

Syfilis u pacientů označovaných jako „men having sex with men“ – význam přímého průkazu metodou PCR

doc. MUDr. Vladana Woznicová¹, Ph.D., doc. MUDr. Eliška Dastychová, CSc.², doc. MUDr. David Šmajš, Ph.D.³,
Mgr. Petra Matějková³, Ing. Magdalena Flasarová^{1,3}, MUDr. Zuzana Vališová¹

¹Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Biologický ústav LF MU

Na souboru tří krátkých kazuistik chceme poukázat na specifické rysy syfilidy u skupiny mužů označované jako „men having sex with men“ (MSM). Primární léze jsou u MSM často lokalizovány mimo penis, v oblastech hůře přístupných aspekci (rektum, perianální oblast, dutina ústní). V diagnostice primární i sekundární syfilidy je možno použít jak metody přímého průkazu – zejména polymerázovou řetězovou reakci (PCR), tak obvykle od druhého týdne onemocnění metody sérologické. PCR na rozdíl od sérologického vyšetření umožňuje získat DNA infikujícího kmene *Treponema pallidum*. Překlene se tak tzv. diagnostické okno na začátku onemocnění a díky analýze DNA se dá diagnostikovat případná rezistence treponemat na makrolidová antibiotika. K vyšetření metodou PCR se zasílá stěr na suchém tampónu, transport nevyžaduje žádná zvláštní opatření. I když bylo sérologické vyšetření u popsaných pacientů vyhovujícím diagnostickým nástrojem, PCR má v diagnostice syfilidy velkou perspektivu. Molekulárním mapování vhodných genů zachycených treponemat se prokázalo, že u všech tří pacientů šlo o identický kmen *T. pallidum*, z analýzy genu pro 23S rRNA jsme zároveň odvodili, že šlo o kmen citlivý k makrolidům.

Dermatol. prax, 2009; 1: 34–35

Trendem současného šíření syfilidy v rozvinutých evropských zemích, v USA a v Číně je růst počtu případů syfilis mezi skupinou mužů označovanou jako MSM – men having sex with men (1, 4, 6, 7). Ve velkých městských aglomeracích je u těchto mužů častá koinfekce HIV a syfilis. Odhaduje se na 20–70 % (2). Syfilis odpovídá celosvětově asi za 20 % lézí na genitálu, které mají charakter ulcerace (9). Primární syfilitické léze přitom obsahují množství CD4⁺ T-lymfocytů, syfilis proto výrazně zvyšuje riziko přenosu viru HIV (10). Šíření syfilidy ve skupině mužů charakterizované jako MSM je proto epidemiologicky velmi závažné.

Na souboru tří krátkých kazuistik chceme zobrazit specifické klinické i diagnostické rysy příjce u těchto mužů. Zdůrazňujeme přitom zapojení moderních diagnostických metod. Při vyšetření všech tří pacientů se uplatnila PCR (jmenovitě diagnostika genu pro DNA polymerázu I *T. pallidum* a genu pro protein TP0319), jako i molekulární mapování vhodných genů (TP0136, TP0548 a 23S rRNA), které umožnilo blíže charakterizovat infikující treponemata. Analýza genu pro 23S rRNA dovolila stanovit citlivost treponemat na makrolidy.

Pacient č. 1 – muž, 26 let

Anamnestické údaje: Koncem srpna 2007 byl pacient vyšetřen na ORL ambulanci, byla diagnostikována tonzilitida, ordinován co-a-

moxicilin. Po užití jedné tablety se u pacienta dostavila teplota 38 °C a vyvinul se exantém (Jarisch-Herxheimerova reakce). Teplota v průběhu jednoho dne odezněla, exantém však přetrvával, proto navštívil počátkem září ambulanci I. dermatovenerologické kliniky FN u sv. Anny v Brně a byl přijat k hospitalizaci.

Klinický obraz: Generalizovaný makulopapulózní nesvědčící exantém lividně červené barvy, na vnitřním listu předkožky drobná nebolestivá eroze velikosti asi čočky, na glans penis několik drobných plochých jizviček.

Při podrobné anamnéze bylo zjištěno, že asi 6 týdnů před vznikem exantému zaznamenal drobnou erozi v oblasti genitálu. V levém tříse byly nalezeny nebolestivé uzliny velikosti třešně. Na dolním okraji levé tonzily zjištěna nebolestivá eroze s nekrotickým povlakem. Z této léze a z eroze na penisu byl proveden stěr na suchou štětičku a odeslán na vyšetření metodou PCR.

Laboratorní vyšetření: Ve stěru z tonzily i z eroze na penisu byla zachycena DNA *T. pallidum*. Aktuální sérologická vyšetření na počátku hospitalizace jen dále potvrdila diagnostiku syfilidy u tohoto pacienta: rychlá reaginová reakce (RRR) 1 : 2, TPHA pozitivní na jeden +, FTA-ABS pozitivní na ++, ELISA IgM pozitivní (index pozitivní (IP) 5,4), ELISA IgG pozitivní (IP 2,2), western blot IgM hraniční, western blot IgG pozitivní. Muž byl HIV-negativní.

Terapie: Pacient byl léčen za hospitalizace Prokain Penicilinem 3 mil. j. intramuskulárně po dobu 2 týdnů s následnou aplikací Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. a další aplikací Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. za 2 týdny po propuštění z hospitalizace. V průběhu hospitalizace exantém odezněl, eroze na penisu i na tonzile se zhojily, lymfadenitida v tříse ustoupila.

Dg: Syphilis secundaria, angina syphilitica, zachycena *T. pallidum* citlivá na makrolidy.

Při následné kontrole měsíc po léčbě byl zjištěn postupný pokles markerů aktivity onemocnění: RRR byla negativní, dosud přetrvávala slabá pozitivita ELISA IgM (IP 1,6).

Pacient č. 2 – muž, 25 let, kontakt pacienta č. 1

Na ambulanci I. dermatovenerologické kliniky byl pacient vyšetřen koncem září 2007.

Klinický obraz: Perianálně nebolestivá prasklina délky asi 3 cm, lehká macerace v okolí, generalizovaný exantém makulopapulózního charakteru s maximem v embolizační lokalizaci růžově červené barvy, jednotlivé morfy 5–10 mm v průměru. V pravém tříse nebolestivé uzliny velikosti asi třešně.

Laboratorní vyšetření: Z perianální praskliny byl proveden stěr na suchou štětičku a vyšetřen metodou PCR s pozitivním výsledkem. Sérologický nález u pacienta byl výmluvný: RRR

1 : 16, TPHA hraniční, FTA-ABS +++, ELISA IgM pozitivní (IP = 10,0), ELISA IgG pozitivní (IP = 1,36), western blot IgM pozitivní, western blot IgG pozitivní. Muž byl HIV-negativní.

Terapie: Pacient byl léčen za hospitalizace Prokain Penicilinem 3 mil. j. intramuskulárně po dobu 2 týdnů s následnou aplikací Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. Další aplikace Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. za 2 týdny po propuštění z hospitalizace. Při propuštění ragáda zhojena, exantém odezněl, uzliny v třísele nezvětšeny.

Dg: Syphilis secundaria, zachycena *T. pallidum* citlivá na makrolidy, identická s izolátem pacienta č. 1.

Při následných kontrolách po léčbě sérologický nález postupně signifikantně poklesl. Měsíc po léčbě byla RRR 1 : 2 a ELISA IgM silně pozitivní (IP = 10,0), po čtvrt roce RRR znegativizovala a ELISA IgM byla slabě pozitivní (IP = 1,57).

Pacient č. 3 – muž, 39 let, kontakt pacienta č. 1 a 2

Vyšetřen byl na ambulanci I. dermatovenerologické kliniky a přijat k hospitalizaci začátkem října 2007.

Anamnestické údaje: Několik měsíců byl léčen na chirurgické ambulanci pro hemoroidy, posledních několik týdnů pozoroval perianální ragádu.

Klinický obraz: Perianálně nebolestivá eroze o průměru 8 mm, několik plochých drobných kondylomů, uzliny inkuinální nezvětšeny. Na trupu, horních i dolních končetinách růžovo-červený makulózní exantém, jednotlivé morfy 0,5–20 mm v průměru. Na předloktích a dorzálních stranách bérů v proximální třetině měl exantém charakter makulopapulózní (pacient se domníval, že se jedná o „alergii“, zhoršení exantému pozoroval v sauně).

Klinicky bylo obtížné určit, zda perianální eroze je dosud nezhojený projev I. stadia syfilis, či zda jde o traumatizovaný kondylom.

Laboratorní vyšetření: Vyšetření PCR ale potvrdilo přítomnost treponemální DNA v erozi. U pacienta byly touto metodou vyšetřeny nejen stěry z anální ragády, ale i plná (tedy nesrážlivá) krev a stěr z penisu. Tento stěr i krev byly PCR-negativní.

Také u posledního z trojice „přátel“ bylo sérologické vyšetření naprosto jednoznačné: RRR 1 : 32, TPHA ++, FTA-ABS +++, ELISA IgM pozitivní (IP = 10,0), ELISA IgG pozitivní (IP = 2,1), western blot IgM pozitivní, western blot IgG pozitivní. I tento pacient byl HIV-negativní.

Terapie: Pacient byl léčen za hospitalizace Prokain Penicilinem 3 mil. j. intramuskulárně po

dobu 2 týdnů s následnou aplikací Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. Další aplikace Pendeponu v dávce 1,5 mil. j. za 2 týdny po propuštění z hospitalizace. Při propuštění byl již pacient bez exantému, přetrvávala pouze drobná fisura perianálně.

Dg: Syphilis secundaria, condylomata lata reg. perianalis, zachycena *T. pallidum* citlivá na makrolidy, identická s izolátem pacienta č. 1 a 2.

Měsíc po přeléčení sérologický nález významně poklesl: RRR 1 : 8, ELISA IgM pozitivní (IP = 2,4).

Diskuze

Primární léze jsou u MSM asi v 35 % lokalizovány mimo penis, v oblastech hůře přístupných aspekci (rektum, perianální oblast, dutina ústní) a mohou mít atypický neindurativní vzhled (3, 4, 6). Též u našich pacientů se vyskytovaly léze v popsanych lokalizacích a byly významným zdrojem klinického materiálu pro vyšetření pomocí PCR. Na druhé straně léze v urogenitální a anogenitální oblasti mohou být také herpetického původu, může je způsobovat mykotická nebo bakteriální infekce (např. erysipel a měkký vřed) nebo trauma (11). Nutno pomýšlet i na afekce nádorového původu.

V diagnostice primární syfilis, sekundární syfilis a časné kongenitální syfilis je možné použít jak metody přímého průkazu – zejména polymerázovou řetězovou reakci (PCR), tak obvykle od druhého týdne onemocnění metody sérologické (13). Ideální je spojení obou metod, kromě stěrů je vhodné odebrat současně na PCR také plnou (tedy nesrážlivou) krev (12). PCR na rozdíl od sérologického vyšetření umožňuje získat DNA infikujícího kmene *Treponema pallidum*. To do budoucna přináší vyhlídky na molekulárně-epidemiologickou diagnostiku syfilidy. Zároveň je to jediný způsob, jak stanovit u nás poměrně častou rezistenci treponemat na makrolidy (Šmajš – nepublikované sdělení), které se obvykle podávají jako alternativní léčba při alergii na penicilinová antibiotika. Ze zachycené treponemální DNA se dá totiž detekovat mutace, která tuto rezistenci podmiňuje (5). Sluší se ještě poznamenat, že rezistence treponemat k penicilinu nebyla dosud popsána.

Díky tomu, že se podařilo u uvedených pacientů vyšetřit stěry ze syfilitických lézí a zachytit treponemata, mohli jsme se pokusit objektivně doložit, že jde o infekci tímto kmenem *T. pallidum*, jak naznačovala anamnéza. Molekulárním mapováním vhodných genů (TP0136, TP0548 a 23S rRNA) se jasně prokázalo, že u všech tří pacientů šlo skutečně o identický kmen. Navíc jsme z analýzy genu pro 23S rRNA mohli odvodit, že jde o kmen citlivý k makrolidům.

Závěrem lze konstatovat, že i když bylo sérologické vyšetření u uvedených pacientů vyhovujícím diagnostickým nástrojem, PCR se v diagnostice syfilis jeví velmi slibně. Ošetřující lékař by si měl být vědom atypických lokalizací projevů syfilidy u MSM, přičemž vyšetření metodou PCR může pomoci původ lézí objasnit. Používání PCR v rutinní diagnostice lues umožní v budoucnu jak rozvoj molekulární epidemiologie syfilidy, tak i tolik žádanou diagnostiku rezistencí treponemat na antibiotika. Stěry z kožních či slizničních lézí by proto měly být nedílnou součástí rutinních odběrů pro diagnostiku časné syfilis.

Poděkování: Práce byla podpořena grantem IGA MZd ČR NR/8967-4/2006.

Literatura

1. Douglas JR, Peterman TA, Fenton KA. Syphilis among men who have sex with men: challenges to syphilis elimination in the United States. *Sex Transm Dis* 2005; 10: S80–S83.
2. Chan J. Syphilis and HIV co-infection: when is lumbar puncture indicated? *Curr HIV Res* 2005; 1: 95–98.
3. Karumudi UR, Augenbraun M. Syphilis and HIV: a dangerous duo. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 5: 825–831.
4. Marcus U, Bremer V, Hamouna O, Kramer MH, et al. Understanding recent increases in the incidence of sexually transmitted infections in men having sex with men: changes in risk behavior from risk avoidance to risk reduction. *Sex Transm Dis* 2006; 1: 11–17.
5. Mitchell SJ, Engelman J, Kent CK, Lukehart SA, Godornes C, Klausner JD. Azithromycin-resistant syphilis infection: San Francisco, California, 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 337–345.
6. Peterman TA, Collins DE, Aral SO. Responding to the epidemics of syphilis among men who have sex with men: introduction to the special issue. *Sex Transm Dis* 2005; 32: S1–S3.
7. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis* 2005; 32: S4–S10.
8. Resl V. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Praha: MZ ČR a ČLS JEP, reg. č. a/004/233, 2002.
9. Rottingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Trans Dis* 2001; 28: 579–597.
10. Stamm WE, Handsfield HH, Rompalo AM, Ashley RL, Roberts PL, Corey L. The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. *JAMA* 1988; 260: 1429–1433.
11. Wicher K, Horowitz HW, Wicher V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for beginning of the third millennium. *Microbes and Infection* 1999; 1: 1035–1049.
12. Woznicová V, Votava M, Flasarová M. Klinický materiál pro průkaz syfilis metodou polymerázové řetězové reakce. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2007; 56: 66–71.
13. Zákoucká H, Kuklová I. Diagnostika klasických pohlavních chorob. *Čes-Slov Dermatol* 2007; 82: 65–74.

doc. MUDr. Vladana Woznicová, Ph.D.

Mikrobiologický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
woznic@med.muni.cz