

Chlamydie v centru pozornosti Jaké je riziko importu Lymphogranuloma venereum?

Chlamydia in the limelight. What is the risk of importation of Lymphogranuloma venereum?

Hana Zákoucká

Souhrn • Summary

Chlamydie jsou obligátní intracelulární paraziti využívající ATP hostitelské buňky. Struktura odpovídá gramnegativním bakteriím. Přes intenzivní pozornost věnovanou této čeledi a zejména sexuálně přenášenému druhu *Chlamydia trachomatis*, lze vzhledem k jejich biologii a biologii člověka očekávat nová překvapení. Lymphogranuloma venereum (LGV), které se v rozvinutém světě se vyskytovalo dříve v podstatě sporadicky jako importovaná nákaza, nyní však potvrdilo všeobecnou globalizaci světa. U žen a mužů se infekce LGV může manifestovat jako proktitida.

Chlamydiae are obligatory intracellular parasites that utilize host cell ATP and gain access into the host cell via either parasite-specified phagocytosis or receptor-mediated endocytosis. They are similar in structure to Gram-negative bacteria. Despite the great attention paid to this family in general and to the sexually transmitted species Chlamydia trachomatis in particular, further surprises are expected in view of their biology and human biology. Lymphogranuloma venereum (LGV), a systemic sexually transmitted infection (STI), caused by a variety of the bacterium Chlamydia trachomatis rarely occurred in the Western world. However, in January 2004, public health officials in the Netherlands noted an outbreak of LGV. Since then, LGV cases have been reported from several European countries, the United States of America and Canada. In women and men having sex with men, the infection may manifest as severe proctitis. Asymptomatic and sub-clinical cases were also identified.

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2009; 18(1): 25–28.

Úvod

Chlamydiové infekce jsou nesporně velmi časté. S kapénkovou nákazou způsobenou *Chlamydophila pneumoniae* se během svého života setká zhruba 80% populace; sexuálně

přenosná infekce (STI) vyvolaná *Chlamydia trachomatis*, sérovary D-K, je považována za nejčastější bakteriální STI na světě. Vzhledem k tomu, že zejména STI infekce zvyšují výrazně morbiditu a tím i náklady na zdravotní péči, je jim

celosvětově věnována mimořádná pozornost. Mimo to bývají chlamydiové infekce jako skupina dávány do souvislosti s chronickými onemocněními s multifaktoriální etiologií (aterioskleróza, astma, roztroušená skleróza apod.). Přes detailní pozornost, která je jim věnována, mohou stále ještě překvapit. Lymphogranuloma venereum (LGV) označované též jako IV. pohlavní nemoc, morbus Nicolas-Favre, bylo poprvé klinicky popsáno Walacem v roce 1833. V rozvinutém světě se vyskytovalo dříve v podstatě sporadicky, obvykle v souvislosti s importem nákazy z endemických oblastí. Nizozemí však překvapivě ohlásilo v lednu 2004 zvýšený výskyt infekcí diagnostikovaných jako LGV, následovaly další západoevropské státy.

Etiologie

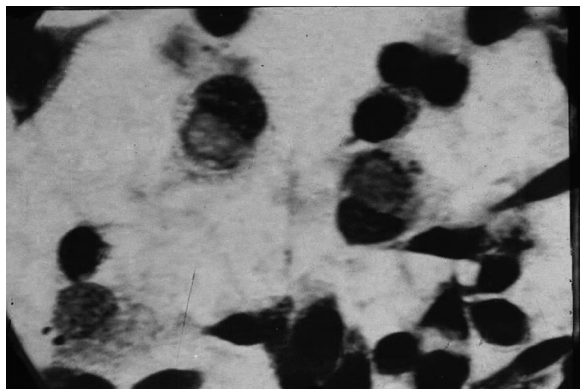
Do čeledi *Chlamydiaceae* náleží, podle nové taxonomie platné od roku 1999, pro humánní medicínu významné rody *Chlamydia* s druhem *Chlamydia trachomatis* a *Chlamydophila* s druhy *Chlamydophila pneumoniae*, *psittaci* a *pecorum*. Oddělení rodu *Chlamydophila* si vyžádalo studium příbuznosti genomu, nicméně v klinické praxi stále ještě dominuje nomenklatura původní. Sérovary L₁, L₂, La₂, L₃ *Chlamydia trachomatis*, označované také jako biovar LGV, by pro svou odlišnost mohly být odděleny od ostatních do zvláštního species.

Tabulka: Humánní infekce způsobené chlamydiemi

č.	druh	onemocnění	výskyt
1	<i>Chlamydia trachomatis</i> sérovary D-K	STI, záněty v oblasti urogenitálu	celosvětově
2	<i>Chlamydia trachomatis</i> sérovary A, B, Ba, C	trachom	tropy a subtropy
3	<i>Chlamydia trachomatis</i> sérovary L1-L3	STI, lymphogranuloma venereum	tropy a subtropy
4	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	bronchitidy, sinusitidy, pneumonie	celosvětově
5	<i>Chlamydophila psittaci</i>	psitakóza, ornitóza	v souvislosti s infikovanými papoušky nebo jinými ptáky
6	<i>Chlamydophila pecorum</i>	veterinární patogen	v souvislosti s infikovanými ptáky

Obrázek 1:

Buňka postížená chlamydiovou infekcí po obarvení Giemsou



Strukturou jsou chlamydie blízké gramnegativním bakteriím. Existují jako obligátní intracelulární energetičtí paraziti, ke svým metabolickým procesům využívají ATP hostitelské buňky. Život chlamydií probíhá ve zvláštním rytmu střídání metabolicky aktivní fáze – retikulárního tělíska (neinfekční, dělení schopného, 0,8–1,0 μm), a metabolicky neaktivní infekční formy – elementárního tělíska (0,3–0,4 μm). Růstový cyklus je průměrně 48–72 hodin dlouhý, na jeho konci je cytoplasma buňky vyplněna elementárními tělísky (až 10 000 partikulí), uzavřenými v endozomu. Infekční agens může být uvolněno prasknutím hostitelské buňky (nejčastěji), nebo exocytózou (uplatňuje se u permanentně infikovaných, přežívajících buněk). Celkem 98 % kmenů *Chlamydia trachomatis* a 70 % kmenů *Chlamydophila psittaci* má extrachromozomální DNA (tzv. kryptický plasmid), ta se využívá v přímé molekulární diagnostice. Odolnost vůči vnějším fyzikálním a chemickým vlivům není velká, velmi rychle hynou při teplotě nad 56 °C, po expozici běžným dezinfekčním prostředkům, nesnášejí vyschnutí (s výjimkou *Chlamydophila psittaci*).

Klinický obraz Lymphogranuloma venereum

Obvykle odlišujeme tři stadia. Inkubační doba je cca 2–3 týdny (v rozmezí 3–30 dní) od kontaktu s infekcí, chlamydie se nejdříve šíří lymfatickými cestami a následně hematogenně.

Klasicky se v **I. stadiu** papula přecházející přes papulovesikulu a papulopustulu mění až v plošnou ulceraci se serózní sekrecí a povleklou spodinou. Projev je typický na genitálu, event. perigenitálně. Inkubační doba může být i výrazně delší. Bakterie se rovněž mohou vyskytovat zcela asymptomaticky v uretře nebo v cervixu. Za těchto okolností se nosič nebo nosička stávají významným zdrojem choroby pro ostatní populaci.

Za cca další 2 týdny se původce lymfatickými cestami dostává do spádových uzlin. Lymfadenitida je výrazná, bolestivá, fixovaná ke kůži, proti spodině však pohyblivá. Kožní povrch se zbarvuje od zarudlé přes lividně-červenofialovou až po hnědočervenou. Centrum absceduje a následně perforuje na povrch. Vytéká hnisavý sekret. Po zhojení zůstává vtažená jizva.

II. stadium je doprovázeno celkovými příznaky – horečkou, slabostí, nechutenstvím, celkovou nevlí. Mohou se objevit revmatoidní obtíže, exantémy typu erythema nodosum nebo multiforme, konjunktivitida, hepatosplenomegalie, artralgie, meningoencefalitida, bolesti hlavy.

Obrázek 2:

Buňka postížená chlamydiovou infekcí po obarvení imunofluorescenčním barvivem

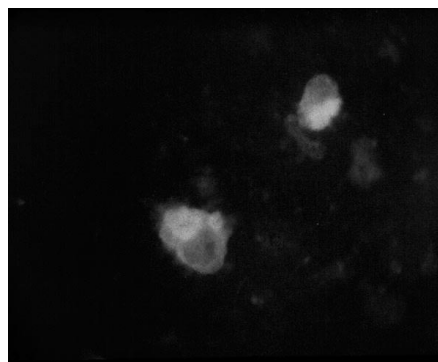


Foto: MUDr. E. Pavlík, CSc.,
1. LF UK, Ústav imunologie a mikrobiologie

V horizontu několika let se objevují následky zánětu v podobě **III. stadia** – fibrózy a striktury v genitální eventálně rektální oblasti a elefantíza zevního genitálu.

U žen a MSM se v souvislosti s receptivním anální pohlavním stykem infekce může klinicky manifestovat jako proktitida nebo proktokolitida. Bývá přítomna hlenovitá až hemoragická sekrece z rekta, bolesti v oblasti anu, obstipace, horečka, tenesmy. Zároveň hrozí sekundární bakteriální superinfekce.

Lékaři v průmyslově vyspělých zemích obvykle neočekávají při výše jmenovaných obtížích tuto etiologickou příčinu a nezařazují LGV do diferenciálně diagnostické rozvahy a to i přesto, že uplynulá léta prokázala jak v Evropě, tak i v USA a Kanadě výskyt infekce v daleko vyšší míře než je považováno za možné.

Diagnostika

Základem diagnostiky je klinické podezření a zejména v naší zeměpisné šířce a délce důsledně odebraná epidemiologická a cestovní anamnéza. Je třeba vědět rovněž jaké sexuální praktiky mohly u konkrétního pacienta vést k přenosu infekce, od nich se posléze odvíjí manifestace a lokalizace projevů.

K ověření klinického nálezu nebo podezření v případě depistážního šetření je nutné využít dostatečně citlivou a spolehlivou diagnostickou metodu. V současné době je to především přímý průkaz agens pomocí molekulárně diagnostických metod (PCR, real-time PCR). Kultivace chlamydií na buněčných liniích (HeLa, McCoy) je méně citlivá a výrazně technicky náročnější. Přímá detekce pomocí ELISA nebo imunofluorescenčních testů nedosahuje citlivosti PCR. V případě pozitivity je nutné doplnit genotypizaci, která odliší sérovary D-K od L₁, L₂, La₂, L₃. Vzhledem k vzácnému výskytu agens je vhodné si domluvit se spádovou laboratoří správný diagnostický postup předem. Sérologické vyšetření má pouze význam orientační založený za vzestupu titru protilátek v párových sérech. S ohledem na časovou prodlevu a nemožnost prokázat specificky přítomnost LGV biovaru je lze k této diagnostice využít jen stěží.

Pacienty je nutné klinicky sledovat do zhojení projevů. Všichni sexuální partneři, kteří měli pohlavní styk s nemocným v průběhu 60 dní !!! před vznikem příznaků, by měli být vyšetřeni a v případě pozitivity léčeni. I při nedostupnosti laboratorní diagnostiky, je v případě podezření na LGV vhodné volit adekvátní terapii.

Léčba

Lékem volby jsou tetracykliny, makrolidy, azalidy. Podle doporučení CDC, Atlanta – doxycyklin 100 mg á 12 hodin celkem 21 dní nebo makrolid v dávce odpovídající 500 mg erythromycinu á 6 hodin celkem 21 dní.

Epidemiologie

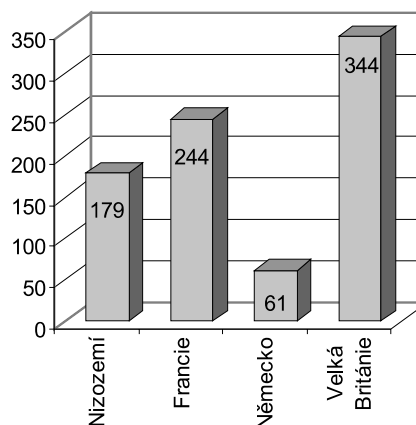
Prvních 13 případů zvýšeného výskytu mezi MSM bylo diagnostikováno od dubna do listopadu 2003 v Rotterdamu. Většina pacientů byla zároveň HIV pozitivní a udávala v anamnéze nechráněný anální pohlavní styk v posledním roce (6–12 měsíců před vzplanutím choroby). Pouze jeden z postižených, u nějž byla diagnóza stanovena v dubnu 2003, měl klasické příznaky LGV s postižením genitálu. Všichni ostatní přicházeli k lékaři s klinickými projevy oblasti anorektální a z toho rezultujícími subjektivními i objektivními

příznaky – tj. proktidou s hlenohnisavým až hemoragickým výtokem a obstipací. Typické pro pacienty byly mnohočetné sexuální kontakty po celé Evropě, v USA i Kanadě a výrazné rizikové sexuální chování. Následně bylo onemocnění hlášeno z Antverp, Paříže, Stockholmu, Hamburku, Barcelony, USA a později i Kanady. Díky depistáži a aktivní surveillancce infekce byly zachyceny i subklinické nebo zcela asymptomatické případy.

Mezi všeobecné charakteristiky zachycených nemocných patří:

- Muž mající sex s muži (MSM)
- Průměrný věk nad 35 let
- HIV pozitivní pacient (>70%) nebo neznámý HIV status
- Často koinfekce s jinou STI a VHC

Graf: Kumulativní počet případů LGV zachycených v letech 2003–2005 v některých zemích západní Evropy



Diskuse

Zvýšený počet případů, počet pozitivních kontaktů a geografické sdružování významně naznačují možnost epidemického výskytu infekce v rizikové populaci pacientů. Tento výklad může být zkreslen posílenou snahou o vyhledávání případů ve chvíli, kdy byli diagnostikováni první nemocní. Na druhou stranu vývoj odpovídá zvýšenému výskytu ostatních STI a to jak ve skupině HIV pozitivních MSM, tak i v ostatní populaci. Nepopíratelnou roli hraje rovněž migrace obyvatelstva a turistika včetně sexuální, která je významným fenoménem moderní doby.

Závěr

Popsané případy podtrhují dosah pečlivého přístupu k anamnéze s přihlédnutím k možnosti výskytu STI u pacienta a cestovní anamnézy, znalost a správnou volbu diagnostických prostředků. Přestože při dostatečně včasném a důrazném terapeutickém zásahu je prognóza onemocnění relativně příznivá, jedná se jednoznačně o závažnou a diagnosticky obtížnou chorobu. Stav může být v akutním stadiu komplikován obstrukcí až perforací střeva a sterkorální peritonitidou. Jako pozdní následek se může objevit lymfédem způsobený porušením lymfatické drenáže vedoucí až elefantíaze genitálu. **Za prediktivní pro LGV je považována proktitida u HIV pozitivního MSM s anorektálními symptomy a přítomnou hnisavou sekrecí.**

KLÍČOVÁ SLOVA

Chlamydiaceae, Sexuálně přenosná infekce (STI), Lymphogranuloma venereum (LGV), *Chlamydia trachomatis*, Muži mající sex s muži (MSM), proctitis, proctocolitis.

LITERATURA

1. Morse SA. Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS. 2003. Elsevier Science Ltd. S. 73-97.

2. Laar VDM. The emergence of LGV in Western Europe: what do we know, what can we do? *Eurosurveillance*. 2006; 11, Issue 9, 01 September 2006
3. Votava M, et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun 2003. str. 173–177.

*MUDr. Hana Zákoucká
NRL pro chlamydie
SZÚ-OML*