

A Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika (igazgató: Berta András egyetemi tanár),<sup>1</sup> a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Kardiológiai Intézet (igazgató: Édes István egyetemi tanár)<sup>3</sup> és a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet (igazgató: Nagy Erzsébet egyetemi tanár)<sup>2</sup> közleménye

## ***Chlamydia pneumoniae* fertőzöttség és az AMD kapcsolata coronariabetegek esetében**

UJHELYI BERNADETT,<sup>1</sup> NAGY ANNAMÁRIA,<sup>1</sup> DEÁK JUDIT,<sup>2</sup> ÉDES ISTVÁN,<sup>3</sup> BERTA ANDRÁS,<sup>1</sup> FACSKÓ ANDREA<sup>1</sup>

**Célkitűzés:** A *Chlamydia pneumoniae* fertőzöttség, a korhoz kötött macula-degeneratio (AMD, age-related macular degeneration) és az ischaemiás szívbetegség kialakulása közötti kapcsolat vizsgálata.

**Beteganyag és módszer:** Összesen 262 esetben, 89 ischaemiás szívbetegségben, 94 korhoz kötött macula-degenerációban szenvedő és kontrollcsoportként 79 cataractaműtéten átesett beteg szérumának anti-*Chlamydia pneumoniae* IgM és IgG titerét határoztuk meg (MIF: mikroimmunofluoreszcencia módszerrel).

**Eredmények:** A fertőzöttség aránya az AMD-s csoportban a legmagasabb (71,28%), az ischaemiás szívbetegségben szenvedők körében szintén magas (65,17%) volt, míg a legalacsonyabbnak a kontrollcsoportban (55,69%) bizonyult. Nem találtunk jelentős különbséget az exsudatív (68,75%) és a non-exsudatív (72,85%) típusú macula-degenerációban szenvedők IgG-pozitivitásában. Nagy számban észleltünk fluoreszcen angiográfiával igazolható maculaeltérést a kardiológiai betegek körében (31,42%), ezen betegek mindegyikénél pozitív volt az anti-*C. pneumoniae* IgG titer.

**Következtetések:** A *C. pneumoniae* fertőzöttség a többi rizikótényező jelenlétével, mintegy azok hatását fokozva, együttesen hajlamosíthat az AMD kialakulására.

**Kulcsszavak:** macula-degeneratio, *Chlamydia pneumoniae*, ischaemiás szívbetegség

### **Frequency of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity in patients with age-related macular degeneration (AMD) and coronary artery diseases (CAD)**

**Aim:** To evaluate the correlation between the rate of *C. pneumoniae* infection in patients with age-related macular degeneration (AMD) and patients with coronary artery diseases (CAD).

**Material and methods:** 262 patients were enrolled into the study. *C. pneumoniae* IgM and IgG titers were detected in 89 patients with CAD proven by coronarography and in 94 patients with AMD. As control group, we examined 79 cataract patients. *C. pneumoniae*-specific IgM and IgG titers were detected by microimmunofluorescence.

**Results:** The infection rate was highest (71.28%) in the AMD group. In the patients with CAD, the results were also high (65.17%). The lowest IgG titer was found in the control group. There was no noteworthy difference in the infection rate between the exudative and the non-exudative AMD cases. Incipient AMD appeared in 31.4% of the patients with CAD (proven by FLAG); all these patients had positive IgG titers.

**Conclusion:** Previous *C. pneumoniae* infection might play a role in the early onset of AMD, especially when other risk factors are also detectable.

**Key words:** age-related macular degeneration, *C. pneumoniae*, coronary artery diseases

Az időskori súlyos látáscsökkenés és vakság vezető oka a fejlett országokban a korhoz kötött macula-degeneratio (AMD, age-related macular degeneration). A megbetegedés folyamatosan progrediálva a centrális látás elvesztéséhez, szociális vaksághoz vezet. Az Egyesült Államokban végzett felmérés szerint a 40 évesnél idősebb populációban 28 emberből egy súlyosan látáskárosodott vagy vak, közülük a fehér bőrűek több mint fele (54,4%) AMD-ben szenved.<sup>1</sup> Mivel az AMD gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik és terápiás eszköztárunk igen korlátozott, ezért öregedő társadalmunkban egyre nagyobb hangsúlyt kap a betegség eredetének pontos tisztázása, a befolyásolható rizikótényezők azonosítása.

Hajlamosító tényező a női nem, a fehér bőrszín, a világos színű szivárványhártya és a hypermetropia.<sup>2,6</sup> A betegség etiológiája nem teljesen tisztázott, bár számos rizikótényező szerepét felvetették. Ilyenek a dohányzás,<sup>19</sup> a hipertónia, a hyperlipidaemia, az arteriosclerosis,<sup>16</sup> a diabetes mellitus, a menopausa utáni állapot,<sup>15</sup> a túlzott napfényexpozíció,<sup>14</sup> a fokozott oxidatív stressz és az antioxidánsokban szegény étrend.<sup>3</sup>

A korhoz kötött macula-degeneratio gyakran társul cardiovascularis betegségekkel, a rizikótényezőik között több azonos is található. A hypertensio, hypercholesterinaemia és arteriosclerosis talaján kialakuló microangiopathiás ká-

rosodások összefüggésben állhatnak a szemfenéki elváltozásokkal is.

Először 1988-ban vetették fel az akut myocardialis infarctushoz vezető coronariabetegség és a *Chlamydia pneumoniae* fertőzöttség kapcsolatát.<sup>13</sup> Azóta számos közlemény jelent meg, alátámasztandó a korábbi *C. pneumoniae* fertőzést mint etiológiai tényezőt az arteriosclerosis kialakulásában.<sup>4,8,11</sup> Célszerűnek látszott mindezek miatt a *C. pneumoniae* szeropozitivitását vizsgálni AMD-s és koszorúérbeteggekben egyaránt. Feltételezik a *Chlamydia pneumoniae* szerepét más vascularis eredetű szembetegség, AION és arteria centralis retinae oclusio kialakulásában is.<sup>17,18,20</sup>

Ezek alapján elképzelhető, hogy a *C. pneumoniae*, hasonlóan az arteriosclerosis patogenezisében játszott szerepéhez, a korhoz kötött macula-degeneratio kialakulásáért is felelőssé tehető. Korábban két kisebb esetszámú, 25, illetve 27 beteget vizsgáló tanulmány jelent meg AMD-s betegek *Chlamydia*-fertőzöttségét illetően, ám a kérdést egyértelműen megválaszolni nem tudták a kis esetszám és a kontrollcsoporttól való szignifikáns eltérés hiányában.<sup>5,12</sup> A *C. pneumoniae* szerepét valószínűsíti, hogy *Kalayoglu és mtsai* vizsgálatukban (9 beteg) immunhisztokémiai módszerrel kimutatták a kórokozó jelenlétét AMD-eredetű membránban.<sup>7</sup>

A jelen közleményben nagyobb esetszámú beteganyagot (korhoz kötött macula-degenerációban szenvedő és koszorúérbeteg) határoztuk meg a *C. pneumoniae* fertőzöttség mértékét. Vizsgáltuk továbbá a macula-degeneratio kezdeti stádiumának megjelenési gyakoriságát az ischaemiás szívbetegekben, tovább kutatva a *C. pneumoniae* esetleges etiológiai szerepét a két betegcsoportban.

## Betegek és módszerek

Munkánk során összesen 262 beteget vizsgáltunk. Közülük 94 beteg (átlagéletkor: 73,34±10,16 év, 29 ffi, 65 nő) korhoz kötött macula-degenerációban szenvedett. 89 beteget (átlagéletkor: 62,60±9,79, 49 ffi, 40 nő) kardiológián gondoztak anginás panaszok miatt és diagnosztikus vagy terápiás koronarográfián estek át. A kontrollcsoportot 79 cataractaműtéten átesett beteg alkotta (átlagéletkor: 69,98±9,57év, 41 ffi, 38 nő), akiknél macula-degenerációra utaló eltérés nem volt látható.

Minden betegnél részletes szemészeti vizsgálatot végeztünk a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Szemklinikáján: látásélesség-vizsgálat (korrigált közeli és távoli visus), réslámpás vizsgálat (Haag–Streit-biomikroszkóppal), fundusvizsgálat indirekt, aszferikus (Volk) lencsék alkalmazásával; a fundus fotodokumentációja (Zeiss FF 450 IR funduskamera) és fluoreszcien angiográfia (FLAG, AngioVision, Medivision) történt. A macula kezdeti érintettségét Amsler-teszttel ellenőriztük.

A *C. pneumoniae*-specifikus IgG és IgM antitest meghatározása a Szegedi Tudomány Egyetem Klinikai Mikrobiológiai és Diagnosztikai Intézetében történt. Az antitestek kimutatására kétlépéses MIF-módszert (MRL Diagnostics, Cypress, California, USA) alkalmaztunk.

A kórokozóspezifikus IgM meghatározásakor a savómintákat anti-humán IgG tartalmú PBS (phosphate buffered saline) oldattal előkezeljük, majd tárgylemezre fixált elementáris testekre cseppentettük az 1:10 arányban hígított savómintát. Inkubálás és PBS-sel történt mosás után második lépésben FITC (fluoreszcien-izotiocianát) jelölt anti-humán IgM-et cseppentettünk a tárgylemezre. Inkubálás, mosás és szárítás után a tárgylemezeket fluoreszcenciamentes glicerinnal oldattal és fedőlemezzel

fedve Olympus BH-2 fluoreszcens mikroszkóp alatt, 400× nagyítással, fluoreszcenciamentes immerziós olaj használatával vizsgáltuk.

A kórokozóspezifikus IgG meghatározása során előkezelés nélkül 1:16 savóhígítással fedtük az elementáris testeket és második lépésben FITC-jelölt anti-humán IgG-vel festettük azokat, majd a fent leírt módon fluoreszcens mikroszkóp alatt értékeltük a mintákat.

## Eredmények

A három betegcsoport közül a kardiológiai betegek (89 beteg, 49 ffi, 40 nő) átlagéletkora (62,60±9,79 év) és a kontrollcsoportot alkotó cataractaműtéten átesettek (79 beteg, 41 ffi, 38 nő) átlagéletkora (69,98±9,57 év) és nem szerinti megoszlása hasonló volt. A 94 beteget (29 ffi, 65 nő) tartalmazó korhoz kötött macula-degenerációban szenvedő csoport átlagéletkora kissé magasabb volt (73,34±10,16 év), itt a szórás is nagyobb, a legfiatalabb beteg életkora 51 év, míg a legidősebbé 91 év volt. Lényegesen magasabb volt az AMD csoportban a nők aránya.

A kardiológián gondozott betegcsoportban a vizsgált szérumok közül 4 kivételével mindegyik eset (85) anti-*Chlamydia* IgM-re negatív volt. *Chlamydia*-specifikus IgG-t vizsgálva 58 pozitív (65,17%), 14 határeset (15,73%) és 17 negatív (19,10%) eredményt kaptunk. Tehát 87 esetből 72 beteg fertőződött korábban *C. pneumoniae* kórokozóval, akut fertőzése egy betegnek sem volt (1. ábra).

Az AMD-s betegcsoportban a vizsgált szérumminták közül *Chlamydia*-specifikus IgM-re 88 esetben negatív, 6 esetben határeset eredményt kaptunk, tehát egyetlen betegnél sem zajlott akut fertőzés a vizsgálat idején. Kórokozóspezifikus IgG vonatkozásában 67 esetben (71,28%) pozitív, 16 esetben (17,02%) határeset és 11 esetben (11,07%) negatív eredményt kaptunk. Tehát 94 betegből 84 esett át korábban *C. pneumoniae* fertőzésen (1. ábra).

A 94 AMD-s beteg közül 62 non-exsudatív (65,95%), míg 32 exsudatív (34,05%) típusú maculafolyamatban szenvedett. A non-exsudatív csoportban IgG-pozitivitást 45 (72,85%), határértéket 9 (14,52%) esetben találtunk, míg 8 minta (12,63%) negatívnak bizonyult. Az exsudatív AMD-s csoportban 22 esetben (68,75%) pozitívitást, 7 esetben (21,87%) határértéket találtunk, míg a további 3 minta (9,38%) negatívnak bizonyult IgG-titerre vonatkozóan (2. ábra).

A kontrollcsoportban a 79 vizsgált minta közül két esetben találtunk specifikus IgM pozitívitást, 74 minta negatívnak bizonyult és 3 határesetet észleltünk. Kórokozóspezifikus IgG pozitívitást 44 (55,69%), határeset pozitívitást 18 (22,78%) és negatív eredményt 17 (21,53%) esetben detektáltunk. Tehát a kontrollcsoport két betegének a vizsgálatkor akut infekciója zajlott, 62 beteg pedig korábban már átesett *C. pneumoniae* fertőzésen (1. ábra).

## Megbeszélés

A korhoz kötött macula-degeneratio (AMD) gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik, hetvenéves kor felett ugrásszerűen emelkedik a megbetegedések száma, lényegesen rontva az idősebb populáció életminőségét. A hazai társadalom további öregedésével ez a kórfolyamat egyre nagyobb ellátási és ápolási feladatokat, gondokat eredményezhet.

Számos közlemény jelent meg a betegség hajlamosító tényezőire vonatkozóan<sup>2,6</sup> és több feltételezett rizikófaktort ismerünk,<sup>3,14,15,16,19</sup> de a folyamat etiológiája közel sem tekinthető tisztázottnak.

A kórkép jelenlegi terápiás lehetőségei továbbra is korlátozottak, ezért a folyamat etiopatogenezisének ismerete elengedhetetlen a befolyásolható rizikótényezőkre vonatkozó prevenció stratégia kidolgozásához.

A hypertensio, hypercholesterinaemia és arteriosclerosis mind a cardiovascularis megbetegedéseknek, mind a korhoz kötött macula-degenerációnak rizikófaktora.<sup>15,16</sup> Az akut myocardialis infarctushoz vezető coronariabetegség és a *Chlamydia pneumoniae* fertőzöttség kapcsolata az 1980-as évek vége óta ismert,<sup>4,8,11,13</sup> emellett feltételezik a *C. pneumoniae* szerepét más, vascularis eredetű szembetegség kialakulásában is.<sup>17,18,20</sup>

Ezek alapján elképzelhető, hogy a *C. pneumoniae* a korhoz kötött macula-degeneratio kialakulásában is szerepet játszhat. Korábban több közlemény is megjelent a felvetéssel kapcsolatban,<sup>5,12</sup> ám a kérdést egyértelműen megválaszolni nem tudták. Klein és mtsai nagy esetszámú vizsgálatuk során sem tudták megerősíteni a macula-degeneratio gyulladós és endothel-dyszfunkción alapuló hipotézisét.<sup>10</sup> A *C. pneumoniae* szerepét alátámasztja a kórokozó jelenlétének kimutatása immunhisztokémiai módszerrel AMD-eredetű membránból, melyet Kalayoglou és mtsai sikerrel kivitelték,<sup>7</sup> míg mások nem tudták a kórokozó jelenlétét igazolni.<sup>9</sup> A kérdésre vonatkozó irodalom tehát ellentmondásokkal teli, az eredmények értékelését pedig a populáció nagy mértékű *C. pneumoniae* átfertőzöttsége tovább nehezíti.

A *C. pneumoniae* a szervezetbe kerülve immunreakciót vált ki, a termelt specifikus antitestek kimutatásával igazolhatjuk az átvészelt fertőzést. Akut, első fertőzésről beszélünk, ha a szérum IgM- és IgG-titere is emelkedett. Krónikus fertőzés, reinfekció/reaktiváció és gyógyult fertőzés esetén az IgG emelkedett, az IgM nem mérhető.

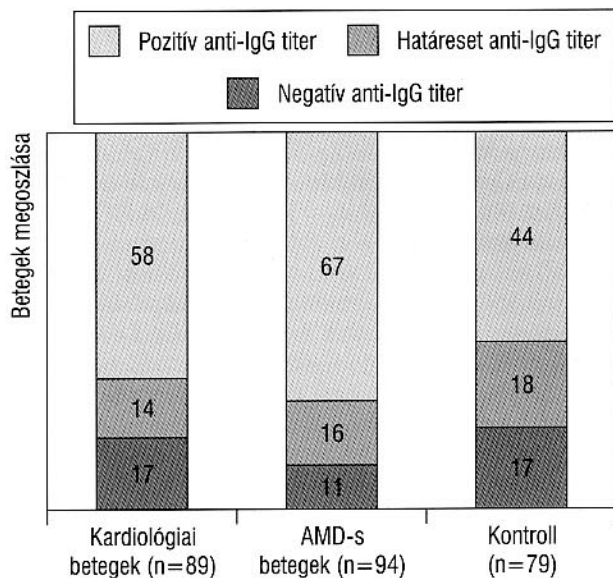
Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a *C. pneumoniae* fertőzöttség aránya az AMD-s csoportban a legmagasabb (71,28%), az ischaemiás szívbetegségben szenvedők körében szintén magas (65,17%), míg a legalacsonyabbnak a kontrollcsoportban (55,69%) bizonyult. Nem találtunk jelentős különbséget az exsudatív (68,75%) és a non-exsudatív (72,85%) típusú macula-degenerációban szenvedők IgG-pozitivitásában, tehát az esteleges infekciózus eredet a klinikai megjelenést valószínűleg nem befolyásolja.

Az ISZB klasszikus rizikófaktoraiknak és a *C. pneumoniae* fertőzés kapcsolatát vizsgálva kiderült, hogy míg infekció nélkül egy vagy két rizikótényező jelenléte nem emelte a kockázatot, addig a krónikus fertőzöttség és egy-két hagyományos kockázati tényező együttesen már jelentősen növelte a betegség kialakulásának esélyét.<sup>7</sup>

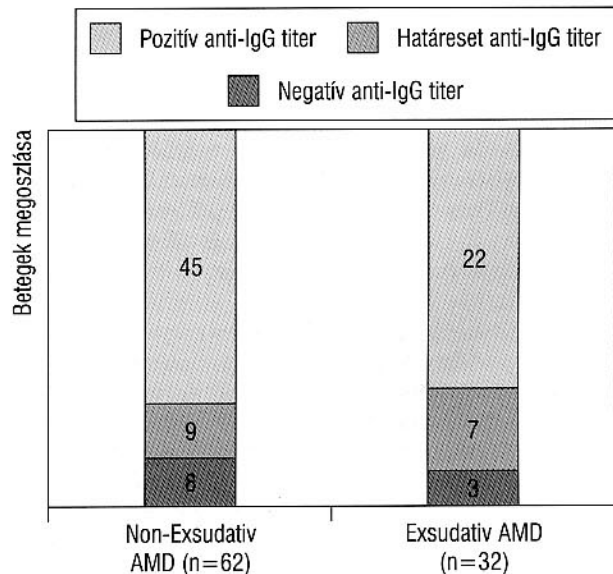
A vizsgálatba bevont, katéterezéssel igazolt coronariabetegyek körében meglepően nagy százalékban (31,42%) fordult elő fluorescein angiográfiával igazolható, panaszt még nem okozó maculaeltérés (incipiens AMD). Ezen betegek mindegyikénél anti-*C. pneumoniae* IgG pozitivitást is találtunk. Mivel az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegcsoportnak az átlagéletkora mintegy 15 évvel alacsonyabb volt, mint az AMD-s betegcsoporté, felmerül a következtetés, hogy az életkor mellett a meglévő arteriosclerosis és endothel-dyszfunkció időben korábban helyezi a maculabetegség kialakulását. Ezen betegeknél megfigyelt teljes átfertőzöttség igazolni látszik azt a feltételezést, hogy a krónikus *Chlamydia pneumoniae* infekció potenciózhatja az egyéb rizikótényezők hatását.

Hangsúlyozni kívánnánk a szemészeti obszerváció jelentőségét olyan, fokozott kockázatú betegcsoportban, ahol a vascularis érintettség kis- és nagyerekre egyaránt vonatkozhat, a macula-degeneratio korai felismerése céljából.

Célszerűnek látszik a jövőben több, eddig ismert rizikótényező együttes előfordulásának felmérése, a korhoz kötött macula-degenerációs, koszorúérbeteg-csoportokban, a



1. ábra. A *C. pneumoniae* anti-IgG szeropozitivitás megoszlása az egyes betegcsoportokban



2. ábra. Szeropozitivitás változása az AMD altípusaiban

különböző kockázati tényezők egymást erősítő hatásának bizonyítására. A későbbiekben a *Chlamydia*-fertőzöttség mellett egyéb gyulladási faktorok együttes vascularis endothelkárosító szerepe is tisztázásra szorulhat.

## Irodalom

1. Congdon N., O'Colmain B., Klaver CC., Klein R., Munoz B., Friedman DS., Kempen J., Taylor HR., Mitchell P.: Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 477-485.
2. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C.: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2000; 342(7): 483-492.
3. Hogg R., Chakravarthy U.: AMD and micronutrient antioxidants. *Curr Eye Res* 2004; 29(6): 387-401.
4. Huittinen T., Leinonen M., Tenkanen L., Virkkunen H., Manttari M., Palosuo T., Manninen V., Saikku P.: Synergistic effect of persistent *Chlamydia pneumoniae* infection, autoimmunity, and inflammation on coronary risk. *Circulation* 2003; 107(20): 2566-2570.
5. Ishida O., Oku H., Ikeda T., Nishimura M., Kawagoe K., Nakamura K.: Is *Chlamydia pneumoniae* infection a risk factor for age related macular degeneration? *Br J Ophthalmol* 2003; 87(5): 523-524.
6. Javitt J.C., Zhou Z., Maguire M.G., Fine S.L., Willke R.J.: Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1534-1539.
7. Kalayoglu M.V., Bula D., Arroyo J., Gragoudas E.S., D'Amico D., Miller J.W.: Identification of *Chlamydia pneumoniae* within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(11): 1080-1090.
8. Kalayoglu M.V., Libby P., Byrne G.I.: *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002; 288(21): 2724-2731.
9. Kessler W., Jantos C.A., Dreier J., Pavlovic S.: *Chlamydia pneumoniae* is not detectable in subretinal neovascular membranes in the exudative stage of age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 333-337.
10. Klein R., Klein E.K.B., Knudtson M., Wong T.Y., Shankar A., Tsai M.Y.: Systemic markers of inflammation, Endothelial Dysfunction and Age-Related Maculopathy *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 35-44.
11. Liu R., Yamamoto M., Moroi M., Kubota T., Ono T., Funatsu A., Komatsu H., Tsuji T., Hara H., Hara H., Nakamura M., Hirai H., Yamaguchi T.: *Chlamydia pneumoniae* immunoreactivity in coronary artery plaques of patients with acute coronary syndromes and its relation with serology. *Am Heart J* 2005; 150(4): 681-688.
12. Nagy A., Facsó A., Deák J., Berta A.: A szenilis macula-degeneráció újabb etiológiai megközelítése. *Szemészet* 2002; 139: 45-49.
13. Saikku P., Leinonen M., Mattila K., Ekman M.R., Nieminen M.S., Makela P.H., Huutonen J.K., Valtonen V.: Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2(8618): 983-986.
14. Tomany S.C., Cruickshanks K.J., Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D.: Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(5): 750-757.
15. Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R., Klein R., Mitchell P., Vingerling J.R., Klein B.E., Smith W., De Jong P.T.: Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111(7): 1280-1288.
16. van Leeuwen R., Ikram M.K., Vingerling J.R., Witteman J.C., Hofman A., de Jong P.T.: Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9): 3771-3777.
17. Vecsei P.V., Kircher K., Reitner A., Khanakah G., Stanek G.: *Chlamydia pneumoniae* in central retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80(6): 656-659.
18. Vecsei P.V., Kircher K., Reitner A., Khanakha G., Stanek G.: *Chlamydia* in anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmologica* 2002; 216(3): 215-20.
19. Vingerling J.R., Hofman A., Grobbee D.E., de Jong P.T.: Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(10): 1193-1196.
20. Weger M., Haas A., Stanger O., El-Shabrawi Y., Temmel W., Maier R., Berghold A., Haller-Schober E.M.: *Chlamydia pneumoniae* seropositivity and the risk of nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology* 2002; 109(4): 749-752.

Levelezési cím: Dr. Ujhelyi Bernadett

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika

4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-mail: ujhelyi\_berna@yahoo.com