

Infekce v těhotenství. Sexuálně přenosné nemoci (STD)



Pavel Dřevínek
Ústav lékařské mikrobiologie



Infekce v těhotenství

přenášené na plod transplacentárně:

- **primoinfekce matky**: chybí imunita
rubeola, parvovirus, toxoplazma, CMV
- **reaktivace latentní infekce**: imunosuprese matky
CMV, HSV
- **chronická infekce matky**:
hepatitida B, HIV
- **další** (ani jedno z výše uvedeného)
syfilis, listerie

přenášené na plod v porodních cestách/během porodu:

- ale hlavně se přenášejí transplacentárně: syfilis, listerie
- a je to častější než přenos transplacentární: HSV, HBV, HIV
- transplacentárně nikoliv: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, GBS

při porodu přenos krví matky, kontaminace stolicí, agens v porodních cestách

Vstup do těla matky (těch s rizikem pro plod)

- **sexuálně přenosné**

HIV, herpesviry (HSV), lues

- **jiná cesta vstupu**

rubeola, parvovirus, toxoplazma, listerie

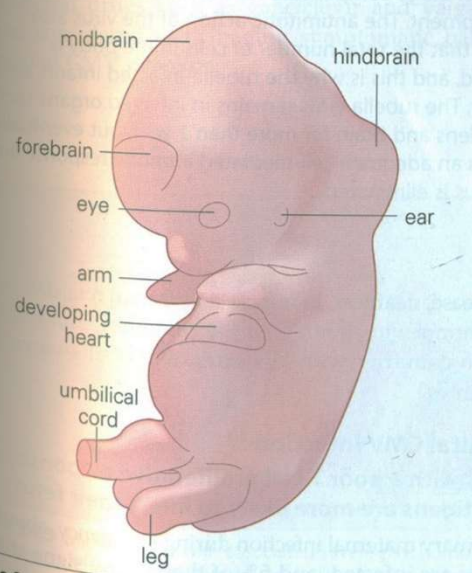
Těhotná žena asymptomatická / benigní známky infekce
Dítě těžce postižené

Rizikové faktory pro rozvoj infekce u plodu:

- primoinfekce či reinfekce/rekurence (primoinfekce je horší)
- gestační věk v okamžiku infekce (čím dřív, tím hůř)

Infekce v těhotenství (těch s rizikem pro plod)

- úmrtí plodu
- **malformace plodu** (teratogenní působení)
- po narození jako:
 - kongenitální / vrozená infekce** (transplacentárně přenesené)
 - s příznaky ihned (časná)
 - asymptomatické, příznaky opožděně (pozdní)
 - neo(per)natální infekce** (u infekcí získaných kolem porodu)

40-day human embryo (actual length 20 mm)	organ involved	effect	
	brain	small brain size mental retardation	MALFORMATIONS
	eye	cataract microphthalmia	
	ear	hearing defect organ of Corti affected	
	heart	patent ductus arteriosus patent interventricular septum	
	liver, spleen	hepatosplenomegaly thrombocytopenic purpura anaemia	LESIONS
	general	low birth weight failure to thrive increased infant mortality	

Infekce v těhotenství (těch s rizikem pro plod)

- S Syfilis (teratogen)
- T Toxoplasmóza (teratogen)
- O Ostatní (parvovirus B19, VZV, hepatitida B, E, ...)
- R Rubeola (teratogen)
- C CMV (teratogen)
- H HSV, HIV

Mikrobiologická diagnostika: **Skrínink v těhotenství:**

sérologie (Ab, Ag)

PCR virů

Syfilis Ab (v I. (a III. trimestru) a z pupečnickové krve)

Hepatitida B HBsAg (v I. trimestru)

HIV Ab (v I. trimestru)

(rubeola)

(toxoplazma)

GBS kultivačně (v III. trimestru)

Treponema pallidum

- teratogenní působení

- Poškození plodu :
 - Primární či sekundární syfilis matky = riziko pro plod téměř 100 %
 - úmrtí plodu až v 25 % případů
 - ... léčba eliminuje riziko přenosu na dítě !

Kongenitální syfilis:

časná: jako II. stadium

poškození chrupavek, kostí, kožní léze, hepatitida

pozdní: *Hutchinsonova trias*: postižení zubů, hluchota, keratitis

Toxoplasma gondii

- teratogenní působení

postiženo

- první trimestr: 10 % plodů, ale nejzávažnější
- třetí trimestr: 60 %, méně závažné

Kongenitální toxoplasmóza:

často pozdější nástup příznaků: **chorioretinitis**, mentální retardace
časná jako *Sabinova trias*: chorioretinitis, i s kalcifikací mozku, hydrocefalus

problém v dg. v těhotenství může činit dlouhodobá pozitivita IgM

Zarděnky

- teratogenní působení

Kongenitální rubeola syndrom (CRS):

= *Greggův syndrom*: poškození očí (katarakta, mikroftalmie), **srdce**, hluchota

vylučování viru slinami, močí jako příklad perzistující infekce po narození
pozdější známky kongenitální infekce: hluchota, mentální retardace

postiženo

- do 11. týdne těhotenství: 90 % plodů
- do 16. týdne těhotenství: 20 % plodů
- nad 20. týden: 0 %



Cytomegalovirus

- teratogenní působení

Kongenitální CMV = nejčastější kongenitální onemocnění (až z 90 % asympt.)
postižení krvevotvorby: anémie, trombocytopenie
chorioretinitis

Blueberry muffin baby
charakterizován
purpurou jako příznakem
extramedulární
hematopoézy



vyučování viru slinami, močí
pozdější známky kongenitální infekce:
hluchota, mentální retardace

Parvovirus B19

afinita k buňkám myokardu, erytroblastům plodu

není teratogenní,
ale vážné nebezpečí v podobě hydrops fetalis

Perinatální infekce

Infekce přenášené na plod v porodních cestách/během porodu:

- ale hlavně se přenášejí transplacentárně: syfilis, listerie
- a je to častější než přenos transplacentární: HSV, HBV, HIV
- transplacentárně nikoliv: *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, GBS

Listeria monocytogenes

- **intrauterinní infekce:**
předčasný porod a sepse, vzácně granulomatosis infantiseptica
- **perinatální infekce:**
meningitida

TABLE 2.1. Causative organisms of neonatal meningitis^a

Country	United Kingdom [12]	Total
Observation period	2010–2011	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	150	565 (58%)
<i>Escherichia coli</i>	41	203 (21%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	11	19 (2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	28	39 (4%)
Other	72	156 (16%)
Total	302	982

^aStudies were performed in different time periods, with varying vaccination st

HSV

většinou perinatální infekce:
diseminovaná kožní infekce
encephalitis
i další orgány (plíce, játra)

Hepatitis B

nebezpečí fulminantní hepatitidy
profylaxe: vakcinace
+ imunoglobuliny novorozencům

HIV

Kongenitální infekce:
směřující k rozvoji AIDS

25% riziko přenosu z matky na dítě
- antiretrovirová léčba těhotné (třetí trimestr) snižuje riziko pod 0,5 %



gonokok, *C. trachomatis*

keratokonjunktivitis – kredeizace jako prevence infekce
u *C. trachomatis* (a některých dalších STD agens) - pneumonie

Streptococcus agalactiae (GBS)

- perinatální infekce:
sepsis, meningitida, pneumonie
- "pozdní" infekce v prvním měsíci života

Sexuálně přenosné nemoci

Paradox:

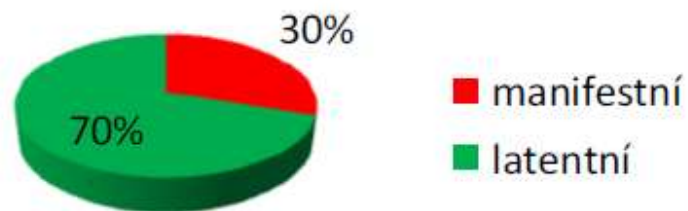
dobře kontrolovatelné nemoci

- není rezervoár ve vnějším prostředí
- mechanismus přenosu je složitější
- choulostivá agens

ale přitom je nemáme pod kontrolou

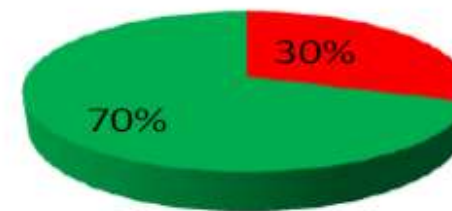
- neexistuje očkování (s výjimkou HPV a HBV)
- pozdní diagnostika (nikoliv kvůli laboratoři)
- často asymptomatický průběh

syfilis



infekce *Chlamydia trachomatis*

■ manifestní ■ latentní



gonorrhoea

■ manifestní ■ oligosymptomatická



zdroj: Dr. Zákoucká, Státní zdravotní ústav,
NRL pro dg. syfilis, chlamydie

Výskyt Pohlavních nemocí v ČR



zdroj: Dr. Zákoucká, Státní zdravotní ústav,
NRL pro dg. syfilis, chlamydie

Základní projevy:

- výtok
- změny na sliznicích - vředy, výrůstky ... (na sliznicích, které byly v kontaktu - pohlavní orgány, ústní dutina, rektum)

správná diagnóza není možná bez mikrobiologického vyšetření

Základní nozologická jednotka = uretritis, u žen i cervicitis
NEJSOU to infekce močových cest

Vhodný materiál k vyšetření

- moč (první ranní)
 - PCR (multiplex, tzv syndromové PCR)
- výtěr z uretry, cervixu, vagíny
 - mikroskopie při okamžitém nanesení na podložní sklíčko
 - kultivace (výtěr v transportním médiu)
 - PCR
- stěr z léze (kožní)
 - mikroskopie
 - kultivace
 - PCR
- sérum

	Původce	onemocnění
Virové STD		
	HSV2 (HSV1) HBV HCV HIV HPV	Herpes genitalis Virová hepatitida B Virová hepatitida C AIDS Kondylomata, bradavice, ca čípku
Bakteriální		
	<i>Treponema pallidum</i>	lues
	<i>Nesseria gonorrhoeae</i>	kapavka
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	lymphogranuloma venereum, uretritida...
	<i>Haemophilus ducreyi</i>	ulcus molle
Parazitární		
	<i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Phthirus pubis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>	Trichomoniáza Phtiriasis pubis Svrab/scabies
Mykotické		
	<i>Candida spp.</i>	Kandidóza genitálu

Treponema pallidum subsp. *pallidum*

Stadium		časové období	charakteristický projev	diagnostika
časné	primární	týdny	ulcus durum a indolentní bubo	mikroskopie, PCR, protilátky
	sekundární	týdny - měsíce	Generalizace: kožní projevy, condylomata lata	protilátky
		1 rok (2 roky)	bez příznaků	protilátky
pozdní	latentní	dalších mnoho roků	bez příznaků	protilátky
	terciární		Orgány: neurosyfilis, kardiovaskulární, gummata	protilátky



"Greatpox"

= Syphilis; jeden z příznaků druhého stadia

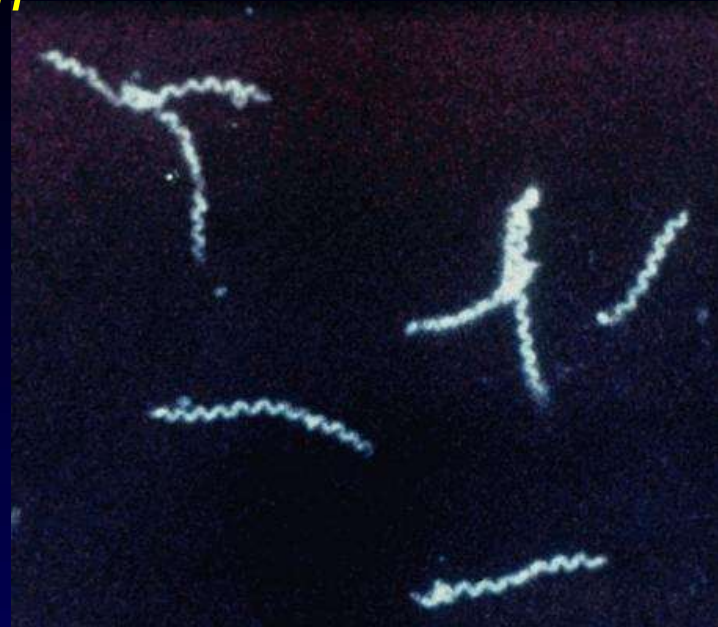
Treponema pallidum subsp. *pallidum*

- **přímá diagnostika**

- mikroskopie v zástinu (v temném poli)
- PCR

- **nepřímá diagnostika**

- nespecifické (netreponemové) = VDRL (RRR, RPR, BWR)
kardiolipin použit jako antigen
dříve pozitivní než ty druhé (~ od 4 týdnů p.i.), pozitivita vymizí s léčbou
riziko falešných negativit a pozitivit
- specifické (treponemové) - TP (hem)aglutinace TPHA, TPPA; FTA-ABS,
ELISA, WB
určí izotypy IgG, IgM (ty důležité pro vrozenou syfilis i pro monitoring léčby u dětí)
IgG pozitivní po celý život
každá pozitivita se ověřuje v NRL



Treponema pallidum subsp. *pallidum*

- nepřímá diagnostika

- nespecifické (netreponemové) = VDRL (RRR, BWR)

- specifické (treponemové) - TPHA, TPPA; FTA-ABS, ELISA, WB

VDRL	specifická reakce	interpretace
+	+	aktivní infekce
+	-	falešná pozitivita ?
-	+	úspěšná léčba

Neisseria gonorrhoeae

kapavka s poměrně vysokou mírou manifestace

- uretritida a/nebo cervicitida
- komplikací diseminovaná gonokoková infekce
(až peritonitis, sepse, meningitidy)
- tonsilofaryngitida, proktitida
- novorozenecká konjunktivitida

Diagnostika:

mikroskopie (hl. urethritis; MOP IV)

kultivace (spec. podmínky)

PCR



Terapie:

Penicilináza!
efluxové pumpy

cefalosporiny III.
generace

+

makrolidy
nebo tetracykliny
nebo
chinolony

WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin
intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant



Chlamydia trachomatis

Sérotypy asociované s různými onemocněními:

- A,B,C: trachom (nejedná se o STD)
- L: lymphogranuloma venereum
- **D - K**: STD: uretritis, prostatitis
cervicitis, salpingitis (i jako chron. asymptom. --> neplodnost)
tonsilofaryngitida, proktitida
reaktivní artritida
paratrachom = novorozenecká konjunktivitis
novorozenecká pneumonie

Diagnostika:

mikroskopie

kultivace

PCR

Sexuálně přenosná onemocnění

Neisseria gonorrhoeae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

Ureaplasma parvum

Ureaplasma urealyticum

Trichomonas vaginalis

Terapie:

makrolidy

tetracykliny

chinolony

Mykoplazmata a ureaplazmata

Sexuálně přenosná onemocnění

Neisseria gonorrhoeae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma genitalium

Mycoplasma hominis

Ureaplasma parvum

Ureaplasma urealyticum

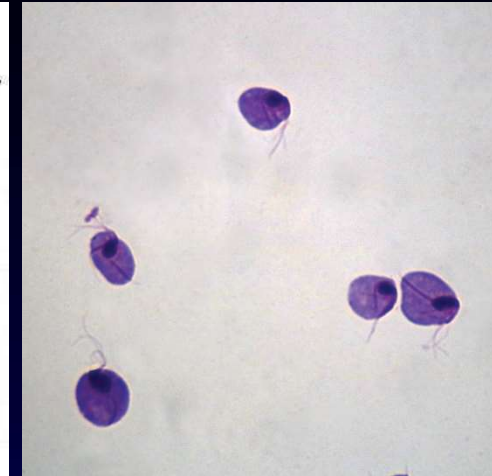
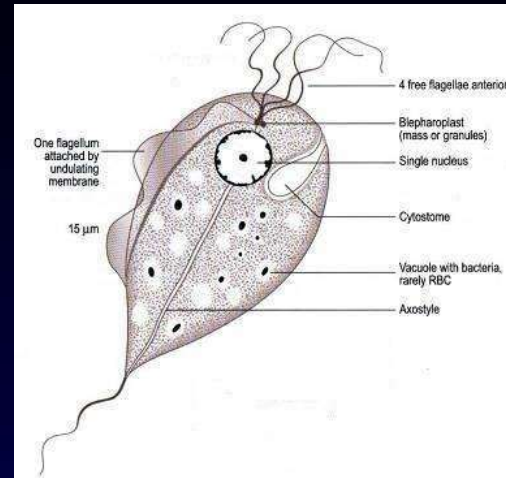
Trichomonas vaginalis



Rizikový faktor nebo samostatný původce infekcí?
uretritidy, prostatitidy
chorioamnionitidy a předčasné porody

Trichomonas vaginalis

kolpitivity, uretritidy



Diagnostika:

~~mikroskopie (MOP V)~~

~~kultivace (Diamond's medium)~~

PCR

Terapie:

metronidazol

HSV2, HSV1

primární, rekurentní infekce -- vezikuly

HPV

Genotypy asociované s různými afekcemi:

- bradavice
- kondylomata (condylomata accuminata)
- onkogenní (cervix, orofaryngeální oblast, larynx)

HCV

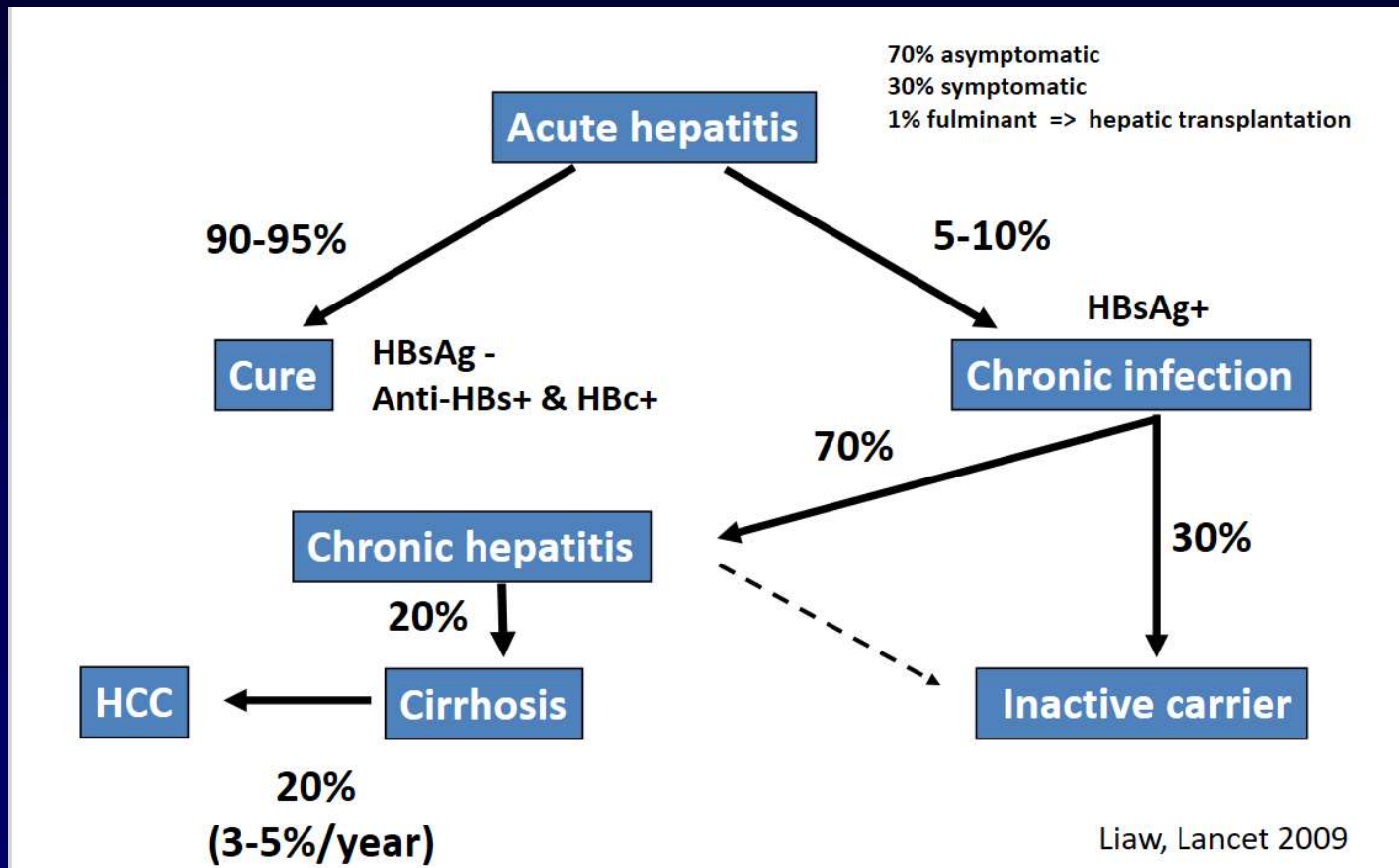
Přenos pohlavním stykem není ten hlavní (spíše iv. - narkomani)

- s vysokou tendencí rozvoje chronické infekce (min. 60 %)
- **vyléčitelné** díky DAA (direct acting antivirals) - nutné znát genotyp HCV
úspěch léčby monitorován kvantifikací virové nálože

HBV

přenos nejen pohlavním stykem (i parenterální, vertikální)

Stádia / formy infekce: (velmi náchylní novorozenci: 90 % vs. 5 % dosp.)



HBV

Stádia / formy infekce: (velmi náchylní novorozenci: 90 % vs. 5 % dosp.)

- akutní infekce	Nález: HBsAg+	anti-HBc+ (IgM)/-
- chronická infekce		
- aktivní (chr. hepatitida)	HBsAg+ HBeAg+	anti-HBc+ anti-HBe-
- nosičství	HBsAg+ HBeAg-	anti-HBc+ anti-HBe+
- hepatocelulární karcinom		
- "úzdrava" (v jádře hepatocytů virus přežívá jako episom --> latentní infekce)	HBsAg-	anti-HBc+, anti-HBs+

Diagnostika:

pomocí antigenů a protilátek

HBsAg

HBeAg

anti-HBs

anti-HBc (celoživotní průkaz infekce probíhající/proběhlé)

anti-HBe

Diagnostika:

... a HBV DNA

HIV

1981 June 5;30:250-2

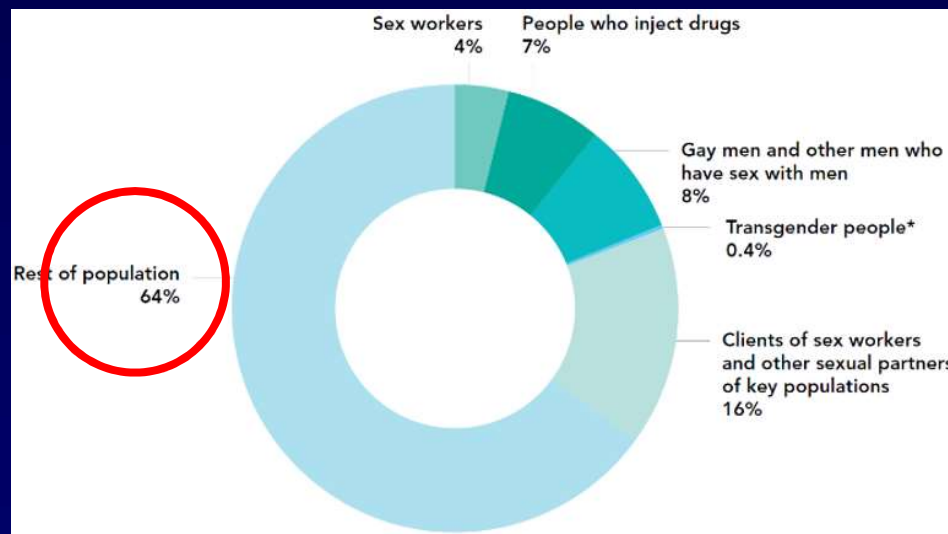
Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles

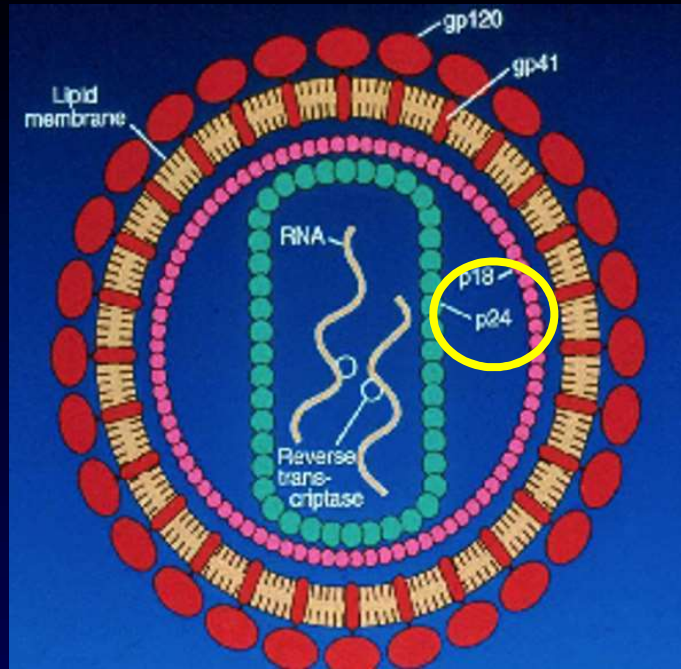
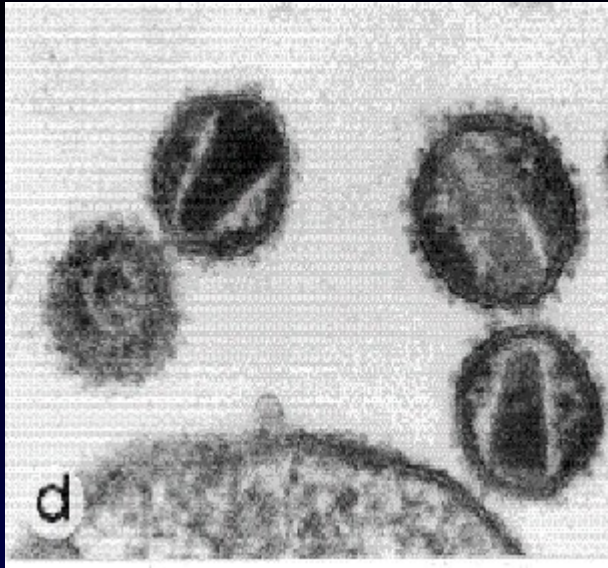
In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.

Dnes 37 milionů pacientů
(2/3 v Africe)

v ČR cca 3500 případů

zdroj: Morbidity nad mortality weekly report.
Center for Disease Control (CDC).

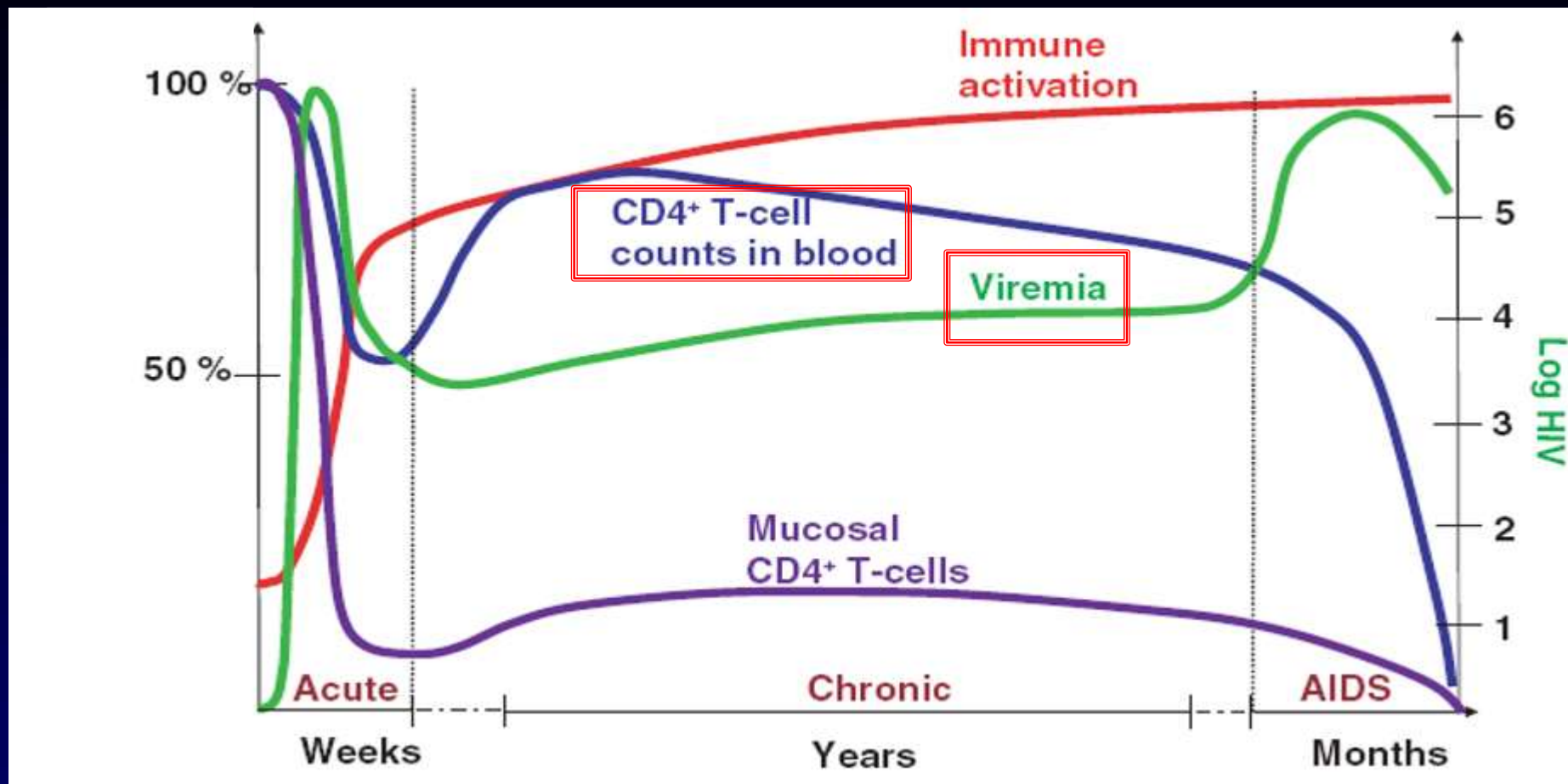




Diagnostika:

- protilátky (ELISA): nejdříve za 3 týdny (potvrdit imunoblotem)
- Ag p24: za 2 týdny
- RNA: za 10 dní

Průběh u neléčeného pacienta:



CD4 pozitivní T lymfocyty:

norma: 500 - 1400/mm³

AIDS: < 200

(rychlost progresse onemocnění závisí na virové náloži a počtu CD4)

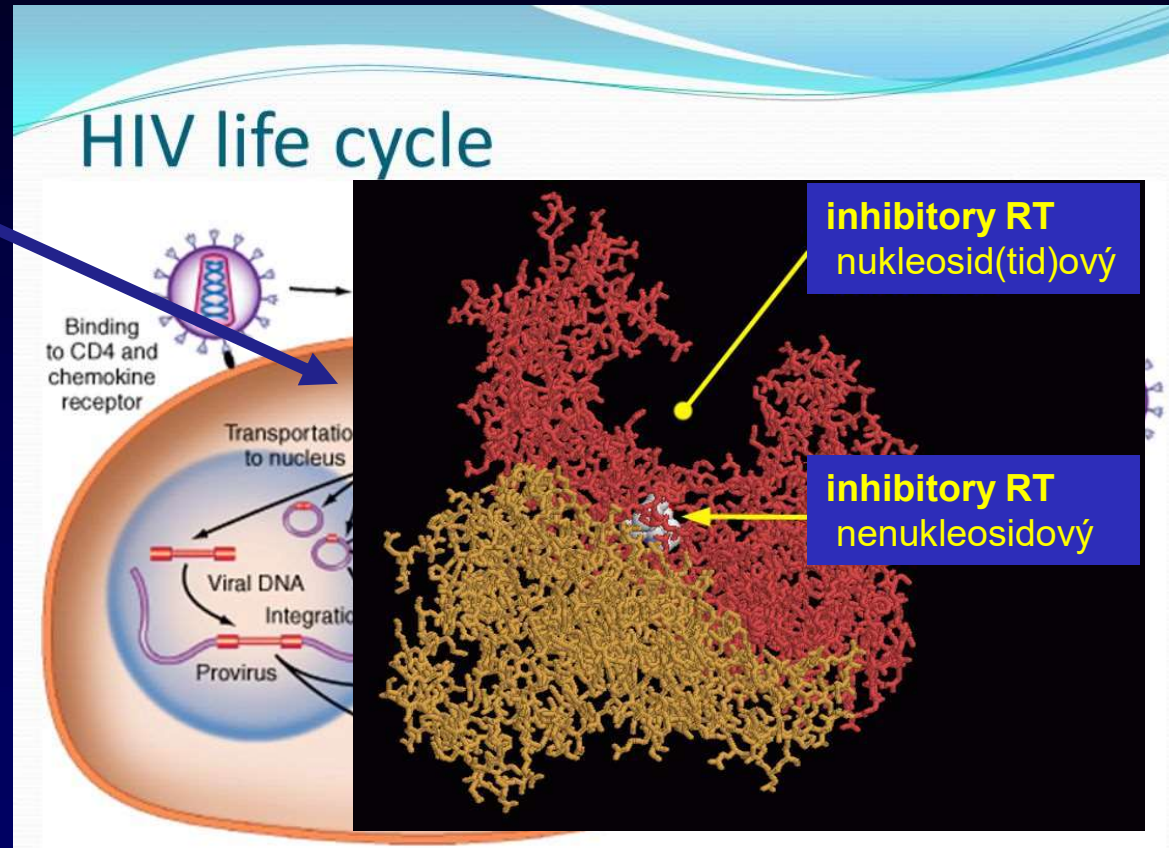
zdroj: Grossman et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. Nat Medicine 2006.

Terapie:

Cíl: potlačit replikaci HIV, virovou nálož v krvi dostat pod detekční limit
Kdy léčbu zahájit: ihned (nehledě na počet CD4+ buněk)

inhibitory RT

- nukleosid(tid)ový
- nenukleosidový:
zidovudin (1987)
lamivudin
tenofovir
...



Terapie:

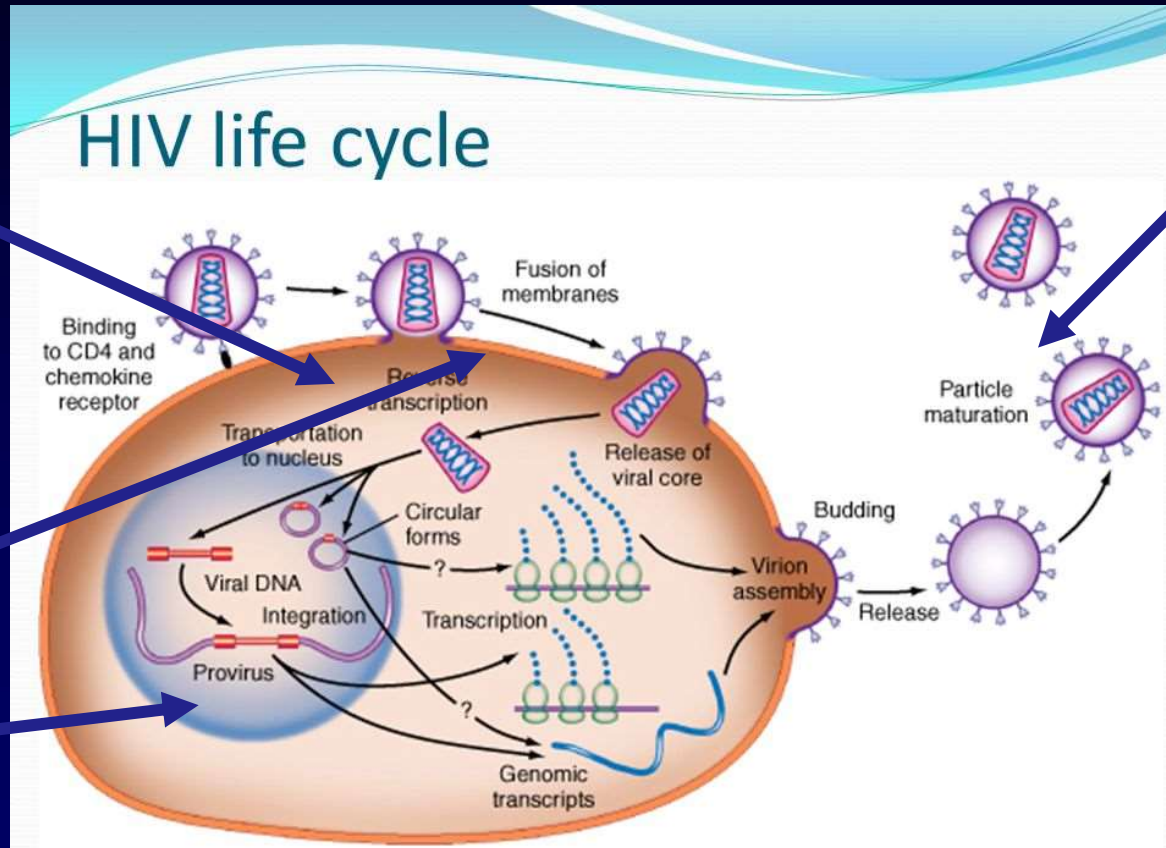
Cíl: potlačit replikaci HIV, virovou nálož v krvi dostat pod detekční limit
Kdy léčbu zahájit: ihned (nehledě na počet CD4+ buněk)

inhibitory RT

- nukleosid(tid)ový
- nenukleosidový:
zidovudin (1987)
lamivudin
tenofovir
...

inhibitory fúze

inhibitory integrázy



inhibitory proteázy:
lopinavir
atazanavir
...

cART (dříve HAART):

podání v dvoj-, troj-kombinaci (dva nukleosidové inhibitory + třetí lék)

Nebezpečí výskytu oportunních infekcí ve stadiu AIDS:

Pneumocystis jiroveci

NTM (*M. avium* complex) a *M. tuberculosis*

Nocardia

opakované pneumonie

CMV (retinitis, oesophagitis)

Toxoplasma gondii

Cryptosporidium

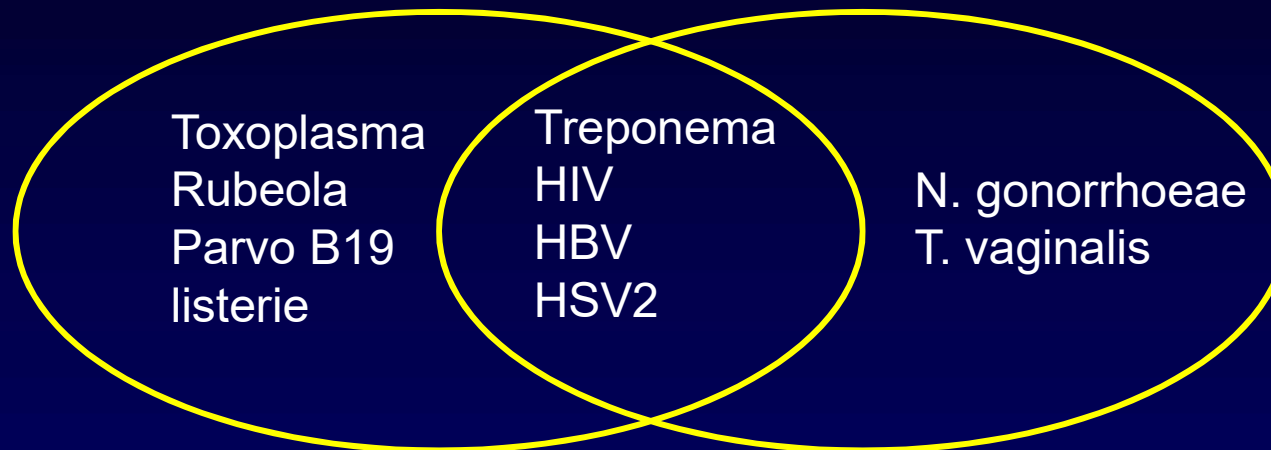
Cryptococcus neoformans

Salmonella septicaemia

HBV

Poslední slide

Infekce v těhotenství a agens STD se překrývají, ale ne zcela



... ale vůbec se nepřekrývají s infekcemi močových cest