

INFEKCE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

MUDr. Ivana Pinkavová, doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Porodnicko-gynekologická klinika FNŠP Ostrava

Článek shrnuje aktuální poznatky z epidemiologie, mikrobiologie, patofyziologie, klinického obrazu, diagnostiky a léčby infekcí způsobených *Chlamydií trachomatis* u dětí a dospívajících.

Klíčová slova: *Chlamydia trachomatis*, děti, dospívající.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

This article will review the epidemiology, microbiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostics and treatment of *Chlamydia trachomatis* infections in children and adolescents.

Key words: *Chlamydia trachomatis* infection, children, adolescents.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(4): 205–207

Úvod

Infekce způsobené bakterií *Chlamydia trachomatis* jsou v poslední době často diskutovaným tématem. Vyskytují se celosvětově a mohou být příčinou vzniku závažných onemocnění, jejichž diagnostika a léčba jsou ekonomicky velmi nákladné. V tropických a subtropických oblastech se vyskytují sérotypy A, B, Ba, C, způsobující trachom, který patří mezi nejčastější příčiny slepoty na světě. Dalším onemocněním v oblasti tropů a subtropů je lymphogranuloma venerum, jehož původcem je *Chlamydia trachomatis* sérotypu L1, L2, La2 a L3. Toto onemocnění vede k destrukci a jizvení tkání genitálu a konečníku. V našich podmínkách se setkáme se sérotypy D-K, které napadají zejména urogenitální trakt, ale také spojivky, dýchací cesty a další systémy. V oblasti dětské gynekologie se setkáváme nejčastěji s urogenitálními formami infekce (8).

Epidemiologie

V rozvinutých zemích je infekce *Chlamydia trachomatis* nejčastějším pohlavně přenosným bakteriálním onemocněním. Tato sexuálně přenosná infekce je významným společensko-zdravotním problémem a může mít nepříznivý vliv na reprodukční funkci. Navíc promořenost chlamydiemi hlavně u mladých lidí stále stoupá. Nejdůležitějšími rizikovými faktory pro přenos a vznik infekce je promiskuita a nepoužívání bariérových antikoncepčních metod. Často bývá chlamydiová infekce sdružena s dalšími pohlavně přenosnými chorobami. Celosvětový odhad je 90 milionů nových případů chlamydiové infekce u osob starších 15 let za rok. Více než dvě třetiny z těchto případů připadají na rozvojové země, kde často chybí možnosti diagnostiky a léčby. Nejrizikovější skupinou jsou sexuálně aktivní ženy do věku 25 let. Dle dostupných zdrojů se prevalence u dospívajících pohybuje mezi 7 až 30%. V Africe je

ročně přibližně 15 milionů a v jižní Asii až 45 milionů nových nákaz *Chlamydia trachomatis*. 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. Skutečné počty osob infikovaných *Chlamydia trachomatis* budou pravděpodobně ještě vyšší (3, 5, 9).

Mikrobiologie

Chlamydia trachomatis byla pozorována mikroskopicky již v roce 1907 jako buněčné inkluze ve stěru ze spojivky při trachomu. Nejprve byla považována za prvoka, následně za velký virus a až po průkazu buněčné stěny byla zařazena mezi gramnegativní bakterie. Je to obligátně intracelulární parazit, který je patogenní pouze pro člověka. Chlamydie nejsou schopny tvořit vlastní adenosintrifosát (ATP), proto získávají potřebnou energii z ATP napadené hostitelské buňky – jsou to „energetičtí parazité“. Extracelulárně se chlamydie vyskytuje ve formě infekčního metabolicky inaktivního elementárního tělíska s pevnou buněčnou stěnou, která jej chrání před vlivy prostředí. Při infekci organismu je elementární tělísko pohlceno do nitra buňky hostitele endocytózou. Schopnost inhibovat fúzi endosomu s lysozomem chrání intracelulární chlamydie před mikrobicidními účinky lysozomálních látek. Za několik hodin po infikování buňky se elementární tělísko přemění v takzvané retikulární tělísko, které je neinfekční a metabolicky aktivní. V endozomu se binárně dělí, endozom se zvětšuje a může být viditelný i ve světelném mikroskopu jako tzv. inkluzní tělísko. Nově vzniklá retikulární tělíska kondenzují zpět v elementární tělíska, která se uvolní do okolí rozpadem buňky. Tímto končí růstový cyklus chlamydií, který trvá asi 40–48 hodin. Závažný je rozvoj permanentní infekce, kdy nedojde k rozpadu hostitelské buňky, a vzniklá elementární tělíska se dlouhodobě

uvolňují procesem exocytózy do okolí. U chlamydií je popisovaná přeměna v takzvané perzistentní formy, například při nedostatku potřebných živin, po působení některých antibiotik či některých cytokinů. Perzistentní formy přežívají intracelulárně i několik let, nedělí se a po pominutí nevhodných podmínek mohou přejít zpět do metabolicky aktivních retikulárních tělísek (1, 6, 10).

Imunologie

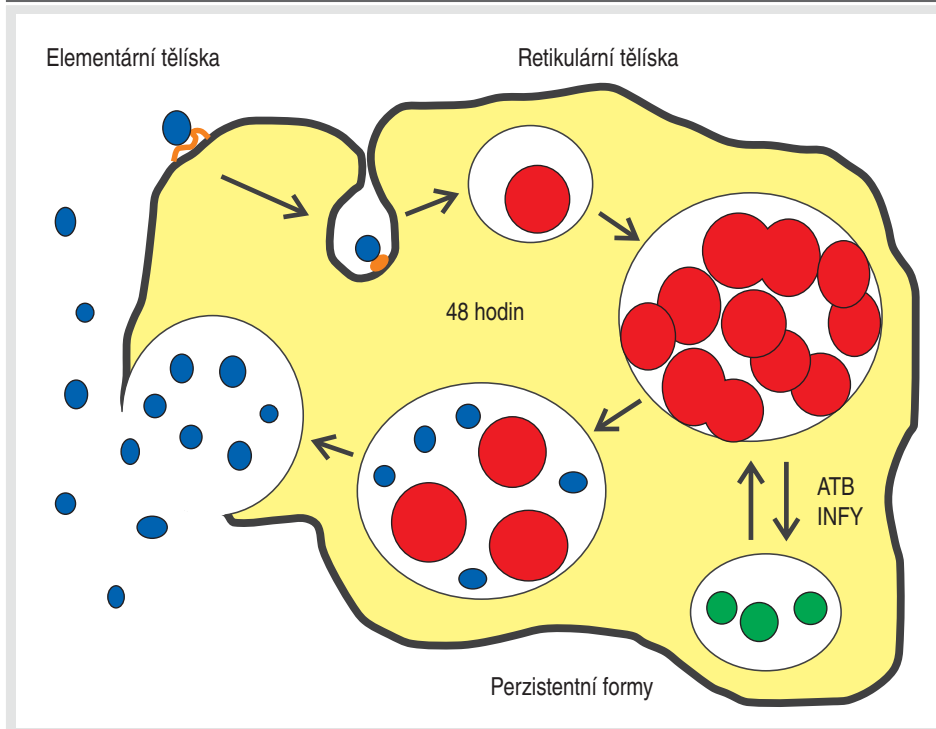
Slizniční imunita proti *Chlamydia trachomatis* v ženském pohlavním ústrojí je zprostředkována zejména TH-1 lymfocyty, pro které je typická produkce INF γ (interferon γ) a TNF α (Tumor Necrosis Factor α). INF γ stimuluje makrofágy k vyšší mikrobicidní schopnosti. Vysoké hladiny INF γ indukují degradaci tryptofanu (nepostradatelný pro replikaci chlamydií), a tím zastaví množení retikulárních tělísek. Naopak nižší hladiny mohou vést ke vzniku perzistentních forem.

Buňky infikované chlamydiemi produkují řadu prozáněťových cytokinů, například IL-1 α (interleukin 1 α), IL-6 (interleukin 6), IL-8 (interleukin 8), GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů/monocytů) či TNF (Tumor Necrosis Factor). Rovněž jsou stimulovány antigen prezentující buňky (zejména pod epitelem uložené dendritické 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.

Cytotoxické T lymfocyty se jeví jako hlavní buněčná složka zneškodňující chlamydie.

Svou úlohu mají i specifické protilátky, které mohou zabránit rozvoji reinfekce zejména neutralizací a opsonizací bakterií a zvýšením prezentace chlamydiových antigenů T lymfocytům. Maximum plazmatických buněk tvořících IgA a IgG ve sliznicích

Obrázek 1. Růstový cyklus *Chlamydia trachomatis*



urogenitálního traktu ženy je v endocervixu. IgA a IgG pronikají do tekutin ženského pohlavního traktu také z plazmy – díky vysokému prokrvení a relativní prostupnosti endotelu.

Chlamydie používají různé mechanismy, kterými unikají obranným pochodům hostitele. Přítomností MOMP (Major Outer-Membrane Protein) na povrchu buňky brání vazbě imunoglobulinů. V infikované buňce snižují uvolňování mitochondriálního cytochromu C, a tím inhibují řízenou apoptózu napadených hostitelských buněk. Uvolňují proteinázy degradující transkripční faktory genů pro HLA systém, který je potřebný k předkládání chlamydiových antigenů lymfocytům. Také růstový cyklus chlamydií probíhá uvnitř endozomů, kde je chráněn před imunitním dozorem hostitele. Některé chlamydie mohou produkovat tryptofan, a tím obejít inhibiční vliv INF γ na dělení.

Vzhledem k unikátnímu přizpůsobení chlamydií na život uvnitř buněk hostitele a způsobu obrany makroorganismu dojde k eliminaci infekce pouze asi u 20% nakažených jedinců (1, 2).

Klinika sexuálně přenosné infekce

U žen je infekce *Chlamydia trachomatis* hlavní příčinou vzniku pánevní zánětlivé nemoci s tvorbou adhezí v oblasti dutiny břišní. Mezi pozdní následky patří sterilita, vznik mimoděložního těhotenství a chronická pánevní bolest.

Při infekci ženského pohlavního ústrojí dochází většinou k invazi chlamydií do buněk jednořadého cylindrického epitelu děložního čípku. Zde probíhá růstový cyklus a již během 40–48 hodin se elemen-

tární tělíska uvolňují a infikují okolní buňky. Dochází k rozvoji mukopurulentní cervicitidy, která se může projevit hlenohnisavou sekrecí z děložního hrdla, zarudnutím a zduřením čípku. Čípek bývá křehký a často povrchově krvácí. U 70–90% žen infekce probíhá bez výrazných klinických známek nebo zcela asymptomaticky. Infikované ženy si mohou stěžovat na abnormální nezapáchající výtok z pochvy většinou bez pruritu vulvy, slabé krvácení po pohlavním styku, mírné bolesti v podbřišku, nebo mají nepravidelné krvácení z rodidel. Popisována bývá i uretritida a dysurické projevy. Až u 40% neléčených žen dochází k ascenzi chlamydií do oblasti endometria a výstelky vejcovodů. Při přetrvávání endometritidy či salpingitidy infekce přechází v hluboký pánevní zánět s různě intenzivními příznaky od silných bolestí v podbřišku s vysokými teplotami až po téměř asymptomatický průběh. Rozmnožování chlamydií a pokračující zánětlivé změny destruuji hostitelské tkáně. Následná reparační fáze zánětu je spojena s nadměrnou fibroprodukcí a vede ke vzniku adhezí v dutině břišní. Asi u 20% z těchto dívek a žen dochází k nevratnému poškození vejcovodů s následnou sterilitou, 9% bývá postiženo mimoděložním těhotenstvím a u 18% přetrvávají chronické pánevní bolesti.

U mužů chlamydie vstupují do epitelálních buněk močové trubice, kde se množí a vzniká uretritida. Mezi nejčastější klinické projevy patří čirý až bělavý výtok z močové trubice a dysurie. U 30–50% mužů probíhá zánět asymptomaticky. Méně často se bakterie vyskytují v oblasti nadvarlete a varlete a mohou způsobit obstrukci chámovodů. Rovněž

je známá schopnost chlamydií pronikat do nitra spermií, významné je pak riziko rychlého přenosu infekce do vyšších etází ženských pohlavních orgánů po nechráněném pohlavním styku. Při postižení parenchymu varlat jsou často pozorovány poruchy spermogramu (oligospermie, teratospermie), zatímco infekce vývodných pohlavních cest může způsobit poruchu motility spermií.

U obou pohlaví (častěji u mužů) může být infekce uretry provázena konjunktivitidou a reaktivním zánětem synovie velkých kloubů, hovoříme o takzvaném Reiterově syndromu. Jsou popisovány i případy proktitidy, proktokolitidy i nasofaryngitidy.

U těhotných žen je popisováno v souvislosti s chlamydiovou infekcí zvýšené riziko předčasného porodu, v šestinedělí se může rozvinout endometritida (5, 6, 8, 9, 11).

Peripartální přenos z matky na dítě

Chlamydia trachomatis u novorozenců způsobuje infekci oka nebo pneumonii. Tato onemocnění jsou významnou příčinou novorozenecké morbidity. V rozvinutých zemích je *Chlamydia trachomatis* nejčastější příčinou novorozenecké optalmie (v České republice způsobuje až 50% konjunktivitid novorozenců). Přibližně u 50–70% žen s přítomností chlamydií v oblasti čípku dojde k přenosu infekce během vaginálního porodu na dítě. Pokud není dostatečná profylaxe, u 18–50% těchto novorozenců se vyvine konjunktivitida, u dalších 15–20% můžeme prokázat kolonizaci nosohltanu a u 5–20% vzniká pneumonie. Jsou však známy i případy intrauterinní peripartální infekce.

Chlamydiová infekce oka novorozence se rozvíjí během několika dnů až týdnů po porodu – nejčastěji 5.–14. poporodní den. Může mít různé projevy od mírného „nastříknutí“ spojivek po těžkou hnisavou konjunktivitidu. Zprvu se příznaky objevují na 1 oku s následnou progresí do druhého oka během 2–7 dní, vodnatá sekrece z oka je často vystřídána hnisavým výtokem.

Závažné komplikace, jako je zjizvení spojivky a rohovky, jsou vzácné.

Chlamydiová pneumonie novorozenců je zřejmě zapříčiněna aspirací infikovaných sekretů během porodu. K rozvoji příznaků dochází mezi 2. a 19. týdnem života, nejčastěji 6 týdnů po porodu. Asi v polovině případů jsou před vznikem pneumonie pozorovány oční příznaky. Klinické symptomy chlamydiové pneumonie bývají nespecifické. Děti jsou často afebrilní nebo mají pouze lehce zvýšenou teplotu, obvykle se zvyšuje dechová frekvence. Častější je přetrvávající štekavý kašel, který až znesnadňuje kojení. Na rentgenovém snímku plic nalézáme hyperinflaci a difúzní infiltráty. U neléčených dětí může infekce dlouhodobě perzistovat

a vést k rozvoji chronické obstrukční pulmonální nemoci či astmatu.

U novorozenců infikovaných matek bývá často kolonizován i genitální trakt. V tomto případě můžeme pozorovat výtok z rodidel, většinou však bývá infekce bezpříznaková.

Díky rozšíření kredeizace významně poklesl výskyt gonokokové ophthalmie, avšak aplikace lokálních antiseptik nemá dostatečný vliv na chlamydiovou infekci. V prevenci očních onemocnění se jeví účinné použití 2,5% očního roztoku jodpovidonu, používaly se i lokální antibiotické masti, rizikem je však chemická iritace oka (4, 5).

Diagnostika

Standardem v průkazu chlamydií se v poslední době staly **molekulárně-biologické testy**, které detekují úseky nukleových kyselin. Rozlišujeme metody bez amplifikace (například Digene test), kdy se synteticky vyrobená genová sonda (nukleová kyselina) naváže na komplementární úsek mRNA vzorku. Citlivost metody je 50–80%.

Vzhledem k mnohonásobnému kopírování (amplifikaci) vybraného úseku nukleové kyseliny bakterie jsou metody s amplifikací a následnou hybridizací citlivější (92–99%). Do této skupiny řadíme například PCR (polymerázovou řetězovou reakci) a LCR (ligázovou řetězovou reakci). K vyšetření se zasílá nejčastěji výtěr z děložního hrdla nebo uretry, ale lze použít také vzorek ranní moči, stěr ze spojivky.

Další možností detekce chlamydií je **průkaz specifického antigenu**. Používá se metoda ELISA nebo přímá mikroimunofluorescence. Citlivost je 50–80%.

Sérologická vyšetření 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.

Přímý průkaz bakterie imunofluorescencí po pomnožení na tkáňových kulturách se v běžné diagnostice nepoužívá. Tato metoda je technicky náročná, obtížně standardizovatelná a finančně nákladná. Klade také vysoké nároky na transportní podmínky (3, 7, 9, 10).

Léčba

Včasnou a účinnou léčbou chlamydiových infekcí se snažíme zabránit rozvoji závažných komplikací. Použitá léčiva musí splňovat základní podmínky k eliminaci chlamydií. Důležité je dosažení dosta-

tečné koncentrace v infikovaných tkáních, nezbytná je schopnost léčiv pronikat intracelulárně, nejlépe do místa probíhajícího růstového cyklu – do endozomu. Při rozvinutém pánevním zánětu s tvorbou srůstů a abscesových ložisek je přechod antibiotik do postižených oblastí omezený, proto se mnohdy nevyhneme chirurgickému řešení – evakuaci abscesů, rozrušení srůstů, odstranění poškozených tkání.

U nekomplikovaných infekcí urogenitálního systému může léčba probíhat ambulantně. Je doporučena jednorázová aplikace 1 g azithromycinu nebo doxycyklin v dávce 100 mg dvakrát denně po dobu 7–10 dní. Alternativou je použití erytromycinu 500 mg 4x denně nebo 800 mg 2x denně. Lze použít i ofloxacin 300 mg 2x denně, roxithromycin 150 mg 2x denně, nebo klarithromycin 250 mg 2x denně po 7–10 dnů. Při rozvoji pánevního zánětu podáváme antibiotika 14 dní, u azithromycinu 1x týdně 1 gram 2–4 týdny. Je vhodné léčbu doplnit metronidazolem. Nezbytné je současné léčení všech sexuálních partnerů.

Těžké formy pánevního zánětu je nutné léčit za hospitalizace parenterálními antibiotiky. Nejlépe kombinací cefalosporinů III. generace s doxycyklinem, nebo klindamycinem spolu s gentamicinem. Je možné použít i kombinaci ofloxacin + metronidazol.

U těhotných je základem léčby také erytromycin v dávce 500 mg 4x denně po dobu 7 dní za hospitalizace. Bezpečným je i podání 1 g azitromycinu jednorázově perorálně, ne však dříve než ve 2. trimestru gravidity, je možné použít i roxithromycin.

U novorozeneckých infekcí je doporučeno podávat erytromycin 50 mg/kg rozdělených do 4 dávek po dobu 10–14 dní. Při celkovém podávání antibiotik u očního onemocnění není nutná současná lokální

antibiotická léčba. Samozřejmostí je správná hygiena očí a jejich okolí (4, 5, 7, 10, 12).

Závěr

V primární prevenci je nutné zlepšit informovanost dospívající populace o pohlavně přenosných onemocněních a jejich závažných následcích. Na počátku by měla být změna sexuálního chování mládeže a tím snížení rizika přenosu pohlavních chorob. Je vhodné preferovat užívání bariérové kontracepce a sexuální zdrženlivost. Výsledky tohoto snažení jsou však nejisté a projeví se ve vyšším časovém horizontu.

Sekundární prevencí závažných pozdních následků chlamydiové infekce je aktivní vyhledávání a včasná léčba nakažených osob. V současné době je to nejrychlejší způsob snížení možnosti přenosu chlamydií na zdravé jedince. Oproti jiným rozvinutým zemím (USA, Švédsko) není v České republice screeningový program zaveden. Uvažuje se o zahájení screeningu těhotných žen a neplodných párů. Překážkou zůstává ekonomická nákladnost diagnostických metod.

Nadějným se jeví probíhající vývoj očkovací látky k aktivní imunizaci rizikových osob. Problémem jsou nejen odlišnosti jednotlivých chlamydiálních sérovarů, ale také rozdíly v individuální imunitní reaktivitě jedinců. Stále nové vědecké poznatky z imunopatogeneze chlamydiových infekcí odhalují dosud neznámé obranné mechanismy a interakce, které by mohly být klíčem ke zrodu účinné vakcíny.

MUDr. Ivana Pinkavová

Porodnicko-gynekologická klinika FNŠP
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava 8
e-mail: ipinkav@centrum.cz

Literatura

1. Brunham RC. Immunology of Chlamydia trachomatis infection: Implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. *Immunology*, Feb, 2005; 5: 149–161.
2. Chenbing W. Human leukocyte antigen and cytokine gene variants as predictors of recurrent Chlamydia trachomatis infection. *The Journal of Infectious Diseases*, Apr 1, 2005.
3. Gerberding JL. Screening test to detect Chlamydia trachomatis infections. *Morbidity and mortality weekly report*, Oct 18, 2002; 51: 1–48.
4. Heather JZ. Neonatal Chlamydial infections. *Pediatr Drugs* 2005; 7(2): 103–110.
5. Hwang L. Chlamydia trachomatis infection in adolescents. *Advances in pediatrics*, 2004; 51: 379–407.
6. Medková Z. Chlamydiové infekce. Triton 2001, Praha.
7. Miller KE. Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection. *American Family Physician*, Apr 15, 2006; 73(8): 1411–1416.
8. Nižňanská Z, Korbel M, Redecha M. Výskyt chlamydiové infekce u dívek v detském a adolescentnom veku. *Praktická gynekologie*, Feb, 2002, 12–14.
9. Robinson AJ. Concurrent gonococcal and Chlamydial infection. *Drugs*, Apr, 2000; 59(4): 801–813.
10. Toršová V. Urogenitální chlamydiové infekce: stále aktuální problém. *Prakt. Gynekologie*, 2004; 4: 53–57.
11. Věžík Z. Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 656–660.
12. Mašata J, Jedličková A. Infekce v gynekologii a porodnictví. Maxdorf, Praha 2004.