θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον ασθενή, την παρουσία υποκείμενης νόσου ή ανοσοανεπάρκειας και το εάν η λοίμωξη είναι εντοπισμένη ή διάσπαρτη. Κλειδί στην εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας είναι η λήψη κατάλληλου υλικού για μικροβιολογική διάγνωση και ο σωστός χειρισμός του υλικού μετά τη λήψη.

- Για καταστάσεις όπως η οξεία σαλπιγγίτιδα, η ενδομητρίωση, η πυ-

ΟΝΟΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΔΟΣΗ ΕΝΗΛΙΚΟΥ	ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΔΟΣΗ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΚΥΗΣΗ
<b>Ερυθρομικίνη:</b> Αναστέλλει τη βακτηριακή ανάπτυξη, πιθανώς αναστέλλοντας την αποσύνδεση του πεπτιδυλ-tRNA από τα ριβοσώματα, προκαλώντας αναστολή της εξαρτώμενης από το RNA πρωτεϊνοσύνθεσης. Δεν έχει επίδραση στο <i>M. hominis</i> .	250-500mg PO/IV ανά 6 ώρες	20-50 mg/kg/24h PO ανά 6-8 ώρες 25-40 mg/kg/24h IV ανά 6ωρο	Γνωστή υπερευαισθησία	Συνήθως είναι ασφαλής, αλλά θα πρέπει να σφύριζε να υπερέχουν των κινδύνων.
<b>Κλαριθρομικίνη:</b> Αναστέλλει τη βακτηριακή ανάπτυξη, πιθανώς αναστέλλοντας την αποσύνδεση του πεπτιδυλ-tRNA από τα ριβοσώματα, προκαλώντας αναστολή της εξαρτώμενης από το RNA πρωτεϊνοσύνθεσης. Δεν έχει επίδραση στο <i>M. hominis</i> .	250-500mg PO ανά 12 ώρες	15 mg/kg/d PO ανά 12 ωρο	Γνωστή υπερευαισθησία, συγχορήγηση με πιμοζίδη.	Η ασφάλεια για χρήση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί.
<b>Αζιθρομικίνη:</b> Θεραπεύει ελαφράς προς μέσης βαρύτητας μικροβιακές λοιμώξεις. Η IV συσκευασία δεν ενδείκνυται για παιδιά. Δεν είναι δραστική έναντι του <i>M. hominis</i> .	500mg/PO την 1η ημέρα, μετά 250 mg X4 PO τις ημέρες 2-5 500 mg IV για 2 ημέρες, μετά 500 mg X4 PO.	10 mg/kg/24ωρο PO την 1η ημέρα, μετά 5 mg/kg/24ωρο PO τη 2η-5η ημέρα	Γνωστή υπερευαισθησία, ηπατική ανεπάρκεια, συγχορήγηση με πιμοζίδη.	Συνήθως είναι ασφαλής, αλλά θα πρέπει να σφύριζε να υπερέχουν των κινδύνων.
<b>Κλινδαμικίνη :</b> Αναστέλλει τη βακτηριακή ανάπτυξη, πιθανώς αναστέλλοντας την αποσύνδεση του πεπτιδυλ-tRNA από τα ριβοσώματα, προκαλώντας αναστολή της εξαρτώμενης από το RNA πρωτεϊνοσύνθεσης. Δεν έχει επίδραση στο <i>Ureaplasma</i> .	150-450 mg PO ανά 6h, 150-900 mg IV ανά 6-8h	Νεογνά: Να μην υπερβαίνει τα 15-20 mg/kg/d διαιρεμένο σε 3-4 δόσεις. 10-25 mg/kg/d PO διαιρεμένο σε 3-4 δόσεις. 10-40 mg/kg/d IV διαιρεμένο σε 3-4 δόσεις.	Τμηματική εντερίτιδα, Ελκώδης κολίτιδα, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, κολίτιδα από αντιβιοτικά.	Η ασφάλεια για χρήση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί.
<b>Δοξυκυκλίνη:</b> Αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση συνεισώς και τη βακτηριακή ανάπτυξη, συνδεδεμένη με την 30S και πιθανώς με την 50S ριβοσωμική υποομάδα των ευαίσθητων βακτηρίων. Μερικά στελέχη <i>M. hominis</i> και τα στελέχη <i>Ureaplasma</i> μπορεί να είναι ανθεκτικά στη δοξυκυκλίνη.	100 mg PO/IV ανά 12 ώρες	Δεν συνιστάται η χρήση στα παιδιά, εάν δεν υπάρχει εναλλακτική λύση 2-4 mg/kg/d IV/PO ή συνιστάται διαιρεμένο σε δύο δόσεις	Γνωστή υπερευαισθησία, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Ανασφαλές κατά την κύηση
<b>Λεβοφloxασίνη:</b> Αναστέλλει τη DNA γυράση και εμποδίζει την αντιγραφή του DNA.	500 mg/d PO/IV για 7-14 ημέρες	<18 ετών: Δεν συνιστάται >18 ετών: Χορήγηση όπως σε ενήλικους	Γνωστή υπερευαισθησία	Η ασφάλεια για χρήση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί.
<b>Οφλοξασίνη:</b> Αναστέλλει τη DNA γυράση και την τοποϊσομεράση IV και εμποδίζει τη βακτηριακή αντιγραφή του DNA.	200-400mg PO/IV ανά 12 ώρες	<18 ετών: Δεν συνιστάται >18 ετών: Χορήγηση όπως σε ενήλικους	Γνωστή υπερευαισθησία	Η ασφάλεια για χρήση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί.
<b>Χλωραμφαινικόλη:</b> Συνδέεται με την 50S βακτηριακή ριβοσωμική υποομάδα και αναστέλλει τη βακτηριακή ανάπτυξη αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση.	50-100mg/kg/24ωρο IV διαιρεμένο σε 4 δόσεις	Νεογνά <2 εβδομάδων: 25 mg/kg/24ωρο σε 1 δόση. 50-100 mg/kg/24ωρο IV διαιρεμένο σε 4 δόσεις	Γνωστή υπερευαισθησία	Η ασφάλεια για χρήση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί.
<b>Μινοκυκλίνη:</b> Θεραπεύει λοιμώξεις προκαλούμενες από ευαίσθητους gram (-) και gram (+) οργανισμούς. Μερικά στελέχη <i>M. hominis</i> και <i>Ureaplasma</i> μπορεί να είναι ανθεκτικά.	100mg PO σε δύο δόσεις	<8 ετών: Δεν συνιστάται >8 ετών: 4 mg/kg PO αρχικά, ακολουθούμενα από 2 mg/kg ανά 12 ώρες	Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	Ανασφαλές κατά την κύηση

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

Η συγχορήγηση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της θεοφυλλίνης της διγοξίνης, της καρβαμαζεπίνης και της κυκλοσπορίνης. Μπορεί να ενισχύσει την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης. Η συγχορήγηση με λοβασατίνη και σιμβασατίνη αυξάνει τον κίνδυνο ραβδομυόλυσης.

Προσοχή σε ηπατοπάθεια, ο σχηματισμός εστολικού μπορεί να προκαλέσει χολοστατικό ίκτερο. Οι παρενέργειες από το γαστρεντερικό είναι συχνές, διακοπή της χρήσης εάν παρουσιασθεί ναυτία, εμετός, κακουχία, κοιλιακοί κωλικοί ή πυρετός.

Η τοξικότητα αυξάνεται με τη συγχορήγηση φλουκοναζόλης και πιμοζιδής. Η αποτελεσματικότητα ελατώνεται και οι γαστρεντερικές παρενέργειες μπορεί να αυξηθούν με τη συγχορήγηση ριφαμπουτίνης ή ριφαμπικίνης. Μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα των αντιπηκτικών, της κυκλοσπορίνης της διγοξίνης της ομεπραζόλης, της καρβαμαζεπίνης, των αλκαλοειδών της εργοταμίνης, της τριαζολάμης και των αναστολέων της HMG CoA-αναγωγάσης. Σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες μπορεί να συμβούν επί συγχορήγησης με σισαπρίδη, τα επίπεδα πλάσματος μερικών βενζοδιαζεπινών μπορεί να αυξηθούν, μπορεί να προκληθεί παρατεταμένη καταστολή του ΚΝΣ. Αρρυθμίες και αύξηση του QT διαστήματος του ΗΚΓ συμβαίνουν με τη δισοπραμιδία και η συγχορήγηση με ομεπραζόλη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος και των δύο ουσιών.

Η συγχορήγηση με ρανιτιδίνη ή κητρικό βισμούθιο δεν συνιστάται με CrCl <25 mL/min; Χορηγήστε τη μισή δόση ή αυξήστε τα μεσοδιαστήματα χορήγησης εάν το CrCl είναι <30 mL/min. Επί παρατεταμένης ή επαναλαμβανόμενης αντιβιοτικής θεραπείας μπορεί να παρατηρηθούν ερεθιστική διάρροια και επιμολύνσεις.

Η αποτελεσματικότητα ελατώνεται με τη συγχορήγηση αντιόξινων, αργιλίου και/ή μαγνησίου. Σε συγχορήγηση με κυκλοσπορίνη μπορεί να συμβεί νευροτοξικότητα και νεφροτοξικότητα.

Μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της θεοφυλλίνης της βαρφαρίνης και της διγοξίνης. Η αποτελεσματικότητα ελατώνεται με συγχορήγηση αντιόξινων από αργίλιο και /ή μαγνήσιο. Μπορεί να παρατηρηθεί νευροτοξικότητα ή νεφροτοξικότητα όταν συγχορηγηθεί με κυκλοσπορίνη. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν ναυτία και έμετος.

Αυξάνει τη διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού που επάγεται από την τουβοκουραρίνη και το πανκουρόνιο. Η ερυθρομυκίνη μπορεί να ανταγωνισθεί τη δράση της κλινδαμυκίνης. Τα αντιδιαρροϊκά μπορεί να καθυστερήσουν την απορρόφηση της κλινδαμυκίνης.

Προσαρμογή της δόσης σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, ενώ δεν απαιτείται προσαρμογή σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνοδεύεται από σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρο κολίτιδα.

Η βιοδιαθεσιμότητα ελατώνεται στο μικρότερο βαθμό με αντιόξινά που περιέχουν αργίλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο ή υποσαλικυλικό βισμούθιο. Οι τετρακυκλίνες μπορεί να αυξήσουν το αντιπροθρομβιναιμικό αποτέλεσμα των αντιπηκτικών και μπορεί να ελαττώσουν τη δράση των αντισυλληπτικών από του στόματος, προκαλώντας αιμορραγία και αυξημένο κίνδυνο κύησης αντίστοιχα.

Μπορεί να προκληθεί φωτοευαισθησία μετά από παρατεταμένη έκθεση στο ηλιακό φως ή σε συσκευές «μαυρίσματος», απαιτείται ελάτωση της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια. Συνιστάται καθορισμός επιπέδων του φαρμάκου στον ορό επί παρατεταμένης θεραπείας. Η χρήση τετρακυκλίνης κατά την περίοδο ανάπτυξης των δοντιών (τελευταίο ήμισυ της κύησης έως την ηλικία των 8 ετών) μπορεί να προκαλέσει μόνιμο αποχρωματισμό των δοντιών. Με τετρακυκλίνες των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης μπορεί να προκληθεί σύνδρομο παρόμοιο του Fanconi.

Αντιόξινά, άλατα σιδήρου, και ψευδαργύρου μπορεί να ελαττώσουν τα επίπεδα στον ορό. Χορήγηση αντιόξινων 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη φθοριοκινολονών. Η σιμετιδίνη μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό. Ελατώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της φαινυτοΐνης. Η προβενεσίδη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό.

Προσαρμογή της δόσης σε ενήλικες με νεφρική ανεπάρκεια

Αντιόξινά, άλατα σιδήρου και ψευδαργύρου μπορεί να ελαττώσουν τα επίπεδα στον ορό. Χορήγηση αντιόξινων 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά τη λήψη φθοριοκινολονών. Η σιμετιδίνη μπορεί να παρέμβει στο μεταβολισμό. Ελατώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της φαινυτοΐνης. Η προβενεσίδη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στον ορό. Μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της θεοφυλλίνης, της καφεΐνης, της κυκλοσπορίνης και της διγοξίνης (απαιτείται έλεγχος επιπέδων διγοξίνης). Μπορεί να αυξήσει τη δράση των αντιπηκτικών (παρακολούθηση χρόνου προθρομβίνης)

Επί παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας συνιστάται περιοδική εκτίμηση της λειτουργία διαφόρων οργάνων (π.χ. νεφροί, ήπαρ, αιμοποιητικό σύστημα). Προσαρμογή της δόσης επί νεφρικής ανεπάρκειας (επί κάθαρσης κρεατινίνης <50 mL/min η ελάτωση της δόσης είναι επιβεβλημένη). Μπορεί να προκληθούν επιλοϊμώξεις επί παρατεταμένης ή επαναλαμβανόμενης αντιβιοτικής θεραπείας.

Συγχορήγηση με βαρβιτουρικά μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα στον ορό, ενώ τα επίπεδα των βαρβιτουρικών μπορεί να αυξηθούν (προκαλώντας τοξικότητα). Εκδηλώσεις υπογλυκαιμίας μπορεί να συμβούν με σουλφονουλορίες. Η ριφαμπικίνη μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα στον ορό, προφανώς λόγω επαγωγής ηπατικών ενζύμων. Μπορεί να αυξήσει τη δράση των αντιπηκτικών. Μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στον ορό της υδαντοΐνης πιθανώς προκαλώντας τοξικότητα (τα επίπεδα κλωραμφαι νικόλης μπορεί να αυξηθούν ή να ελαττωθούν).

Χρήση μόνο σε σοβαρές λοιμώξεις. Μπορεί να συμβούν σοβαρές και θανατηφόρες αιματολογικές δυσκρασίες (απλαστική και υποπλαστική αναιμία, θρομβοκυτοπενία, ουδετεροπενία). Διακοπή μόλις εμφανισθεί δικτυοκυτοπενία, λευκοπενία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία ή ευρήματα αποδιδόμενα στη κλωραμφαι νικόλη. Απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Προσοχή κατά το τέλος της κύησης και κατά τον τοκετό λόγω των πιθανών τοξικών αποτελεσμάτων στο έμβρυο (φαιό σύνδρομο).

Η βιοδιαθεσιμότητα ελατώνεται με τα αντιόξινά που περιέχουν αργίλιο, ασβέστιο μαγνήσιο, σίδηρο ή υποσαλικυλικό βισμούθιο. Μπορεί να ελαττώσει τη δράση των από του στόματος αντισυλληπτικών, προκαλώντας αιμορραγία και αυξημένο κίνδυνο κύησης.

Ελαττωμένη δόση σε νεφρική ανεπάρκεια. Η χρήση τετρακυκλίνης κατά την ανάπτυξη των δοντιών (τελευταίο ήμισυ της κύησης έως και 8 ετών) μπορεί να προκαλέσει μόνιμο αποχρωματισμό των δοντιών.



ελονεφρίτιδα, ουρηθρίτιδα, σπηκτική αρθρίτιδα, νεογνική πνευμονία και άλλες καταστάσεις που συνοδεύονται ή οφείλονται σε γεννητικά στελέχη *Mycoplasma* εφαρμόζονται γενικές θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες σύμφωνα με την τυπική πρακτική ιατρικής φροντίδας.

- Εκτός από τη χορήγηση κατάλληλων αντιμικροβιακών παραγόντων για την κάλυψη των στελεχών *Mycoplasma* και *Ureaplasma*, δεν υπάρχουν κάποια άλλα μέσα για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων που να έχουν αποδειχθεί ευεργετικά.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα στελέχη *Mycoplasma* και *Ureaplasma* συχνά είναι ευκαιριακά και μπορεί να υπάρχουν ταυτόχρονα με άλλα παθογόνα σε πολλές από τις προαναφερόμενες καταστάσεις. Αυτή η πιθανότητα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την απόφαση για χορήγηση θεραπείας.

Στον πίνακα των σελίδων 30-31 παρατίθενται οι κατηγορίες αντιμικροβιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *Mycoplasma* και *Ureaplasma*.

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα πρέπει να είναι περιεκτική και να καλύπτει όλα τα πιθανά παθογόνα που μπορεί να προκαλέσουν τη συγκεκριμένη κλινική εικόνα.

Μια τετρακυκλίνη από του στόματος χορηγούμενη για τουλάχιστον 7 ημέρες είχε χαρακτηριστεί ιστορικά η θεραπεία εκλογής ουρογεννητικών λοιμώξεων από *M. hominis*, αλλά τώρα έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντοχής σε 20-40% των περιστατικών και σε 10-15% των στελεχών *Ureaplasma*, γεγονός που δηλώνει ότι η ευαισθησία αυτών των οργανισμών δεν μπορεί πλέον να προβλεφθεί. Ο βαθμός αντίστασης μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, τον πληθυσμό των ασθενών και την προηγούμενη έκθεση σε αντιμικροβιακούς παράγοντες. Εάν χρησιμοποιηθούν οι τετρακυκλίνες ως φάρμακο πρώτης επιλογής, σε περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας χρησιμοποιούνται εναλλακτικά φάρμακα. Η δοκιμασία ευαισθησίας *in vitro* ενδείκνυται μερικές φορές για στελέχη *Mycoplasma* που έχουν ληφθεί από

μια φυσιολογικά στειρά θέση στο σώμα, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα ή σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία.

Η κλινδαμυκίνη είναι μια εναλλακτική θεραπεία για ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στελέχη *M. hominis*, αλλά είναι πολύ λιγότερο δραστική έναντι των στελεχών *Ureaplasma*. Η ερυθρομυκίνη ή οι τετρακυκλίνες είναι τα φάρμακα εκλογής για τα στελέχη *Ureaplasma*. Παρότι έχει περιγραφεί ανάπτυξη αντοχής στελεχών *Ureaplasma* στην τετρακυκλίνη, υψηλού επιπέδου αντίσταση στην ερυθρομυκίνη δεν υπάρχει. Μία εφ' άπαξ δόση 1g αζιθρομυκίνης έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ουρηθρίτιδας από *Chlamydia trachomatis* με παρόμοια αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας με δοξυκυκλίνη για 7 ημέρες σε άτομα με ουρηθρίτιδα από στελέχη *Ureaplasma*. Η κλαριθρομυκίνη, παρότι είναι δραστική *in vitro* έναντι των στελεχών *Ureaplasma* σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες ή χαμηλότερες αυτών της ερυθρομυκίνης, δεν έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ για χρήση στη θεραπεία των ουρογεννητικών λοιμώξεων. Το *M. hominis* είναι ανθεκτικό στην ερυθρομυκίνη, την αζιθρομυκίνη και την κλαριθρομυκίνη. Παρά την *in vitro* ευαισθησία των στελεχών *Ureaplasma* στην τετρακυκλίνη, η θεραπεία των κολπικών μικροοργανισμών με αυτές τις ουσίες δεν είναι πάντα επιτυχής.

Οι φθοριοκινολόνες είναι χρήσιμη εναλλακτική λύση για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη *M. hominis* ή *Ureaplasma* εντός του ουρογεννητικού συστήματος και σε κάποιες εξωγεννητικές εντοπίσεις. Η δραστικότητα των κινολονών δεν επηρεάζεται από την αντοχή στις τετρακυκλίνες, καθιστώντας αυτά τα φάρμακα ελκυστική εναλλακτική λύση σε λοιμώξεις από ανθεκτικά στην τετρακυκλίνη στελέχη *M. hominis* ή *Ureaplasma*.

Τα νεότερα φάρμακα (π.χ. λεβοφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη) έχουν τη μεγαλύτερη δραστικότητα *in vitro*, αλλά υπάρχουν ελάχιστα μόνο κλινικά δεδομένα. Γενικά, βάσει των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων, το *M. hominis* είναι πιο ευαίσθητο *in vitro* στις κινολόνες από ό,τι το *Ureaplasma*.

Οι περισσότερες κλινικές μελέτες για τη θεραπεία των ουρογεννητικών λοιμώξεων εστιάζουν κυρίως σε άλλα παθογόνα, όπως τα *C. trachomatis* και τη *Neisseria gonorrhoeae*. Περιορισμένες μελέτες περιλαμβάνουν μικροβιολογικά δεδομένα ειδικά για τα γεννητικά στελέχη *Mycoplasma* και δεν υπάρχει συστηματική συγκριτική εκτίμηση θεραπευτικών σχημάτων για εξωγεννητικές λοιμώξεις σε ενήλικους ή για νεογνικές λοιμώξεις.

Οι θεραπευτικές συστάσεις, που περιλαμβάνουν δοσολογία και διάρκεια θεραπείας, βασίζονται κυρίως σε δεδομένα ευαισθησίας *in vitro*, στα αποτελέσματα των θεραπευτικών δοκιμών που εκτιμούν την κλινική ανταπόκριση σε σύνδρομα όπως η πυελική φλεγμονώδης νόσος και η ουρηθρίτιδα, που μπορεί να οφείλονται σε γεννητικό *Mycoplasma*, και σε εξατομικευμένες περιπτώσεις. Για λοιμώξεις όπως η ουρηθρίτιδα οι οποίες μπορούν να μεταδοθούν με τη σεξουαλική επαφή, οι σεξουαλικοί σύντροφοι του μολυσμένου ατόμου θα πρέπει να λάβουν θεραπεία. Η 7ήμερη αγωγή με οφλοξασίνη από του στόματος φαίνεται ικανή να θεραπεύσει την ουρηθρίτιδα.

Η εμπειρία με λοιμώξεις από *Mycoplasma* ή *Ureaplasma* σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή, ειδικά σε εκείνους με υπογαμμασφαιριναιμία (οι οποίοι έχουν μελετηθεί εκτενέστερα), φανερώνει ότι, παρόλο που τα στελέχη *Mycoplasma* είναι κυρίως μη διεισδυτικά παθογόνα του βλεννογόνου σε υγιείς ξενιστές, έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν διεισδυτική και εξελισσόμενη νόσο. Οι λοιμώξεις μπορεί να προκληθούν από ανθεκτικά στελέχη που αντιστέκονται στην αντιμικροβιακή αγωγή και μπορεί να απαιτήσουν παρατεταμένη χορήγηση ενός συνδυασμού ενδοφλέβιων αντιβιοτικών, ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης και αντιορών ειδικά παρασκευασμένων έναντι των συγκεκριμένων παθογόνων. Ακόμη και με επιθετική θεραπεία, οι υποτροπές είναι πιθανές. Για την αξιολόγηση της *in vivo* ανταπόκρισης στη θεραπεία μπορεί να είναι απαραίτητη η εκτέλεση επαναλαμβανόμενων καλλιιεργειών από τις προσβεβλημένες θέσεις.

Η απομόνωση στελεχών *M. hominis* ή *Ureaplasma* από νεογνικό περικαρδιακό υγρό, υπεζωκοτικό υγρό, υγρό τραχειακής αναρρόφησης σε συνδυασμό με διαταραχή του αναπνευστικού, υλικό αποστήματος, εγκεφαλονωτιαίο υγρό από ασθενείς με πλειοκύτωση, προσδευτικό υδροκέφαλο ή κάποια άλλη νευρολογική δυσλειτουργία και αίμα επιβάλλει τη χορήγηση ειδικής θεραπείας σε νεογνά που είναι σοβαρά πάσχοντα, όταν δεν εντοπίζεται κάποια άλλη μικροβιολογική αιτία της κλινικής τους κατάστασης. Η απόφαση για τη χορήγηση θεραπείας σε θετική καλλιέργεια εγκεφαλονωτιαίου υγρού χωρίς στοιχεία φλεγμονής ή άλλα στοιχεία κλινικής νόσου θα πρέπει να ληφθεί κατά περίπτωση. Η παρακολούθηση του ασθενούς, η επανάληψη της οσφυϊκής παρακέντησης και ο επανέλεγχος για φλεγμονή και μικροοργανισμούς μπορεί να είναι σωστά πριν την έναρξη της θεραπείας, γιατί κάποιες πε-

ριπτώσεις μπορούν να υφεθούν αυτόματα χωρίς καμία παρέμβαση.

Παρά τις αντενδείξεις, η παρεντερική χορήγηση τετρακυκλινών μπορεί να εφαρμοσθεί συχνότερα για τη θεραπεία της νεογνικής μηνιγγίτιδας που προκαλείται από στελέχη *M. hominis* ή *Ureaplasma*. Εναλλακτικές λύσεις είναι η ερυθρομυκίνη για τα στελέχη *Ureaplasma*, η κλινδαμυκίνη για το *M. hominis* ή η κλωραμφενικόλη και για τα δύο στελέχη. Κανένα φάρμακο μόνο του δεν είναι αποτελεσματικό σε κάθε περίπτωση για εκρίζωση αυτών των οργανισμών από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό των νεογνών. Υπάρχει μικρή μόνο εμπειρία με τις νεότερης γενιάς μακρολίδες στη θεραπεία των νεογνικών λοιμώξεων από *Ureaplasma*. Επί του παρόντος καμία από αυτές τις ουσίες δεν έχει λάβει έγκριση για γενική χρήση σε αυτό τον πληθυσμό. Οι γενικές θεραπευτικές οδηγίες για τα νεογνά είναι οι ίδιες όπως των ενηλίκων με ουρογεννη-

τικές και συστηματικές μυκοπλασματικές λοιμώξεις, με κατάλληλες δοσολογικές τροποποιήσεις βασιζόμενες στο βάρος, εκτός από το γεγονός ότι η ενδοφλέβια οδός θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις. Η διάρκεια της θεραπείας και η δόσεις των φαρμάκων για νεογνικές λοιμώξεις από *Mycoplasma* δεν έχουν εκτιμηθεί ακριβώς, αλλά προτείνεται μια ελάχιστη διάρκεια 10-14 ημερών στηριζόμενη στην εμπειρία από εξατομικευμένες περιπτώσεις. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για οδηγίες θεραπευτικής παρέμβασης σε λοιμώξεις όπου εμπλέκονται άλλα στελέχη μυκοπλάσματος, όμως το *M. fermentans* έχει *in vitro* ευαισθησία αντίστοιχη με το *M. hominis*, εμφανίζοντας κάποιο βαθμό αντοχής στις μακρολίδες και ευαισθησία στην κλινδαμυκίνη. Το *M. genitalium* είναι ευαίσθητο στις μακρολίδες, τις τετρακυκλίνες και τις φθοριοκινολόνες, αλλά υπάρχουν περιορισμένα αποτελέσμα-

τα κλινικών δοκιμών που υποστηρίζουν ότι είναι πολύ δύσκολο να εκριζωθεί από το κατώτερο ουρογεννητικό σύστημα και δεν υπάρχουν ειδικές θεραπευτικές συστάσεις για αυτό το μυκοπλασματικό στέλεχος.

### Αποτροπή - Πρόληψη

Λόγω της συχνότητας με την οποία οι γεννητικοί μικροοργανισμοί *Mycoplasma* και *Ureaplasma* μεταφέρονται στο κατώτερο ουρογεννητικό σε άτομα που είναι ασυμπτωματικά και σεξουαλικά ενεργά, η χρήση προστατευτικών μέσων (π.χ. προφυλακτικών) δεν προσφέρει κάποιο όφελος, αφού οι οργανισμοί αυτοί λειτουργούν συνήθως ως ευκαιριακή φυσιολογική χλωρίδα. Ο τοκετός βρεφών με καισαρική τομή δεν εμποδίζει τον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού, γιατί η μετάδοση των οργανισμών μπορεί να συμβεί στη μήτρα με ανιούσα μόλυνση, ακόμη και μέσω άθικτων εμβρυϊκών μεμβρανών. Παρότι δεν έχουν πραγματοποιηθεί συστηματικές μελέτες, η επιδημιολογία αυτών των οργανισμών δηλώνει ότι άτομα που δεν είναι σεξουαλικά ενεργά συνήθως δεν μεταφέρουν αυτούς τους οργανισμούς

και επομένως δεν είναι αναμενόμενο να αναπτύξουν κλινικά σημαντικές λοιμώξεις. Η αποχή από τη σεξουαλική πράξη μπορεί να εμποδίζει τη διασπορά αυτών των οργανισμών μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων.

### Θέματα ιατρικού δικαίου

- Γενικά οι λοιμώξεις από *Mycoplasma* και *Ureaplasma* περιορίζονται στις βλεννογονικές επιφάνειες του κατώτερου ουρογεννητικού συστήματος. Σε υγιή κατά τα λοιπά άτομα αυτές οι λοιμώξεις συνοδεύονται από σχετικά χαμηλή νοσηρότητα. Όμως, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων και των πρόωρων νεογνών, μπορούν να συμβούν διηθητικές λοιμώξεις σε διάφορα όργανα όπως τα οστά, οι αρθρώσεις και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αποτυχία διάγνωσης αυτών των συστηματικών λοιμώξεων και χορήγησης της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πτωχή έκβαση ή και χρόνια αναπηρία.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cassell GH, Waites KB, Crouse DT. Mycoplasmal infections. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn

Infant. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994. p. 619-56.

2. Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. *Ann Rheum Dis* 1994 Mar; 53(3):183-7.

3. Taylor-Robinson D. *Ureaplasma urealyticum* (T-strain) *Mycoplasma* and *Mycoplasma hominis*. In: Mandell, Douglas, Bennett, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995. p. 1713-7.

4. Waites KB, Sims PJ, Crouse DT, et al. Serum concentrations of erythromycin after intravenous infusion in preterm neonates treated for *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Apr; 13(4):287-93.

5. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Therapeutic considerations for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates. *Clin Infect Dis* 1993 Aug; 17(Suppl 1):S208-14.

6. Waites KB, Cassell GH. *Mycoplasma*. In: Kassirer JP, Greene HL, editors. Current Therapy in Adult Medicine. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1997. p. 303-6.

7. Waites KB, Bebear CM, Robertson JA, et al: Laboratory Diagnosis of Mycoplasmal Infections. In: Weissfeld AS, editor. Cumulative Techniques and Procedures in Clinical Microbiology. Vol 31. Houston, Tex; Microbiology Specialists Incorporated; 2001. p. 1-30.

8. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Neonatal *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections. In: Clinical Microbiology Reviews. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2005: In press.

9. Waites KB, Talkington DF. New developments in human diseases due to Mycoplasmas. In: Blanchard A, Browning G, editors. Mycoplasmas: Pathogenesis, Molecular Biology, and Emerging Strategies for Control. Norwich, United Kingdom: Horizon Bioscience; 2005: Chapter 9 (in press). ■