

CO BY MĚL UROLOG VĚDĚT O CHLAMYDIOVÝCH INFEKČÍCH - PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

MUDr. Kateřina Bartoníčková

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Chlamydia trachomatis je nejčastějším sexuálně přenášeným patogenem v rozvinutých zemích. Je původcem urogenitálních a očních infekcí s projevy artritidy, perihepatitidy a proktitidy, vyvolává chronické obstrukční plicní procesy a reaktivní artritidu. V současné době se zkoumá vztah chlamydií k ateroskleróze, bronchogennímu karcinomu a onemocněním CNS. V laboratorní diagnostice se uplatní přímý průkaz ze sekretů kultivací, detekcí antigenu a detekcí úseku nukleové kyseliny a současně nepřímý průkaz protilátek ze séra. Terapeuticky podáváme makrolidy, tetracykliny a fluorochinolony pro velmi dobrý nitrobuňkový průnik a účinek na chlamydie. Nezbytná je cílená prevence a vyhledávání rizikových skupin.

Klíčová slova: chlamydie, pohlavně přenosné infekce.

WHAT SHOULD UROLOGIST KNOW ABOUT CHLAMYDIAL INFECTIONS

Chlamydia trachomatis is most frequent sexually transmitted bacterial pathogen in developed countries. She is source of urogenital and ocular infections with manifestation of arthritis, perihepatitis and proctitis. *Chlamydia pneumoniae* provokes chronic pulmonary obstructive disease and arthritis. Now relation to atherosclerosis, bronchogenic cancer and some of disease of CNS is investigated. We apply direct culture, detection of antigens and nuclear acid both with serologic examinations in laboratory diagnostic methods. Macrolids, tetracyclines and fluoroquinolones are favorite for treatment due their good intracellular penetration and antichlamydial effect. Prevention and screening for risk groups is necessary.

Key words: chlamydia, sexually transmitted disease.

Nemoci vyvolané chlamydiemi jsou známy po staletí. Závažná oční infekce - trachom, která vede k oslepnutí, byla známa již ve starém Egyptě a Číně. Dodnes představuje závažný problém v rozvojových zemích oblasti tropů. V téže oblasti je rovněž endemický výskyt pohlavně přenosného onemocnění s postižením zevního genitálu a uzlin - lymphogranuloma venereum. *Chlamydia trachomatis* byla objevena v r. 1907 I. Halberstaedterem a S. von Prowazkem (8). Jako původce pohlavně přenosných nemocí ve vyspělých zemích byla identifikována teprve nedávno v r. 1975 J. T. Graystonem a S. T. Wangem a v roce 1978 J. Schachterem (8). Zpřesnění diagnostiky, vývoj a rozšíření nových metod, vedoucích k určení původce a stále většího okruhu nemocných vedly ke zjištění, že chlamydiové infekce jsou jedním z nejzávažnějších globálně zdravotnických problémů. Autoři se shodují v tom, že *Chlamydia trachomatis* je nepochybně nejčastějším původcem sexuálně přenosných nemocí v průmyslově rozvinutých zemích. Podle údajů WHO je každoročně hlášeno 500 milionů nových sexuálně přenosných onemocnění, z toho 90 milionů představují infekce, vyvolané *Chlamydia trachomatis*. Nejvíce ohroženou skupinou jsou lidé ve věku 15-30 let obojího pohlaví (7).

Základní mikrobiologické údaje

Chlamydie se řadí mezi gramnegativní bakterie. Od ostatních gramnegativních bakterií se ale odlišují stavbou buněčné stěny a způsobem života. Mají odlišné složení buněčné stěny, ve které není přítomná kyselina muramová a jsou více zastoupeny lipidové složky. Chlamydie jsou obligatorní intracelulární parazité, neschopní syntetizovat vlastní ATP. Tato vlastnost je zcela odlišuje od ostatních bakterií. Jsou proto charakterizováni jako energetičtí parazité (3, 7, 8). Podle nové taxonomie byla

čeleď Chlamydiaceae, dosud zahrnující pouze jeden rod, přerozdělena na podkladě analýzy 16srRNA na dva rody. Rod *Chlamydia*, v němž jsou klasifikovány druhy *Chlamydia trachomatis*, *muridarum* a *suis* a rod *Chlamydophila* s druhy *Chlamydia pneumoniae*, *pecorum*, *psittaci*, *abortus*, *caviae* a *felis*. Lidské infekce vyvolávají *Chlamydia trachomatis*, *pneumoniae* a *psittaci*, která je původcem sporadických antropozoonóz (3, 7, 11).

Růstový cyklus chlamydií je také výrazně odlišný od jiných mikroorganismů. Základem je elementární tělísko. Elementární tělísko je infekční forma chlamydie. Je malé, velikosti 250-400 nm, je metabolicky neaktivní, samo se nereprodukuje. Toto tělísko se přiblíží k hostitelské buňce a do buňky se dostane receptorem zprostředkovanou endocytózou. V útvaru tzv. endozomu zůstává v průběhu celého růstového cyklu. Endozom se v důsledku opakované reprodukce zvětšuje a je v napadené buňce patrný morfologicky jako tzv. inkluzní tělísko. Inkluzní tělíska *Chlamydia trachomatis* obsahují glykogen a jsou proto barvitelná Lugolovým roztokem. Tohoto jevu se dříve využívalo k jednoduché mikroskopické diagnostice chlamydií v napadené tkáni. Za 8-9 hodin se elementární tělísko přemění ve větší retikulární tělísko. Retikulární tělísko má velikost 800-1 000 nm, je vysoce metabolicky aktivní, ale neinfekční. Retikulární tělísko se intenzivně několik hodin binárně dělí, a poté opět kondenzuje do elementárních tělísek. Celý růstový cyklus chlamydií trvá 48-72 hodin a končí rozpadem hostitelské buňky a uvolněním velkého množství infekčních elementárních tělísek (až 10 000). Existuje ale forma permanentní buněčné infekce, při které hostitelská buňka nezahyne, ale mechanismem exocytózy uvolňuje intaktní elementární tělíska. Perzistence byla poprvé popsána Moulderem v r. 1980. Při perzistenci se vytvoří intracelulární, dále se nedělící forma chlamydie

s omezenou metabolickou kapacitou. Pozměněné biochemické a antigenní vlastnosti bakterie následně modifikují klinické projevy infekce, ale i možnosti diagnostiky. Např. pacient bez klinických projevů onemocnění má prokázané chlamydiové inkluze. Právě perzistující forma je předmětem intenzivního zkoumání. Výstupem by měly být praktické pokyny, jak postupovat při léčbě a diagnostice (3, 7, 11).

Chlamydie a imunita

Infekce chlamydiemi charakterizuje složitá imunologicko - imunopatologická problematika, přesahující rámec tohoto sdělení. Podstatné pro klinika je vědět, že chlamydie mohou výrazně modifikovat nespecifickou i specifickou imunitní odpověď na infekci. V praxi se jedná o pacienty postižené reaktivní chlamydiovou artritidou a ženy s tubárním faktorem infertilitu. Základním patogenetickým mechanismem je chronický zánět, který již sám o sobě přestavuje deregulaci imunity. Jeho nejčastějším důsledkem je fibroprodukce. V současné době se zkoumá vztah imunologicky indukované autoagresivity nejen k zánětu, ale ke vzniku nádorového bujení (7, 11).

Klinické projevy onemocnění, epidemiologie

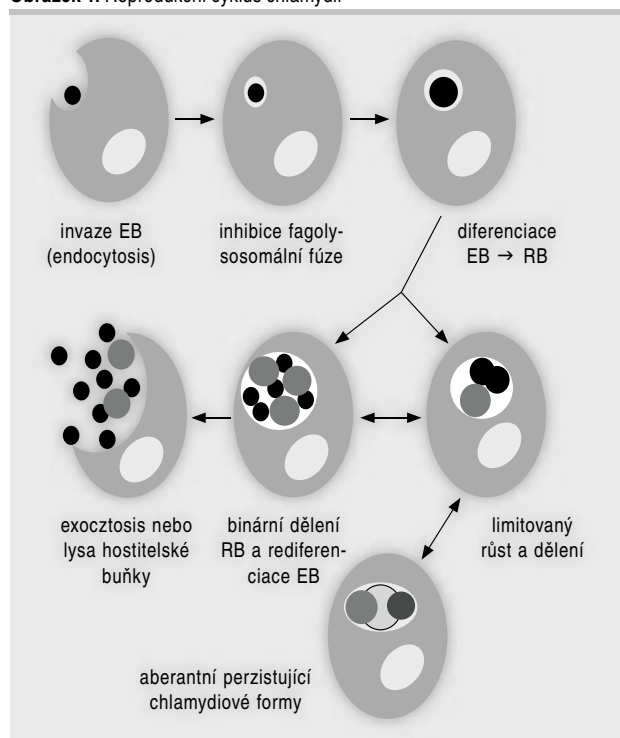
Infekce *Chlamydia trachomatis*

1. **Trachom.** Je vyvolán sérotypy A, B, Ba, C. Udává se statisticky jako nejčastější příčina slepoty. Projevem je chronická keratokonjunktivitida s ohrazenou folikulární reakcí, hypertrofií papily, následnými fokálními nekrozmami se zjizvením spojivky víček a tím možné abrazi rohovky řasami, zakalením rohovky a slepotou. Rezervoárem akutní infekce jsou děti, nemoc přenášejí mouchy. Inkubační doba je 25–30 let po vrcholu infekce (7, 9).

2. **Lymphogranuloma venereum.** Je vyvolán sérotypy L1, L2, La2, L3. Projevem je rozsáhlý destruktivní zánět oblasti zevního genitálu a perianální oblasti s jizvením. Je možná infekce i jiných lokalizací (oko, ústní sliznice) nebo projevy systémové (hepatitida, artritida, pneumonie, meningoencefalitida). Onemocnění probíhá ve 3 stádiích. 1. stádium jsou nebolestivé vezikulární nebo ulcerativní léze zevního genitálu, které spontánně odezní. 2. stádium je nebolestivá inguinální lymfadenopatie, u mužů provázené třesavkou a zimnicí. U žen jsou první dvě stadia oligosymptomatická až asymptomatická, až 10× častěji než u mužů se u nich rozvine až komplikované 3. stádium. Přenos je výhradně pohlavním stykem (7, 9).

3. **Urogenitální a oční infekce.** Jedná se o nejčastější typ onemocnění, který vyvolávají sérotypy D – K. Má převážně asymptomatický průběh a vysoké riziko chronicity. Klinicky manifestní je často až ve formě fibroproduktivních zánětů hlavně pohlavních orgánů se sterilitou, vyvolává systémová onemocnění. Je možný vertikální přenos z matky na dítě, u kterého se rozvine keratokonjunktivitida. Spoluúčast *Chlamydia trachomatis* při vzniku karcinomu děložního čípku a ovaria je obsahem řady prací. Onemocnění má vážné zdravotní a ekonomické důsledky pro postižené, vysoké celospolečenské náklady na diagnostiku a te-

Obrázek 1. Reprodukční cyklus chlamydií



rapii. Je reálná možnost prevence včasným vyhledáváním a léčbou akutních infekcí, především u rizikové skupiny mladých žen a jejich partnerů (2, 3, 7, 9, 11).

Infekce *Chlamydia pneumoniae*

Šíří se kapénkovou infekcí i přímým kontaktem. Většina primoinfekcí proběhne asymptomaticky v předškolním věku s prudkým nárůstem případů ve skupině 6–20letých. Promořenost pokračuje pomalu až do nejvyšších věkových skupin, dospělá populace vykazuje v průměru 60% promořenost. Projevem onemocnění je akutní infekce horních nebo dolních dýchacích cest. Komplikací může být artritida, řidčeji myokarditida. Perzistující infekce je možná. Její význam je zkoumán ve vztahu k artritidě, astmatu, chronické bronchoobstrukční chorobě plicní, fibróze plicní, ateroskleróze, bronchopulmonálnímu karcinomu a onemocnění CNS chronického typu (např. RS) (1, 7, 8).

Diagnostika

V ČR byla chlamydie poprvé prokázána v cervikálním stěru vysoce promiskuitních žen na buněčných kulturách v r. 1983 J. Korbem a spolupracovníky. Právě doc. MUDr. J. Korb, CSc., MUDr. M. Štefánek, CSc. z Vojenského ústavu hygieny, epidemiologie a mikrobiologie v Praze, kolektiv vedený MUDr. J. Straussem, CSc. z referenční laboratoře pro chlamydie Institutu hygieny a epidemiologie a pracovníci Krajských hygienických stanic v českých Budějovicích (MUDr. E. Žampachová) a Ostravě přispěli k zavedení diagnostiky v České republice (8).

Diagnostické postupy prokazují agens přímo z klinického materiálu kultivací, detekcí antigenu nebo detekcí nukleové kyseliny a nepřímo průkazem protilátek. Pro

přímý průkaz je podmínkou správně provedený odběr materiálu. Vzhledem k intracelulární lokalizaci chlamydií je nutno postupovat tak, aby v materiálu byly dostupné buňky, obsahující chlamydie. Doporučované abrazivní techniky využívají nejčastěji gynekologové pro odběry z cervixu a méně často z uretry. Proti abrazivním odběrům z uretry je vysoká bolestivost pro pacienta a riziko mechanického poranění uretry. V urologii využíváme raději přirozené deskvamace povrchních buněk, které odloží do moče a doporučujeme detekci z první ranní moče. Pokud nelze dopravit do hodiny materiál do laboratoře, doporučujeme materiál zmrazit na 18–20 °C a dopravovat ho v ledové tříšti proto, aby se zamezilo ovlivnění vyšetření inhibitory. Diagnostické průkazy je možno provádět podle potřeby i z rektálního výtěru, z výtěru z nosofaryngu a konjunktiválního vaku. **Kultivace** s mikroskopickým průkazem živého agens na tkáňových kulturách je technicky náročná na odběr materiálu, transport a zpracování. Právě technické chyby při odběru a další manipulace mají za následek nižší citlivost této metodiky 60–80 %, která byla a ještě je považována za zlatý standard a definitivní metodiku. Dnes se doporučuje jako kontrolní vyšetření po terapii a využívá se spíše pro epidemiologické a vědecké účely, než pro rutinní diagnostiku. Detekce **antigenů metodou ELISA a MIF** má citlivost 50–60 %, v případě rychlotestů pouze 50–60 %! Tyto metodiky jsou sice rychlé, ale náročné na hodnocení, které vyžaduje posouzení zkušeným pracovníkem. Využívají se k vyšetřování vysoce rizikové populace a podle kritérií WHO nejsou vhodné jako obecný screening. **Průkaz nukleových kyselin** metodikou PCR nebo LCR je výhodný pro vysokou senzitivitu až 90–98 %. Preferenčně se doporučují k vyšetřování mužské uretry a vzorků moče, které obsahují méně specifických inhibitorů, než vzorky z cervixu. **K nepřímému průkazu** se využívají **rodově specifické protilátky** proti chlamydiovému lipopolysacharidu metodikou ELISA nebo **druhově specifické protilátky** metodikou nepřímé imunofluorescence (MIF). Posuzují se protilátky IgM, IgA a IgG nejen v aktuálních titrech, ale především v dynamice v čase. Vývojem diagnostických metod se za posledních 15 let změnil doporučené standardy. Nyní je zlatý standard definován jako pozitivita DNA/RNA amplifikační technikou s kultivační pozitivitou, ale i negativitou!! Podle doporučených směrnic WHO (A. Starý a kolektiv, 9/2000) jsou doporučeny amplifikační DNA/RNA metodiky na screenigová vyšetření z moče a výtěrů z introitu. Kontrolní vyšetření pro genitální chlamydiové infekce má význam provádět za 3, lépe 4 týdny po terapii. Samostatné serologické vyšetření pro vyšetření genitální infekce chlamydiemi není vhodné (3, 5, 7, 8, 11).

Pro **diagnostiku Chlamydia pneumoniae** v důsledku absence dostatečně citlivých a specifických molekulárně biologických testů v rámci dostupné laboratorní diagnostiky je serologické vyšetření dosud metodou volby. Pouze u konjunktivitidy je možná detekce antigenu ze spojivkového vaku. Doporučuje se kombinace rodově a druhově specifických protilátek s hodnocením dynamiky (7, 11). Pro **diagnostiku Chlamydia psittaci** je metodou volby průkaz druhově specifických protilátek, pro posouzení dynamiky

vývoje je možné použít v kombinaci s druhově specifickým testem i rodově specifické protilátky (1, 7).

Terapeutické možnosti

Metodou volby je použití antibiotika s protichlamydiovým účinkem a s dobrým intracelulárním průnikem. Uvedenému vyhovují zejména makrolidy, tetracykliny a chinolony. Postupy u akutních infekcí využívají možnosti jedné dávky azalidů nebo 7denní léčby makrolidy, tetracykliny nebo chinolony. V graviditě se doporučuje z makrolidů josamycin nebo erytromycin. U azitromycinu dostupná data nesvědčí pro kontraindikaci podávání. U pacientů s chronickou infekcí a systémovými projevy je naopak doporučeno prolongované podávání, které se pohybuje obvykle od 6 do 12 týdnů podle závažnosti klinických projevů a dynamiky infekce. Nedílnou součástí terapie je současná léčba sexuálního partnera/partnerů, pokud je možná, po dobu léčeni a až do kontrolních testů chráněný styk. U chronických infekcí se systémovými projevy je podle nálezů možno podat antiflogistika s blokátory cox-2, enzymoterapii nebo imunoterapii, po dohodě vyšetření imunologem (3, 6, 7, 11, 14).

Tabulka 1 – doporučené dávkování pro nekomplikované infekce dospělých.

Tabulka 2 – terapie chlamydiových infekcí v graviditě.

Tabulka 3 – doporučené dávkování pro komplikované infekce dospělých.

Prevence

Součástí správné prevence je, kromě všeobecné výchovy a informovanosti odborníků a veřejnosti, správný

Tabulka 1. Terapie nekomplikované chlamydiové infekce dospělých

Základní léčba
Azitromycin 1g jako bolus nebo Doxycyklin 100 mg / 2x denně / 7 dní
Alternativní léčba
Erytromycin 500 mg / 4x denně / 7 dní nebo Ofloxacin 200 mg / 2x denně / 7 dní nebo Roxithromycin 150 mg / 2x denně / 7 dní nebo Clarithromycin 250 mg / 2x denně / 7 dní

Tabulka 2. Terapie chlamydiové infekce v graviditě

Základní léčba
Erytromycin 500 mg / 4x denně / 7 dní nebo Josamycin 750mg / 2x denně / 7 dní nebo 500 mg / 3x denně / 7 dní
Alternativní léčba při nesnášenlivosti makrolidů
Amoxicilin 500 mg / 3x denně / 14 dní

Tabulka 3. Terapie komplikované chlamydiové infekce dospělých

Základní léčba
Azithromycin 1 g / 1x týdně / opakovat podle závažnosti infekce do cílové dávky 4–12 g !!! Lze výhodně kombinovat s ciprofloxacinem 500 mg 1x denně po celou dobu terapie
Alternativní léčba
Doxycyklin 100 mg / 2x denně / 2–3 týdny nebo Erytromycin 500 mg / 4x denně / 2–3 týdny nebo Josamycin 750 mg / 2x denně 2–3 týdny nebo 500 mg 3x denně 2–3 týdny

screening. Vzhledem k vysoké promořenost populace a ekonomické náročnosti vyšetřovacích metod není zatím v ČR prováděn. Za provádění screeningu zatím nejvíce bojují gynekologové, kteří mají nejlépe statisticky zpracovaná data, týkající se infertility a pánevních zánětů. Doporučený screening by měl být prováděn u

1. osob trpících příznaky chlamydiové infekce

- ženy se zánětlivým pánevním onemocněním
- muži s nespecifickou uretritidou
- kojenci se zánětem spojivek a jejich rodiče
- pacienti se STD
- ženy před umělým ukončením těhotenství - sexuální partneri infikovaných osob

2. asymptomatické osoby

- asymptomatické sexuálně aktivní ženy do 25 let
- asymptomatické ženy nad 25 let, mající nového sexuálního partnera i dva a více partnerů za rok
- u pozitivních případů výše uvedených žen dohledání a léčba partnerů

Z uvedeného je zřejmé, jak náročné je provádět správný screening takto rozšířené STD (2, 3, 4, 7, 12, 13, 14).

Závěr

V urologické praxi přicházejí nejčastěji k vyšetření muži s příznaky uretritidy či uretroprostatitidy. Pokud se jedná pouze o genitální symptomatologii, je nutné v rámci etiologie STD vyšetřit cíleně i chlamydie. U pacienta, který užíval antibiotika naslepo, je nutno vyčkat s odběrem materiálu na chlamydie alespoň 4 týdny po dobrání antibiotika, aby bylo vyšetření validní. Velice často se Chlamydia trachomatis vyskytuje společně s jinými STD nebo s původci běžných zánětů uretry. Pozitivní nález jiných bakteriálních

původců chlamydie nevyklučuje. U žen s problematikou cystalgií a uretralgií je nutno rovněž pomyslet na chlamydiovou etiologii. Opět s dostatečným časovým odstupem po vysazení antibiotické léčby je vhodné provést kultivaci z moče a pacientku odeslat na gynekologii na diagnostiku z cervixu. Při podezření na systémové chronické onemocnění chlamydiemi mohou být vstupní povrchy - sliznice urogenitálu - bez dostatečného obsahu agens. V těchto případech je vhodné vyšetřovat nemocné sérologicky, nejlépe s dynamikou protilátek a tuto posoudit vzhledem ke klinickému nálezu. U těchto pacientů, nečastěji s projevy artritidy nebo syndromu bolestivého pánevního dna, indikujeme dlouhodobé terapeutické režimy. Vždy doplňujeme vyšetření a léčbu sexuálního partnera a příslušná režimová opatření. Vzhledem k všeobecnému nadužívání antibiotik a velmi častému (typickému) asymptomatickému průběhu chlamydiové infekce někdy nepřesně posuzujeme tzv. akutní nekomplikovanou infekci a máme proto selháni krátkodobé léčby. To nemusí být zaviněno nedostatečnou compliance pacienta. U spolupracujícího nemocného je vhodné dodržet odstup od kontrolního vyšetření a znovu provést ve spolupráci s mikrobiologem diagnostické vyšetření.

Seznam použitých zkratk:

- STD - sexually transmitted disease, pohlavně přenosné nemoci
 PCA - polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce
 LCR - ligase chain reaction, ligázová řetězová reakce
 MIF - mikroimunofluorescence
 ELISA - enzyme Linked Immunosorbent assay, enzymoimunoanalýza

Literatura

1. Číslaková L, Pospíšil R, Prokopčáková H, Várady L, Holler J, Peterková J. Infekce vyvolané chlamydiemi - příspěvek k ich epidemiologii a klinice. Slovenský lékař, 1994; 11-12: 55-57.
2. Hillis SD, Wasserheit JN. Screening for chlamydia - a key to the prevention of pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 1996; 334, 21: 1399-1401.
3. Chlamydia trachomatis study group -workshop, Brjuni, May 19-22, 2002.
4. Kliment M, Boháčková A, Štencl J, Kazár J, Zuzuřová M, Baksa D. Výskyt chlamydií, mykoplazmiem a ureaplazmiem u gynekologických pacientok. Slovenská gynekológia a porodnictví 1994; 1, 2: 16-18.
5. Mašata J, Rezáčová J, Draždáková M, Příbylová M. Diagnostika chlamydiové infekce v gynekologii. Praktická gynekologie 1999; 3: 36-39.
6. Mašata J, Rezáčová J, Sodja I. Léčba chlamydiové urogenitální infekce. Čes. Gyn. 1998; 63, 4: 279-282.
7. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydiové infekce. Praha: Triton, 2001: 111 s.

8. Pavlík E. Nepřehlížejme chlamydie I. Statim, 1992; 1, 18: 4-5.
9. Pavlík E. Nepřehlížejme chlamydie II. Statim, 1992; 1, 19: 4.
10. Pavlík E. Nepřehlížejme chlamydie III. statim, 1992; 1: 20: 4-5.
11. Pilka L. Chlamydiová infekce v gynekologické praxi. Gynekolog, 1997; 6, 1: 9-14.
12. Rezáčová J, Mašata J, Sodja I. Chlamydia trachomatis a její podíl na neplodnosti žen, Čes. Gyn. 1998; 63, 4: 276-279.
13. Rezáčová J, Mašata J, Drbohlav P. Vyšetření chlamydiové infekce u sterilních žen - manželských párů léčených na I. gynekologické klinice v Praze. ČLČ, 1966; 135, 8: 259.
14. Sary A. a kol. Richtlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Diseases. September 2000.