

Chlamydia trachomatis – postrach urologické ambulance?

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Infekce vyvolané *Chlamydia trachomatis* představují v rozvinutých zemích nejčastější pohlavně přenosné bakteriální onemocnění. Infekce sérotypy A, B, C a L jsou příčinou závažných onemocnění tropické a subtropické oblasti a v našich podmínkách se s nimi setkáváme zřídka. Naopak okulogenitální formy postihují obyvatelstvo ekonomicky rozvinutých zemí. Prevalence v populaci má vzestupný trend. Ročně podle WHO je více než 90 milionů všech sexuálně přenosných infekcí vyvoláno bakterií *Chlamydia trachomatis*. Data z České republiky nejsou známa, protože onemocnění s výjimkou lymfogranuloma venereum a trachomu nepodléhají povinnému hlášení.

Oligo- až asymptomatický průběh onemocnění obvykle neumožní diagnostikovat akutní fázi, která je poměrně snadno léčitelná. Pacienti pak přicházejí obvykle až s nespecifickými symptomy dolních močových cest a chronickými pánevními bolestmi. Diagnostika a léčba pokročilých forem onemocnění bývá finančně náročná, průběh prolongovaný a nezřídka nepříliš úspěšný a bez spolupráce a ukáznutosti pacienta, resp. obou partnerů, není možná. Dlouhodobý průběh onemocnění se zásadními omezeními v intimním životě partnerů významně ovlivňuje kvalitu života postižených a závažně zasahuje i do vztahu pacienta a ošetřujícího lékaře.

Pro léčbu chronických a perzistujících forem onemocnění zatím neexistují žádná doporučení s výjimkou empirického zjištění o neúspěšnosti krátkodobých režimů léčby.

Klíčová slova: *Chlamydia trachomatis*, chronická onemocnění, diagnostika, léčba.

Chlamydia trachomatis – a urologist's nightmare?

Infections caused by *Chlamydia trachomatis* represent the most common sexually transmitted bacterial disease in developed countries. Infections with A, B, C and L serotypes cause serious illness in tropical and subtropical areas and are rarely encountered in our conditions. By contrast, oculogenital forms affect the populations of economically developed countries. The prevalence in the population shows an increasing trend. According to WHO, more than 90 million of all sexually transmitted infections are caused by the *Chlamydia trachomatis* bacterium annually. Data from the Czech Republic are unavailable since the diseases, except for lymphogranuloma venereum and trachoma, are not subject to official registration.

The oligo- to asymptomatic course of the disease usually does not allow for the diagnosis of the acute phase which is relatively easy to treat. Patients typically present with nonspecific lower urinary tract symptoms and chronic pelvic pain. The diagnosing and treatment of advanced disease is costly, the course is prolonged, and, not uncommonly, rather unsuccessful; it requires patient cooperation and compliance, including the cooperation of the patient's partner. The long-term course of the disease with major limitations in the sexual life of partners significantly affects the quality of life of those involved while seriously interfering with the physician-patient relationship. No guidelines exist for the treatment of chronic and persistent disease with the exception of empirical knowledge of the inefficacy of short-term treatment regimens.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, chronic diseases, diagnosis, treatment.

Urolog, pro Praxi, 2009; 10(2): 60–64

Úvod

Na rozvoji chlamydiových infekcí u člověka se podílejí tři druhy typicky intracelulárních bakterií. Mezi sebou se liší antigenně, metabolicky, cestou nákazy, citlivostí vůči antibiotikům, specifickou preferencí k určitým epiteliálním buňkám, ale i morfologií elementárních tělísek a inkluzí.

Nejrozšířenější z nich je *Chlamydomphila pneumoniae* s vysokým promořením populace. Na opačném konci výskytu je ornitóza, vyvolaná *Chlamydomphila psitaci*, přenosná na člověka z divokého i domácího ptactva. Přenos STI (sexually transmitted infection) má na svědomí *Chlamydia trachomatis*. Už ve starém Egyptě

a Číně byla známa závažná oční infekce, která vede až ke slepotě – trachom. Trachom dodnes v rozvojovém světě představuje závažný problém, stejně jako další chlamydiová infekce, lymphogranuloma venereum, sexuálně přenosné onemocnění s postižením uzlin a zevního genitálu. Obě onemocnění podléhají povinnému hlášení a do ČR bývají importovány zřídka. V rozvinutých zemích představují nejčastější postižení okulogenitální formy infekcí. Sérotypy D–K postihují sexuálně aktivní mladší jedince, novorozence, ale popsán byl i intrauterinní přenos na plod. Prevalence má rostoucí tendenci. Podle dostupných literárních údajů se prevalence u dospívajících pohybuje mezi 7 až 30%.

V USA je infikováno asi 4,2% populace ve věku 18 až 26 let, ve Velké Británii 2,1% a v Číně přibližně 2,5% populace ve věku 20 až 64 let. Prevalenční data v České republice nejsou známa. Odhadované skutečné počty jedinců infikovaných *Chlamydia trachomatis* budou celosvětově pravděpodobně vyšší. Nejvíce ohroženou skupinou jsou mladí lidé ve věku 15–30 let, obou pohlaví.

Infekce, pokud není sdružena s dalšími STI nebo uroinfekcí, probíhá obvykle asymptomaticky. Při chronickém průběhu dochází v reparační fázi zánětu k výrazné fibroprodukcí se vznikem adheze v malé pánvi. U 20% takto postižených dívek dochází k nevratnému poškození vejco-

vodů se vznikem sterility a přibližně 9% žen je ohroženo extrauterinní graviditou. Naopak prakticky ve 100% je tubární sterilita spojena s chlamydiovou infekcí. Přítomnost adhezí je u téměř 20% postižených spojena se symptomy chronické pánevní bolesti.

Rutinní zavedení diagnostických metod do každodenní praxe, zpřesnění diagnostiky, používání citlivějších metod rozšiřují okruh nemocných, na jejichž léčbu a diagnostiku jsou vynakládány zvětšující se finanční objemy. Z tohoto pohledu se řadí chlamydiové infekce ke globálním zdravotnickým problémům světa.

Etiopatogeneze

Chlamydie jsou gramnegativní bakterie se zvláštním životním cyklem. Mají buněčnou stěnu, syntetizují některé bílkoviny, ale nesyntetizují adenosintrifosfát ani guanosintrifosfát. Proto jsou pro růst a množení energeticky závislé na hostitelské buňce, tedy jsou obligátní intracelulární parazité.

První mikroskopická pozorování *Chlamydia trachomatis* I. Halberstaedterem a S. von Prowazekem pocházejí z roku 1907, kdy sledovali buněčné inkluze ve střevě ze spojivky u trachomu. Zprvu byla *Chlamydia trachomatis* považována za prvoka, pak za virus a až po průkazu buněčné stěny byla zařazena mezi gramnegativní bakterie. Její izolace z uretry se poprvé zdařila Jonesovi a kol. v roce 1959. Teprve v roce 1975 byla *Chlamydia trachomatis* J. T. Graystonem a S. T. Wangem a v roce 1978 J. Schachterem identifikována jako původce STI ve vyspělých zemích.

Extracelulárně se chlamydie vyskytuje ve formě infekčního metabolicky inaktivního elementárního tělíska s pevnou buněčnou stěnou, která jej chrání před vlivy prostředí. Elementární tělísko (250–400 nm) je schopno mimo buňku přežít pouze několik hodin. Po adhezenci na povrch hostitelské buňky je elementární tělísko pohlceno do nitra buňky

hostitele endocytózou. Schopnost inhibovat fúzi endosomu s lysozomem chrání intracelulární chlamydie před mikrobicidními účinky lysosomálních látek. Během 10 hodin po infikování buňky se elementární tělísko přemění v takzvané retikulární tělísko (800–1 000 nm), které je neinfekční a metabolicky aktivní. Retikulární tělísko se množí binárním dělením. Endozom se zvětšuje a může být viditelný i ve světelném mikroskopu, jako tzv. inkluzní tělísko. Při diagnostice chlamydiových infekcí se dříve využívalo přítomnosti glykogenu v inkluzních těliscích a jejich barvitelnosti Lugulovým roztokem. Nově vzniklá retikulární tělísko kondenzují zpět v elementární tělísko. Intracelulární signál vedoucí k této konverzi není znám. V hostitelské buňce jsou tisíce elementárních tělísek, která utlačují jádro i organely. Důsledkem je autolýza buňky s uvolněním elementárních tělísek do okolí a jejich adhezencí na další epitelální buňky. Může však dojít i k exocytóze elementárních tělísek, kdy hostitelská buňka přežívá. U chlamydií je popisovaná i přeměna v takzvané perzistentní formy (Moulder, 1980). Při nedostatku potřebných živin nebo působením některých antibiotik nebo cytokinů se vytvoří intracelulární, dále se nedělící forma chlamydie s omezenou metabolickou aktivitou. Perzistentní formy přežívají intracelulárně i několik let, nedělí se a po pomnutí nevhodných podmínek mohou přejít zpět do metabolicky aktivních retikulárních tělísek. Změna antigenních a biochemických vlastností modifikuje klinické projevy infekce, shodně tak i diagnostické možnosti. Růstový cyklus chlamydií trvá asi 48–72 hodin.

Imunitní odpověď a *Chlamydia trachomatis*

Na obraně proti infekci *Chlamydia trachomatis* se podílí faktory nespecifické i buněčné imunity. Slizniční imunita je zprostředkována především Th1 lymfocyty, pro které je typická produkce INF- γ a TNF- α (tumour necrosis factor). INF- γ stimuluje makrofágy k vyšší baktericidní schopnosti. Vysoké hladiny INF- γ indukují degradaci tryptofanu, který je pro replikaci chlamydií nepostradatelný. Vysoké hladiny INF- γ zastaví dělení retikulárních tělísek, jeho nižší hladiny se podílejí na vzniku perzistentních forem. Buňky infikované chlamydiemi produkují množství protizánětlivých cytokinů, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF či TNF. Současně jsou stimulovány především pod epitelem uložené antigen prezentující buňky, které migrují do spádových lymfatických uzlin, kde předkládají chlamydiové antigeny T lymfocytům. Následně dochází k migraci lymfocytů

a dalších obranných buněk do infikované oblasti. Hlavní buněčnou složkou zneškodňující chlamydie jsou Tc (cytotoxické) lymfocyty.

Specifické protilátky brání rozvoji reinfekce neutralizací a opsonizací bakterií a zvýšením prezentace chlamydiových antigenů T-lymfocytům. V urogenitálním traktu nacházíme největší množství plazmatických buněk produkujících IgA a IgG v oblasti endocervixu.

Přirozené obranné mechanismy hostitele obcházejí mikroorganismy mnoha způsoby. Přítomnost MOMP („major outer membrane protein“) na povrchu buňky brání vazbě imunoglobulinů. Růstový cyklus chlamydií probíhá uvnitř endozomu, kde není dostupný imunitnímu dozoru hostitele. Snížená produkce mitochondriálního cytochromu C vede k inhibici apoptózy infikovaných hostitelských buněk. Patogeny uvolňují proteázy, které degradují transkripční faktory genů HLA-systému, který je nezbytný k předkládání chlamydiových antigenů lymfocytům. Inhibiční vliv INF- γ dokážou obcházet některé chlamydie, vybavené schopností produkce tryptofanu.

Intracelulární parazit tak dokáže maximálně využít svých schopností v obraně před imunitními mechanismy hostitele. Ke spontánní eliminaci nákazy dochází pouze u 20% infikovaných jedinců.

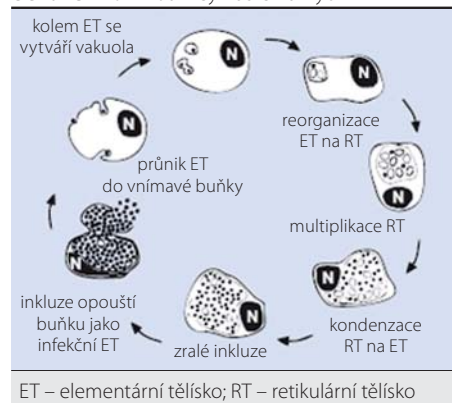
Diagnostika

K průkazu infekce vyvolané *Chlamydia trachomatis* je možné využít různé postupy: kultivaci patogenních intracelulárních bakterií, imunofluorescenci (IF), imunoeseji enzymovou (EIA), přímou DNA hybridizaci a polymerázovou řetězovou reakci (PCR) amplifikací specifických cílových sekvencí DNA. Uvedené metodiky mají rozdílnou senzitivitu a specifitu vyšetření. Senzitivita kultivace a EIA se pohybuje mezi 80 až 90%. PCR techniky mají senzitivitu minimálně stejnou, ale spíše vyšší ve srovnání s kultivací, a významně vyšší oproti imunoeseji. Při použití PCR technik dosahuje chyba metody 12%. Současně je nezbytné pamatovat, že záchyt z moče je nižší než z abraze sliznice uretry.

Sérologická vyšetření (EIA, IF) specifických protilátek proti lipopolysacharidu, stresovým proteinům (Hsp) nebo MOMP se provádí ve třídách IgM, IgG a IgA. Dynamika titrů protilátek napomáhá posouzení aktivity a chronicity infekce. Důležité je dodržení 2–3týdenního odstupu mezi odběry vzorků.

V současné době je v diagnostických postupech standardem pozitivita DNA/RNA am-

Obrázek 1. Životní cyklus chlamydií



plifikální technikou. Standardem je vyšetření moče a výtěru. Samotné sérologické vyšetření k detekci genitální infekce chlamydiemi není vhodné.

O řádném odběru materiálu, jeho uskladnění a transportu do příslušné laboratoře, platí všechna známá pravidla. Bez příslušného media není vhodné uložení materiálu možné. Pokud není materiál transportován ihned do laboratoře, pak je třeba jej zmrazit na -20 °C. I při transportu je nezbytné udržet příslušnou teplotu, abychom zabránili vlivu specifických inhibitorů. Patříčnou pozornost je třeba věnovat samotnému odběru materiálu. Při sčtu z uretry je třeba dodržet minimálně 2hodinový odstup od předchozí mikce. Abrazie uretry či cervixu musí být důrazná, abychom zachytili dostatečné množství infikovaných buněk. K vyšetření moče je nevhodnější vzorek z první ranní mikce.

Ke kontrolnímu vyšetření při použití amplifikačních technik odebíráme obvykle materiál za 4 týdny po ukončení medikace. Časnější odběr vede k falešně pozitivním nálezům.

Klinický obraz onemocnění

Obvykle onemocnění probíhá s minimem obtíží u obou pohlaví. Na urologická pracoviště přicházejí méně často pacienti s akutní chlamydiózou. Mnohem častější jsou prolongované formy infekcí, na které nasedají další bakteriální infekce (superinfekce). Nemocní uvádějí typické příznaky sdružených recidivujících infekcí dolních močových cest. Častá je klinická manifestace obtíží až při postižení fibroproduktivními záněty malé pánve. Chlamydiová infekce je prakticky ve 100 procentech etiologickým agens při vzniku tubární sterility. Nežádka vyšetřujeme nemocné s bolestivou artritidou a podezřením na Reiterův syndrom, event. s pozitivním HLA B27. U těchto nemocných bývá průkaz Chlamydia trachomatis v urogenitální oblasti značně obtížný. V posledních letech je

Tabulka 1. Klinické obrazy při infekci Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis – klinické nálezy	
ženy	- cervicitidy, salpingitidy, uretrální syndrom, endometritis - GEU, sterilita (fibroprodukce) - vertikální přenos na plod
muži	uretritidy, uretrální syndrom, konjunktivitidy
společné	- Reiterův sy (navíc často dermatitida) - Fitz-Hugh-Curtisův syndrom (perihepatitida s infiltrací kapsuly jater)

Tabulka 2. Léčba nekomplikované akutní chlamydiové infekce u dospělých

základní léčba	- doxycyklin 200 mg p.d. 7 dní - azitromycin 1 g (!?)
alternativní léčba	- roxitromyxin 300 mg p.d. - ofloxacin 400 mg p.d.

Tabulka 3. Léčba komplikované chlamydiové infekce u dospělých

základní léčba	- doxycyklin 4 mg/kg 10–14 dní - doxycyklin 200 mg p.d. 21 dní - azitromycin 1 g týdně do celkové dávky minimálně 10–12 g, event. v kombinaci s ciprofloxacinem 1 g p.d. a metronidazolem 500 mg p.d.
alternativní léčba (obvykle 3týdenní)	- roxitromyxin 300 mg p.d. - klaritromycin 500 mg p.d. - ofloxacin 400 mg p.d. - ciprofloxacin 1 g p.d.

často uváděna spoluúčast chlamydiové infekce na vzniku autoimunitních onemocnění a zhoubných nádorů.

U mužů dochází po kontaktu s infekcí k invazi chlamydií do epiteliálních buněk uretry, v nichž se množí. Uretritidu klinicky provází čirý až bělavý výtok a dysurie. Téměř u 50 % mužů probíhá zánět asymptomaticky. U části nemocných přechází bakterie z uretry do kanálků nadvarlete, což může vést k jejich zánětlivé obstrukci. Opakovaně byly při chlamydiové infekci popsány i poruchy kvality a motility spermií.

U žen je po kontaktu s infekcí predispozičně postižen cylindrický epitel děložního čípku – dochází k rozvoji mukopurulentní cervicitidy, která se může projevit hlenohnisavou sekrecí z děložního hrdla a zarudnutím a zduřením čípku. Asymptomatický průběh u žen je ještě vyšší než u mužů a pohybuje se mezi 70–90 %. Pokud

jsou příznaky vyznačeny, může žena popisovat mírný fluor bez pruritu vulvy, pobolívání v podbříšku, špinění po styku, někdy dysurické obtíže a dyskomfort v oblasti močové trubice. U 40 % neléčených nemocných dochází k ascenzi chlamydií do oblasti endometria a výstelky vejcovodů. Při přetrvávání endometritidy či salpingitidy přechází infekce v hluboký zánět s různě intenzivními příznaky s destruuujícími změnami ve tkáních. Reparační fáze zánětu je provázána výraznou fibroprodukcí způsobující adheze v dutině břišní. K pozdním následkům patří sterilita, mimoděložní těhotenství a chronická pánevní bolest.

V souvislosti s chlamydiovou infekcí se zvyšuje i riziko předčasného porodu a v šestinedělí se může rozvinout endometritida. Při průchodu porodními cestami dochází k přenosu infekce z matky na novorozence. Typicky se rozvíjí kon-

junktivita nebo pneumonie, bývá poškozen i genitál. Byl popsán i transplacentární přenos.

U obou pohlaví, častěji u mužů, může být postižení v oblasti genitálu provázeno konjunktivitou a reaktivním zánětem synovie velkých kloubů, někdy i s kožními příznaky. V závislosti na sexuálních praktikách pak bývá i postižení proktokolitidami, nasofaryngitidami apod.

Léčba

Cílem léčby chlamydiových infekcí je eliminace infekce a snaha předejít vzniku a rozvoji komplikací. Léčbou volby je aplikace antimikrobiálních přípravků s předpokládaným intracelulárním průnikem. Ideálem je ovlivnění místa probíhajícího růstového cyklu – tedy endozómu. Uvedenému požadavku odpovídají doxycyklin, fluorochinolony a makrolidová antibiotika. Nezbytná jsou režimová opatření, tedy dodržování chráněného sexuální styku, léčba sexuálních partnerů a úprava hygienických návyků partnerského páru.

V léčbě akutních chlamydiových infekcí je možné využít krátkodobých léčebných režimů. Uváděná jednorázová aplikace azitromycinu již není považována za dostatečnou a je třeba léčbu prolongovat. Při nadužívání azitromycinu mezi „komerčními sexuálními pracovníci“ rezistence vůči makrolidům bohužel výrazně vzrůstá.

Akutní infekce nečiní obvykle léčebný problém. Bohužel v urologické praxi se při často asymptomatickém průběhu setkáváme s formou onemocnění, které je komplikované či již v chronickém stadiu. Pro pokročilá stádia onemocnění však neexistují doporučení na podkladě EBM a spíše empiricky jsou na pracovištích, která se těmito pacienty zabývají, vypracována lokální schémata léčby.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat gravidním pacientkám a jejich partnerům. Toxicita makrolidů vyšších generací (klaritromycin, roxitromycin a azitromycin) a nedostupnost erytromycinu činí v ČR léčbu gravidních žen problematickou. Alternativou je podání amoxicillinu, ale komplikacím s přenosem na plod zabráníme spíše lokální a systémovou léčbou těsně před porodem.

U chronických a perzistujících forem onemocnění doplňujeme antimikrobiální léčbu enzymoterapií (Wobenzym, Flobenzym), protizánětlivou léčbou (indometacin, inhibitory COX-2 a další), popř. inhibitory SSRI. Mikční obtíže u části nemocných ovlivníme např. α-blokátory.

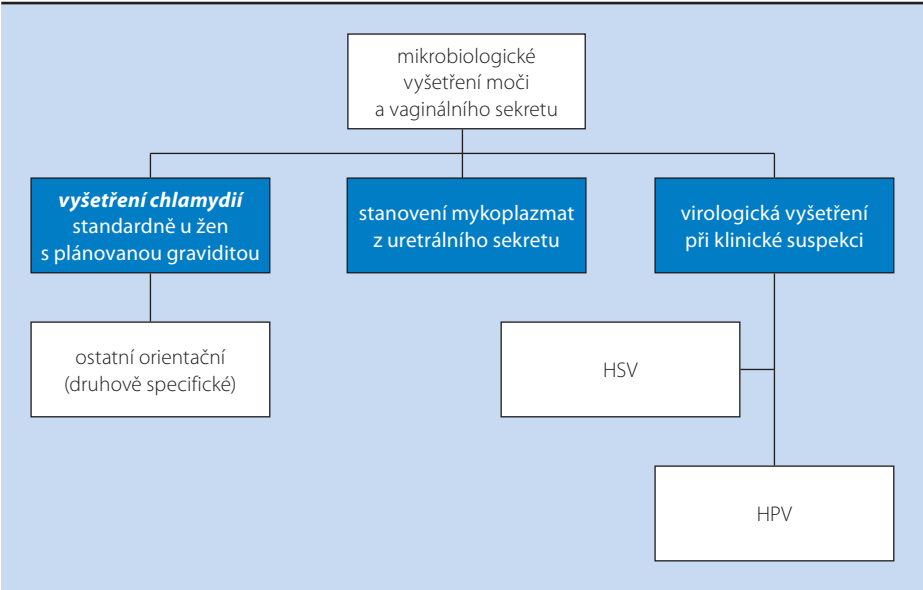
Závěrem

Předcházet závažným následkům STI umožní informovanost dospívající populace a změna

Tabulka 4. Racionální postup při vyhledávání pacientů s chlamydiovou infekcí v urologii

symptomatický pacient	■ zánětlivé onemocnění malé pánve, včetně RIMC ■ muži s nespecifickou uretritidou ■ mladí muži s epididymitidou ■ jiné STI
asymptomatický pacient	■ kontakty nemocného s chlamydiovou infekcí

Obrázek 2. Algoritmus vyšetření u RIMC



sexuálního chování. Především používání bariérové antikoncepce (tedy kondomů) chrání partnerský pár před možnou infekcí sexuálně přenosnými onemocněními, nejen před chlamydiovou infekcí, ale i HPV, HSV či HIV. Promiskuitní sexuální chování naopak šíření STI v populaci přispívá.

Vzhledem k závažným důsledkům infekce a její vysoké incidenci v populaci bychom screeningem diagnostikovali a mohli vyřešit velké množství chlamydiových onemocnění. Ekonomická nákladnost diagnostických metod ale neumožňuje jeho zavedení do denní praxe. Českou gynekologicko-porodnickou společností je zvažováno vyšetřování gravidních žen a infertilních párů. Racionální vyhledávání pacientů, postižených chlamydiovou infekcí, sleduje především snížení výskytu pozdních následků onemocnění.

Z tabulky 4 vyplývá, že nejčastěji se v urologických ambulancích setkáváme s pacienty a pacientkami s nespecifickými záněty dolních močových cest. Předkládáme i diagnostický algoritmus z našeho pracoviště. Nezbytný pro správnou diagnostiku je řádný odběr v dostatečně dlouhém odstupu (alespoň 4 týdny) od předchozí antimikrobiální léčby. Při systémovém chronickém onemocnění, především u nemocných s podezřením na Reiterův syndrom, bývá sliznice uretry bez detekovatelného množství bakterií. V diagnostice se pak uplatní

kombinace sérologického vyšetření a PCR vyšetření moče.

Nezbytná je léčba sexuálních partnerů a vhodná režimová opatření. Obtížná je léčba klinicky symptomatického, ale nespolupracujícího pacienta. Jen velmi obtížně můžeme u nekooperujících nemocných dojít k dobrému výsledku. Kontrolní mikrobiologické vyšetření v náležitém odstupu po léčbě je k průkazu eliminace infektu nezbytné.

Literatura

1. Bartoničková K. Co by měl urolog vědět o chlamydiových infekcích – Přehled současného stavu. Urolog. pro Praxi, 2003; 3: 94–98.
2. Brunham RC. Immunology of Chlamydia trachomatis infection: Implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. Immunology, 2005; 5: 149–161
3. Forstl M, Kalousek I, Navrátil P, Štěpánová V, Fajtr M. Zkušenosti s enzymoterapií v rámci komplexní léčby urogenitálních infekcí Chlamydia trachomatis. Med. Pro Praxi 2007; 6: 276–278.
4. Matoušková M, Hanuš M, Králová V, Francisci-Procházková E, Řehák J. Průkaz Chlamydia trachomatis v moči a močové trubici. Čes Urol, 2008; 3: 194–198.
5. Toršová V. Urogenitální chlamydiové infekce: stále aktuální problém. Prakt. Gynekologie, 2004; 4: 53–57.
6. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. Chlamydia infection in urology. World J Urol, 2006; 24: 2–12.

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

