
Zakażenia wywołane przez *Chlamydia trachomatis*

2.1. Zakażenia genitalnymi typami *Chlamydia trachomatis*

Beata Młynarczyk, Sławomir Majewski

Gatunek *Chlamydia trachomatis* można podzielić na kilkanaście serotypów odpowiedzialnych za występowanie różnych zakażeń u człowieka. Typy A, B, B1 i C powodują jaglicę (endemiczne zapalenie spojówek – najczęstsza przyczyna ślepoty w krajach rozwijających się); typy L1, L2 i L3 są czynnikiem etiologicznym ziarnicy wenerycznej – choroby przenoszonej drogą płciową, występującej endemicznie w rejonach podzwrotnikowych i zwrotnikowych; zakażenie typami D-K, tzw. okulogenitalnymi dotyczy głównie dróg moczowo-płciowych i jest najczęstszą bakteryjną chorobą przenoszoną drogą płciową, rozpowszechnioną na całym świecie [2].

Patogeneza zakażeń *C. trachomatis* i odpowiedź immunologiczna

Chlamydia trachomatis, podobnie jak inni przedstawiciele rodziny *Chlamydiaceae*, jest małą Gram-ujemną bakterią żyjącą wewnątrz komórek gospodarza. Metabolizm chlamydii jest w dużym stopniu uzależniony od metabolizmu zakażonej komórki, np. wykorzystują one komórkowe ATP [1]. Cykl rozwojowy chlamydii przebiega w dwóch fazach. Zakaźna forma mikroorganizmu – tzw. ciało podstawowe – charakteryzuje się małym rozmiarem, jest nieaktywne metabolicznie i zdolne do przeżycia poza komórkami gospodarza. Ciało podstawowe

przylega do powierzchni zakażonej komórki, tworząc z nią najpierw odwracalne, a następnie nieodwracalne połączenie. Kolejnym etapem jest wnikięcie chlamydii do wnętrza komórki [1]. Wykazano, że jednym z białek komórkowych uczestniczących w adhezji i wnikanii serotypu E *C. trachomatis* jest PDI (*protein disulfide isomerase* – białkowa izomeraza dwusiarczkowa) – fragment receptora dla estrogenów. W pewnym stopniu tłumaczy to duże powinowactwo tego mikroorganizmu do estrogenozależnego nabłonka macicy [6]. Wewnątrz komórki ciała podstawowe przekształcają się w większe, niezakaźne i aktywne metabolicznie ciała siateczkowate, które ulegają podziałom komórkowym, a po pewnym czasie ponownie różnicują się w kierunku ciałek podstawowych. W końcowym etapie dochodzi do śmierci i rozpadu komórki, a uwolnione ciała podstawowe mogą zakażać następne komórki [1]. Jednak w pewnych warunkach mogą powstawać nietypowe, duże, ciała siateczkowate, które przez dłuższy czas utrzymują się wewnątrz komórki, nie ulegając przekształceniu w ciała podstawowe; hodowla jest wtedy ujemna, a komórki nie ulegają zniszczeniu [15]. W badaniach *in vitro* wykazano, że powyższy stan można wywołać m.in. poprzez zastosowanie IFN- γ , penicyliny, oraz w warunkach niedoboru żelaza lub aminokwasów, czy przez zakażenie chlamydii bakteriofagami. Co istotne, po usunięciu czynnika hamującego wzrost chlamydii może dojść do reaktywacji zakażenia i ponownego wytwarzania ciałek podstawowych [27].

W obronie przeciw zakażeniu *C. trachomatis* główną rolę odgrywa odpowiedź immunologiczna typu komórkowego związana z działaniem limfocytów T cytotoksycznych, wspomaganych przez cytokiny wytwarzane przez limfocyty pomocnicze z subpopulacji Th1.

Odpowiedź immunologiczna ma charakter miejscowy i, np. u kobiet z zapaleniem szyjki macicy powodowanym przez *C. trachomatis*, stwierdza się zmianę stężenia niektórych cytokin w wydzielinie z szyjki, ale zwykle nie we krwi. Istotną rolę w odgrywa IL-12 (miejscowo podwyższone stężenie u zakażonych pacjentek) pobudzająca wytwarzanie IFN- γ , który hamuje wzrost chlamydii m.in. poprzez obniżanie poziomu tryptofanu w zakażonych komórkach [48].

Ponadto u większości zakażonych pacjentek stwierdzono miejscowo podwyższone stężenie immunosupresyjnej IL-10 i obniżone stężenie IL-2. Zjawiska te prawdopodobnie ograniczają odpowiedź immunologiczną przeciw chlamydiom i sprzyjają utrzymywaniu się zakażenia [48].

U części chorych odpowiedź immunologiczna przeciw *C. trachomatis* jest efektywna i prowadzi do całkowitego ustąpienia zakażenia, jednak dotyczy to tylko ok. 20% osób zakażonych [22, 46]. U innych utrzymujący się stan zapalny może sprzyjać niszczeniu tkanek i powstawaniu powikłań. Wykazano że uszkodzenie jajowodów z wytworzeniem owrzodzeń, bliznowaceniem, i w konsekwencji bezpłodnością u zakażonych kobiet, jest związane z występowaniem nadwrażliwości

typu opóźnionego na tzw. HSP-60 – chlamydialne białko szoku termicznego [28]. Istnieją sugestie, że chlamydialne HSP-60 poza wywoływaniem odpowiedzi immunologicznej, może, poprzez zaburzenie regulacji apoptozy komórek, sprzyjać rozwojowi procesów nowotworowych, np. raka jajnika i szyjki macicy [8].

Epidemiologia

Zakażenia typami D-K *C. trachomatis* są, obok zakażeń genitalnymi typami ludzkich wirusów brodawczaka, zaliczane do najczęstszych chorób przenoszonych drogą płciową i stanowią poważny światowy problem zdrowotny. Liczbę nowych zakażeń w ciągu roku szacuje się na ponad 90 milionów [13]. Genitalne typy *C. trachomatis* występują częściej u kobiet oraz osób młodych, posiadających wielu partnerów seksualnych. Występowanie *C. trachomatis* jest różne na różnych obszarach geograficznych – największy odsetek zakażonych stwierdzany jest w Afryce, a najniższy – w rejonie wschodniej Azji i Pacyfiku. Przypuszcza się że zaledwie poniżej 10% wszystkich zakażeń jest zdiagnozowanych. Prawidłową diagnozę utrudnia duża częstość zakażeń bezobjawowych lub prawie bezobjawowych. Według danych WHO aż 50% mężczyzn i 70% kobiet zakażonych *C. trachomatis* nie zauważa objawów choroby. Przewlekłe zakażenia *C. trachomatis* mogą prowadzić m.in. do bezpłodności u osób obu płci, a także poronień i ciąży pozamacicznej [42]. To ostatnie powikłanie może być przyczyną śmierci zakażonych kobiet. Od 10% do 40% zakażonych kobiet rozwija stan zapalny narządów miednicy mniejszej – PID (*pelvic inflammatory disease*). PID nierzadko prowadzi do bezpłodności, ciąży pozamacicznych (7–10 razy częściej niż u kobiet bez PID) i przewlekłych objawów bólowych w rejonie miednicy [32, 40]. Wykazano również częstsze występowanie raka jajnika u pacjentek z PID w stosunku do zdrowej populacji [35].

Ponadto współistnienie zakażenia *C. trachomatis*, podobnie jak innych chorób przenoszonych drogą płciową, poprzez wywołanie stanu zapalnego błon śluzowych i miejscowe zwiększenie liczby komórek układu immunologicznego zwiększa ryzyko zakażenia HIV drogą kontaktów seksualnych. Wykazano, że edukacja zagrożonej populacji oraz poprawa dostępu do badań diagnostycznych i leczenia bakteryjnych chorób przenoszonych drogą płciową doprowadziła do zmniejszenia liczby nowych zakażeń HIV o ponad 40% w ciągu 2 lat [42].

Niedawno wykazano również, że obecność *C. trachomatis* wiąże się z 1,8 razy większym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy w stosunku do kobiet niezakażonych [41]. Może wynikać to z dłuższego utrzymywania się zakażeń ludzkimi wirusami brodawczaka – HPV u tej grupy kobiet [39].

Zakażenia genitalnymi typami *C. trachomatis* przenoszą się głównie drogą kontaktów seksualnych, a w przypadku noworodków – drogą okołoporodową. Jednak rozważana jest możliwość zakażeń drogą pozapłciową, dotyczących członków rodziny osób zakażonych, pracowników służby zdrowia czy pracowników

laboratoryjnych mających kontakt z materiałem zakaźnym. Takie przypadki występują jednak rzadko i nie należy przeceniać ich znaczenia [15].

Zakażenie u mężczyzn

Zapalenie cewki moczowej

Objawy pojawiają się zwykle po kilku tygodniach od momentu zakażenia. U mężczyzn zakażonych *C. trachomatis* najczęściej obserwuje się zapalenie cewki moczowej. Do objawów klinicznych, podobnie jak w przypadku *urethritis* o innej etiologii, należy pieczenie podczas oddawania moczu oraz obecność nieprawidłowej wydzieliny w ujściu cewki [26]. Objawy różnią się nasileniem – w niektórych przypadkach są bardzo dyskretne i niezauważane przez pacjenta. Zwykle nie stwierdza się innych objawów, chociaż w bardzo rzadkich przypadkach opisywano np. krwimocz lub objawy bólowe. Przyjmuje się, że o obecności stanu zapalnego świadczy stwierdzenie w zabarwionym metodą Gramma lub błękitem metylenowym preparacie z wydzieliny z cewki powyżej 4 leukocytów w średniej z 10 pól widzenia przy powiększeniu 1000× [30].

Powyższe objawy należy różnicować z rzeżączką, która ma krótszy okres wylegania – zwykle wydzielina jest obfitsza i bardziej ropna, a w preparacie bezpośrednim wewnątrz leukocytów widoczne są dwinki. Ponadto konieczne może być różnicowanie z zakażeniem *Ureaplasma urealiticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* i innymi czynnikami wywołującymi zapalenie cewki moczowej – o tym decyduje wykrycie w wydzielinie konkretnego patogenu [30].

Zapalenie odbytu

Zapalenie odbytu występuje głównie u homoseksualistów oraz u kobiet. Objawy mogą być mało nasilone lub nawet nieobecne. U części chorych występuje ból w okolicy i kanale odbytu, śluzowo-ropna wydzielina, niekiedy z domieszką krwi, i biegunka [36]. Badania endoskopowe mogą być prawidłowe lub stwierdza się obecność płytkich nadżerek. Diagnostyka różnicowa obejmuje zakażenia okolicy odbytu powodowane przez typy L1-L3 *C. trachomatis* (ziarnica weneryczna), rzeżączkowe zapalenie odbytu oraz choroby zapalne jelit [36, 52].

Zapalenie gardła

Zapalenie gardła występuje w przypadku kontaktów orogenitalnych i jest najczęściej bezobjawowe. Występuje u obu płci i ze względu na zmianę zachowań seksualnych jest coraz częstsze, np. w Japonii zakażenie szyjki macicy powodowane przez *C. trachomatis* wykryto u 7,8% badanych kobiet, a tę samą bakterię w gardle u 5,2%. Nie udowodniono możliwości zakażenia przez pocałunek [22]. U części pacjentów występuje chrypka i ból przy połykaniu. Zwykle zapaleniu gardła towarzyszy zapalenie cewki moczowej, szyjki macicy lub odbytu.

Zapalenie spojówek

Zapalenie spojówek u dorosłych powodowane przez *C. trachomatis* jest stosunkowo rzadkie i może być związane z autoinfekcją okolicy worka spojówkowego u osoby wcześniej zakażonej, lub przeniesieniem zakażenia od partnera seksualnego. Występuje u obu płci. W przeciwieństwie do zapalenia spojówek występującego w przebiegu zespołu Reitera zmiany są bezpośrednio powodowane przez zakażenie *C. trachomatis* [11].

Zapalenie najądrza

Zapalenie najądrza powodowane przez okulogenitalne typy *C. trachomatis* występuje głównie u młodych, aktywnych seksualnie mężczyzn, u których jest powikłaniem zapalenia cewki moczowej. Do typowych objawów można zaliczyć zwykle jednostronny obrzęk moszny z towarzyszącym bólem tej okolicy, bolesnością przy dotknięciu oraz podwyższoną temperaturą ciała [15, 30]. Praktycznie identyczne objawy dotyczące podobnej grupy pacjentów mogą być powodowane przez dwinki rzeżączki. Zapalenie najądrza mogą wywoływać również niektóre patogeny bakteryjne nieprzenoszone drogą płciową, np. *E. coli*. Jednak w tym ostatnim przypadku pacjenci są zwykle starsi i nie ma towarzyszącego zapalenia cewki moczowej. Opisywano również rzadko przebieg bez gorączki i objawów bólowych z obrzękiem i naciekiem [48], a stwierdzenie *C. trachomatis* w nasieniu u bezpłodnych mężczyzn sugerowałoby możliwość całkiem bezobjawowego chlamydialnego zapalenia najądrza [16].

Zespół Reitera

Zespół Reitera jest związany z reakcją odczynową na zakażenie *C. trachomatis* i w większości przypadków (wg różnych danych 16:1 do 5:1) dotyczy mężczyzn [33, 21].

Etiologia zespołu nie jest dokładnie poznana, jednak przypuszcza się, że czynnik zakaźny wyzwała u predysponowanych genetycznie chorych reakcję immunologiczną. Wykazano w tym procesie dużą rolę komórek prezentujących antygeny. W płynie stawowym metodami molekularnymi można wykryć DNA *C. trachomatis* lub innych patogenów związanych z zespołem. Prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu Reitera jest wyraźnie wyższe u osób posiadających antygen zgodności tkankowej HLA B27 [21]. Klasycznie wymieniana jest triada objawów: zapalenie cewki moczowej, zapalenie stawów i odczynowe zapalenie spojówek. Jednak wg wytycznych American College of Rheumatology do postawienia rozpoznania wystarczające jest stwierdzenie odczynowego zapalenia stawów trwającego co najmniej 1 miesiąc, które pojawiło się w związku z zapaleniem cewki moczowej i/lub zapaleniem szyjki macicy [50].

Rzadziej zespół Reitera wywołany jest przez zakażenia przewodu pokarmowego takimi patogenami jak *Shigella flexneri*, *Salmonella sp.*, *Yersinia enterocolitica* i *Campylobacter jejuni*. U tych chorych nie występuje zapalenie cewki moczowej, a stwierdza się biegunkę poprzedzającą lub występującą równocześnie z objawami zespołu Reitera [51].

Zmiany zapalne mogą dotyczyć wszystkich stawów, jednak często dochodzi do asymetrycznego zajęcia kilku dużych stawów kończyn dolnych, np. kolanowych, skokowych. Nierzadko zajęte są również stawy kręgosłupa i stawy łokciowe. Zapalenie drobnych stawów dłoni i stóp może doprowadzić do powstania „palców kiełbaskowatych”. U części chorych może współistnieć zapalenie ścięgien [33, 21].

Zmiany oczne występują u ok. 50% chorych; najczęstszym objawem jest zapalenie spojówek, ale u ok. 4% występuje zapalenie jagodówki, a rzadziej wysięk ropny w przedniej komorze oka lub zapalenie rogówki. Pacjenci wymagają konsultacji okulistyckiej.

Zmiany na skórze i błonach śluzowych dotyczą ok. połowy pacjentów z zespołem Reitera. Łuszczycopodobne, obrączkowate zmiany mogą występować na żołądździ (*balanitis circinata*) lub sromie (*vulvitis circinata*). W jamie ustnej u części chorych stwierdza się niebolesne płytkie nadżerki, a na języku i podniebieniu – obrączkowate zmiany złuszczające. Łuszczycopodobne zmiany na skórze mogą występować nad zajętejmi stawami lub na dłoniach i stopach. Zmiany z nadmiernym rogowaceniem przypominające modzele są określane mianem *keratoderma blenorrhagica* [37]. Rzadko opisywano inne objawy choroby, takie jak: zapalenie mięśnia sercowego, zaburzenia przewodzenia, zapalenie aorty, zapalenie opłucnej, obwodowa polineuropatia typu zespołu Guillaina-Barego [37].

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się niespecyficzne cechy stanu zapalnego, takie jak podwyższone OB i CRP.

Przebieg jest zmienny. U większości chorych objawy ustępują w ciągu 6 miesięcy, jednak u innych utrzymują się ponad rok [21].

W leczeniu, oprócz antybiotyków, stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, a w ciężkich przypadkach, gdy te ostatnie nie działają, zalecany jest metotreksat, cyklosporyna A; czasem niezbędne jest zastosowanie kortykosteroidów ogólnie. Na zmiany skórno-śluzówkowe kortykosteroidy stosuje się miejscowo [37].

Zakażenie u kobiet

Zapalenie szyjki macicy

Zapalenie szyjki macicy jest najczęściej bezobjawowe, jednak u ok. 1/3 chorych występują objawy w postaci upławów, krwawienia między miesiączkami, krwawienia po stosunku. W badaniu ginekologicznym szyjka może nie wykazywać żadnych