

Diagnostika a terapie chlamydiových infekcí v ordinaci PLDD

MUDr. Zarina Karimova

Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Čeľed' *Chlamydiaceae* jsou kosmopolitně se vyskytující, obligátne intracelulární patogeny, působící respirační, urogenitální a oční infekce. V současné době z důvodu jejich vysokého výskytu, potenciálně závažných komplikací a velice obtížné interpretace laboratorních výsledků lze chlamydiové infekce označit za závažný medicínský problém.

Klíčová slova: chlamydiózy, chlamydia, chlamydophila, psittakóza, trachom, paratrachom, lymphogranuloma venereum, sérologie, terapie.

Diagnosing and treating chlamydial infections in the paediatrician's surgery

The *Chlamydiaceae* family are cosmopolitan, obligate intracellular pathogens, causing respiratory, urogenital, and ocular infections. Currently, given their high prevalence, potentially serious complications, and a very difficult interpretation of laboratory results, chlamydial infections can be considered a major medical problem.

Key words: chlamydia infection, chlamydia, chlamydophila, psittacosis, trachoma, paratrachoma, lymphogranuloma venereum, serology, treatment.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 327–329

Etiologie

Chlamydiaceae zahrnují dva významné rody *Chlamydia* a *Chlamydophila*, které se liší složením bázi DNA, charakterem inkluzí s různým obsahem glykogenu, spektrem hostitelů, druhem napadených eukaryotických buněk i způsobem přenosu. Ovšem biologické vlastnosti a unikátní dvoufázový životní cyklus využívající ATP hostitelské buňky mají společné.

Extracelulární infekční forma je tzv. elementární tělísko (elementary body, EB). Na základě své struktury odpovídající gramnegativním bakteriím se EB chová jako sporulující organizmus, čili je metabolicky inertní. Životní cyklus patogena začíná teprve přilnutím na vnímavé epitelální buňky, kde se EB reorganizuje na větší replikativní formu, retikulární tělísko (reticulate body, RB), které se ve vakuole v buňce intenzivně dělí a vzniká až několik tisíc nových RB. Ty se mění znovu na EB, následně infikují další buňky a jsou potenciálně infekční pro nové hostitele (1). Chlamydie mají velkou afinitu k epitelovým buňkám uropoetického traktu, dýchacího ústrojí a spojivek, dále mohou infikovat i endoteliální buňky, buňky hladkého svalstva, lymfocyty, monocyty a makrofágy.

Klinický obraz

Chlamydophila pneumoniae

Většina respiračních infekcí způsobených *C. pneumoniae* je zcela asymptomatická nebo má lehký průběh. K šíření infekce dochází kapénkovou cestou či aerosolem. Jedná se o druhou nejčastější příčinu komunitně získané pneumonie

s inkubační dobou 10–14 dní. Promítnutost populace je zhruba 80 %.

V klinickém obraze dominuje atypická pneumonie, provázena febrilním stavem, kašlem s mírnou expektorací nebo bez expektorace, někdy chraptotem či v těžších případech i hypoxií. Poslechový náález je obvykle minimální, rtg náález má většinou charakter intersticiálních změn nebo infiltrátů segmentárního typu. Mezi vzácné komplikace vyskytující se u jedinců se sníženou imunitou patří perikarditida a myokarditida. Klinický průběh onemocnění a fyzikální náález je neodlišitelný od pneumonie jiné etiologie.

Chlamydia trachomatis

Chlamydiové infekce způsobeny sérotypy D–K, příležitostně i sérotypy B, Ba v současné době patří mezi nejčastější pohlavně přenosné nemoci. Onemocnění u obou pohlaví se může projevit pestrou řadou příznaků, ale může mít i zcela asymptomatický průběh. S infekcí způsobenou *Chlamydia trachomatis* se v ordinaci PLDD setkáme méně často.

Klasický oční trachom – chronická folikulární konjunktivitida s hypertrofií papily a zánětlivou infiltrací. Vyskytuje se pouze v endemických oblastech. Neléčené onemocnění vede ke zjizvení spojivek, s postupnou abrazí, zvrhovatěním a zjizvením rohovky a následně slepotě.

Lymphogranuloma venereum (LGV, IV. pohlavní nemoc, morbus Nicolas-Favre) je sexuálně přenosné onemocnění s endemickým výskytem v Africe, Indii, Jihovýchodní Asii, Jižní Americe a Karibské oblasti. Ovšem v posledních

několika letech byl hlášen zvýšený výskyt LGV i v několika Evropských státech. Onemocnění způsobuje *Chlamydia trachomatis* sérovary L₁, L₂, L_{2a}, L₃ (2).

Inkluzní konjunktivitida (paratrachom):

Jedná se o akutní folikulární zánět s hypervaskularizací spojivek s mukoidní až mukopurulentní sekrecí. Jedním z příznaků může být preaurikulární lymfadenopatie a také otitida.

K přenosu většinou dochází autoinokulací genitálního sekretu při asymptomatické nebo symptomatické, neléčené infekci. Neléčená nebo nedostatečně léčená infekce může přetrvávat několik měsíců, ale většinou ustupuje bez komplikací a nevede k postižení rohovky či slepotě.

Urogenitální infekce u mužů: Inkubační doba chlamydiální uretritidy je většinou 7–14 dní, typickým projevem infekce je dysurie a výtok z močové trubice. Mezi komplikace patří febrilní epididymitida s unilaterálním otokem nadvarlete a/nebo varlete, reaktivní artritida a šíření infekce na sexuální partnery.

Urogenitální infekce u žen: Až v 70 % případů je klinický průběh chlamydiového infektu u žen zcela asymptomatický. Mezi možné klinické projevy patří mukopurulentní až purulentní výtok z hrdla děložního, dysurie, dysmenorea, intermenstruační a postkoitální spotting, dyspareunie, bolesti v podbřišku. Infekce se může dále šířit na endometrium, vejcovody, ovaria a probíhat pod obrazem pánevní zánětlivé nemoci (pelvic inflammatory disease, PID), což následně vede ke vzniku adhezí, sterilitě a chronické pánevní bolesti.

Tabulka 1. Senzitivita a specifita laboratorních testů (zdroj: Postrgraduální medicína)

Test	Senzitivita (%)	Specifita (%)	Detekční hladina (EB)
ELISA	40–60	99,5	1 000–10 000
NAT	40–65	99,0	1 000–10 000
Fluorescenční detekce antigenu přímými protilátkami	50–80	99,8	50–1 000
Buněčná kultura	50–90	99,9	10–100
NAAT	děložní hrdlo 81–100 moč žena 80–96 moč muž 90–96	99,7	1–10

NAT – neamplifikační detekce nukleových kyselin
 NAAT – amplifikační detekce nukleových kyselin (např. polymerázová řetězová reakce)

Perinatální infekce

Neonatální inkluzní konjunktivitida má inkubační dobu 5–12 dní po porodu a je většinou získaná následkem porodu infikovanými porodními cestami, může k ní dojít i postnatálně přenosem kontaminovanými rukama. Typická je vodovitá, později purulentní sekrece, otok víček a zarudnutí spojivek. I neléčená konjunktivitida většinou spontánně odezní během 3–12 měsíců, pouze v malém procentu zanechává jizvy a léze rohovky.

Respirační infekty se objevují většinou před 8. týdnem věku. Onemocnění nemívá závažný charakter, celý průběh je většinou afebrilní. Mezi projevy patří mukopurulentní rhinitida se zrychlením dechu a kašlem či paroxysmy kašle během spánku a krmení.

Chlamydia psittaci

Psitakóza je zoonóza s inkubační dobou 5–15 dní, která se v ČR nevyskytuje a zcela vyjímečné jsou i importované případy onemocnění. V roce 2014 nebyl hlášen žádný případ, před tím po dobu 3 let (2011–2013) byl hlášen pouze 1 případ ročně (3).

Mezi jednotlivé příznaky patří pneumonie s dušností, neproduktivním kašlem a celkovými projevy. Postižení jiných systému je vzácné.

Ke správnému stanovení diagnózy je nezbytně nutné odebrání podrobné cestovatelské anamnézy a zobrazovací metody (rtg plic).

Diagnostika

Správná diagnostika chlamydiových infekcí je velmi obtížná, jelikož typický klinický obraz má jenom klasický trachom a správně odebraná anamnéza pomůže většinou pouze při podezření na importovanou nákazu. Diagnostiku dále ztěžuje skutečnost, že běžné laboratorní hematologické a biochemické testy nejsou pro odhalení obtíží chlamydiové etiologie přínosné. Chlamydie jsou totiž obligátní intracelulární paraziti, proto většinou nedochází k signifikantnímu nárůstu

zánětlivých markerů (KO, CRP, PCT, FW apod.). Tyto metody mohou pouze *per exclusio-nem* vyloučit chlamydiovou etiologii. Navíc jsou chlamydie kosmopolitně rozšířeny a prevalence protilátek u populace je vysoká. Např. prevalence protilátek ve třídě IgG proti *C. trachomatis* je u dospělých osob 30–60 % a *C. pneumoniae* postupně narůstá od předškolního věku až na 70 % v dospělosti (anamnestické protilátky – stav po setkání s patogenem, nikoliv známka probíhajícího infektu) (4).

Přímé diagnostické metody

Kultivace chlamydií na buněčných liniích je technicky náročná, velmi problematická pro svoji senzitivitu a specifitu (tabulka 1) a běžně se neprovádí. Má spíše význam při získání epidemiologického přehledu či v různých výzkumech.

Molekulárně biologické metody

Hybridizace je založena na detekci ribosomální RNA chlamydií. Z amplifikačních testů nukleových kyselin se nejčastěji používá polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction, PCR) a to zejména PCR v reálném čase, která je oproti konvenční PCR rychlejší, má nižší riziko kontaminace a poskytuje možnost kvantifikace. V dnešní době se jedná o nejspolehlivější metodu za podmínky dodržení správných postupů odběru materiálu (např. moče, sputa, stěrů z uretry, cervixu, rekta, spojivek, nazofaryngeálních výtěrů apod.), která je ovšem stále limitovaná falešnou pozitivitou výsledků (5).

Nepřímá diagnostika

Sérologické testy jsou založeny na detekci rodově a druhově specifických protilátek – rodově specifický **test ELISA** a **mikroimunofluorescenční (MIF) test**, detekující protilátky proti vnějšímu membránovému proteinu (major outer membrane protein, MOMP), jež jsou druhově specifické a mohou rozlišit *C. trachoma-*

tis, *C. psittaci* a *C. pneumoniae*. U lokalizovaných slizničních onemocnění nelze očekávat významnou imunitní odpověď (4).

IgM protilátky jsou detekovatelné v krvi 10. až 14. den od začátku infekce, jejich pozitivita, zejména bez současné positivity IgA a/nebo IgG protilátek je často považována za obraz primoinfekce. U dospělých může přetrvávat opakovaná dlouhodobá IgM pozitivita v rodově i druhově specifických testech, nejčastěji se současnou pozitivitou IgA a IgG protilátek. Protilátky IgA se vytvářejí později, mohou vymizet během několika měsíců, a lze je v souvislosti s klinikou použít jako ukazatel aktivní infekce. U některých jedinců zůstávají dlouhodobě pozitivní, i když nejde o aktivní infekci či reinfekci. Samotná přítomnost IgG protilátek bez známek onemocnění je považována za sérologický obraz setkání s patogenem v minulosti a nesvědčí o akutním infektu. Pro chronické infekce je charakteristické přetrvávání hladiny IgA a/nebo IgG, zejména hladiny IgA zůstávají zvýšené, přičemž charakteristická je konstantní hladina protilátek. Při aktivaci imunitního systému např. následkem systémového onemocnění můžeme reaktivně pozorovat rychlý nárůst IgA a IgG protilátek, IgM protilátky bývají detekovány zřídka (tabulka 2).

Při diagnostice chlamydiových infekcí se doporučuje současně vyšetřovat protilátky rodově specifické (*Ch. species*) i druhově specifické (*C. pneumoniae* a *C. trachomatis*). Význam izolovaně pozitivních testů *Ch. species* je přeceňován a vede mnohdy k neuváženému použití antibiotik. Při hodnocení výsledků sérologického vyšetření k potvrzení či vyloučení chlamydiového infektu jako etiologie obtíží, nutno brát v potaz nejen aktuální pozitivitu či negativitu protilátek v jednotlivých třídách, ale i dynamiku titrů protilátek (vyhodnocení z dvou odběrů s časovým odstupem minimálně 10–14 dní). Pokud hladina protilátek zůstává stacionární, příčinou onemocnění nejspíše nebude chlamydiová infekce.

Interpretace testů je docela obtížná, signifikantní interference v testech může být rovněž způsobena i druhy z jiných čeledí (*Parachlamydia*, *Waddlia*).

U pouze slizničních forem infekcí se IgM protilátky často netvoří nebo naopak mohou být nespecificky zvýšené. IgA protilátky přetrvávají týdny až měsíce po akutním onemocnění a interpretace u perzistující infekce doposud není zcela jasná. Protilátky ve třídě IgG mají vypovídající hodnotu pouze u čtyřnásobného vzestupu titru protilátek u akutní primoinfekce.

Vzhledem ke všem výše uvedeným faktorům lze podotknout, že pouze na základě sérologického vyšetření nelze chlamydiální infekty spolehlivě diagnostikovat. Sérologické testování je v tomto případě problematické nejen stran senzitivity, specificity, ale má i velmi obtížnou reprodukovatelnost výsledků a rovněž není k dispozici iniciálně při akutním onemocnění, proto je nutné se řídit především klinickým obrazem nemoci (4).

Terapie

Čeď Chlamydiae je citlivá k antibiotikům, která zasahují DNA a syntézu proteinů, což jsou makrolidy, azalidy, tetracykliny a chinolony. Rezistence chlamydií na antibiotika je vzácná (6, 7).

Chlamydophila pneumoniae

V současné době je lékem první volby u dospělých pacientů doxycyklin v režimu podávání 100mg 2x denně 14–21 dní či azitromycin 1,5g denně po dobu 5 dní. Další možností je přeléčení klaritromycinem v dávce 500mg 2x denně 10 dní či moxifloxacinem 400mg denně 10 dní. U dětí lékem první volby je klaritromycin v dávce 15 mg/kg denně po dobu 10 dní, azitromycin 10mg/kg první den, další 4 dny 5 mg/kg (8, 9).

Chlamydia trachomatis

V endemických oblastech je lékem volby trachomu azitromycin při nemožnosti podávání doxycyklinu dětem mladších 8 let. Dobrý efekt je pozorován při terapii lymphogranuloma venereum antibiotiky ze skupiny tetracyklinů, makrolidů, azalidů a rifampicinem po dobu 21 dní. Léčba okulogenitální formy infekce C. trachomatis spočívá v podávání doxycyklinu po dobu 7 dní v dávce 2x 100 mg denně. Stejně efektivní je i podávání azitromycinu v jedné dávce 1g. Další volbou může být ofloxacin v dávce 2x 300 mg či levofloxacin v dávce 1x 500 mg po dobu 7 dnů (10).

Epididymitida, proktitida, proktokolitida, salpingitida by měla být léčena ve stejném schématu ovšem po dobu 7–14 dní. U gravidních žen je doporučen azitromycin jednorázově v dávce 1 g nebo amoxicilin v dávce 500 mg 3x denně po dobu 7–10 dní, jelikož doxycyklin a fluorované chinolony jsou v těhotenství kontraindikovány (11). V každém případě by měl být současně léčen i sexuální partner (12, 13).

Doporučená délka terapie u inkuzivní konjunktivitidy je 14–21 dní.

Lékem volby v terapii a prevenci novorozenecké infekce je klaritromycin v dávce 15 mg/kg/den ve dvou denních dávkách po dobu 10–14 dní nebo azitromycin 10 mg/kg 1. den, další 4 dny 5 mg/kg/den. Stejně terapeutické schéma lze aplikovat i k léčbě perinatálně získané chlamydiové pneumonie. U potvrzené infekce novorozence je nutná léčba i rodičů (4).

Chlamydophila psittaci

Lékem volby u psitakózy je doxycyklin v dávce 100mg 2x denně po dobu 10–21 dní, alterna-

Tabulka 2. Hodnocení sérologických pozitivních nálezů u chlamydiových infekcí (zdroj: www.chlamydie.cz)

Sérologický nález	Interpretace	Alternativní interpretace (méně pravděpodobná)
IgG (nízké titry) ¹	anamnestické protilátky	–
IgG (střední titry) ¹	anamnestické protilátky	chronická perzistující infekce
IgG (vysoké titry) ¹	chronická perzistující infekce	anamnestické protilátky
IgA, IgG (nižší titry) ¹	reinfekce	primární infekce chronická perzistující infekce
IgA, IgG (vysoké titry) ¹	chronická perzistující infekce	reinfekce
IgA ²	reinfekce chronická perzistující infekce	primární infekce
IgA, IgG, IgM	primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgG, IgM	primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgM ²	časné stadium primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce
IgA, IgM ²	časné stadium primární infekce	reinfekce chronická perzistující infekce

¹na tyto nálezy připadá více než 75 % všech séropozitivit
²v případě těchto nálezů se může jednat o „falešnou“ či nespecifickou pozitivitu. Je vhodné pokusit se o průkaz sérokonverze ve třídě IgG

tivou jsou makrolidy nebo některé fluorované chinolony (např. levofloxacin, moxifloxacin) (9, 14).

Závěr

Význam sérologického testování v diagnostice chlamydiových infekcí je v poslední době často přeceňován a vede mnohdy k neuváženému použití antibiotik. Laboratorní výsledky nelze posuzovat bez klinických příznaků a stejně tak nelze posuzovat ani efekt prodělané terapie. Index positivity se často po léčbě navíc paradoxně zvyšuje, což není známkou rezistence na antibiotika (obecně rezistence chlamydií na antibiotika je vzácná, jak již bylo výše uvedeno v textu) ani známkou selhání léčby. Perzistující séropozitivita bez klinického nálezu rovněž není indikací k opětovnému přeléčení pacienta antibiotiky.

Při diagnostice a terapii případné infekce C. pneumoniae je třeba upřednostňovat klinické příznaky (febrilie, respirační infek, patologie na rtg plic). Sérologická vyšetření na C. trachomatis i C. pneumoniae je třeba posuzovat obezřetně a stejně obezřetně je nutno indikovat i antibiotickou terapii, vždy až po vyhodnocení risk/benefit ratio.

I když jsou známy perzistence, rekurence, reinfekce chlamydií, nejsou důkazy o chronickém onemocnění způsobeném chlamydiemi (zde nutno znovu zdůraznit, že dlouhodobě perzistující séropozitivita sama o sobě není chronickým onemocněním). Předpokládá se, že tyto reaktivní stavy jsou multifaktoriální a imunitně mediované, kdy určitý podíl na indukci mohou mít chlamydie (15).

Na druhé straně v medicíně založené na důkazech (evidence based medicine) v četných kontrolovaných klinických hodnoceních, metaanalýzách, není dlouhodobá antibiotická protichlamydiová terapie úspěšná, převažuje riziko nad prospěchem a je nákladově neefektivní (16, 17).

Literatura

1. Stamm WA, Batteiger BE. Introduction to Chlamydia and Chlamydophila. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and practice of infectious diseases, 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

2. Zákoucká H, Chlamydie v centru pozornosti: Jaké je riziko importu lymphogranuloma venereum. CEM 2009; 1(18): 25–28.
3. Program Epidat, SZÚ.
4. Galský J, Chlamydie – diagnostika a terapie. Postgraduální medicína 2011; 13(4): 368–377.
5. Janečková L, Chlamydie – vyšetřovací metody.
6. Riska PF, Kotlin A, Ajiboye P, et al. Genetic and culture-based approaches for detecting macrolide resistance in Chlamydia pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3586–3690.
7. Rupp PF, Gebert A, Solbach W, et al. Serine-to-asparagine substitution in the GyrA gene leads to quinolone resistance in moxifloxacin-exposed Chlamydia pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 406–407.
8. Běbrova E, Beneš J, Čížek J, et al. SKAP. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních respiračních infekcí v primární péči.
9. Urbášková P, Marešová V, Jindrák V, et al. SKAP. Konsensus používání antibiotik II. Makrolidová antibiotika.
10. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010 (40th Edition).
11. Bartoníčková K, Běbrova L, Beneš J, et al. SKAP. Doporučený postup pro antibiotickou léčbu komunitních infekcí ledvin a močových cest v primární péči.
12. Golden MR, Whittington WLH, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhoea or chlamydial infection. N Engl J Med 2005; 352: 676–685.
13. Machala L, Chlamydiové infekce. In: Beneš J, et al. Infekční lékařství. Galén, 2009.
14. Finch RG, Greenwood D, Norrby AR, Whitley RJ. Antibiotics and chemotherapy. Saunders Elsevier, 2010.
15. Smieja M, Mahoney J, Petrich A, et al. Association of circulating Chlamydia pneumoniae DNA with cardiovascular disease: a systematic review. BMC Infect Dis 2002; 1: 21.
16. Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary Artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 2641–2647.
17. Baker WL, Vouch KA. Azithromycin for secondary prevention of coronary artery disease: A meta-analysis. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 830–836.

Článek doručen redakci: 1. 4. 2015
Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2015

MUDr. Zarina Karimova
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí,
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha
zarina_kar@yahoo.com