

MI-H10 Seksuelt overførte sygdomme (Schaechter's kapitel 14 gonococcer, kapitel 24, kapitel 27 genital chlamydia)

Epidemiologi, smitteforhold, klinik, prognose og behandling vil blive gennemgået for gonore, genital chlamydia og syfilis.

Kap 14 Neisseriae: Gonococcus and Meningococcus

Neisseriaer er gram-negative diplokokker og inkluderer en del nonpatogene organismer ofte fundet på slimhinder i nasopharynx hos raske individer. De kan ses med elektronmikroskopi. De er aerobe men kan vokse anaerobt. Deres membran har en del ydre membranproteiner og endotoxin. Disse organismer er meget sårbare og kan ikke overleve uden for deres vært. Det betyder også at infektionen kun kan gives videre direkte og ikke via kontaminerede overflader.

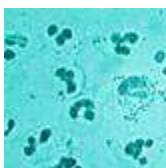
Ved dyrkning vokser neisseriaer bedst i atmosfæren med højt CO₂. En chokolade ager med kogt blod, jern og vitaminer kan også facilitere optimal vækst.

Begge to, meningokokker og gonokokker deler næsten 90 % af DNA base sekvens, og besidder pili, de ydre membranproteiner og lipopolysakkarider. Dog har *N. meningitidis* en kapsel. Begge kan kolonisere slimhinder uden at give symptomer og forårsage purulent infektioner. Gonokokker giver for at meste en lokal infektion, og selvom den kan spredes via blodbanen, er den sjældent livstruende, i modsætning til meningokokkal infektionen er systemisk og livstruende.

Neisseriae gonorrhoeae

Gonokokker er gram-negative diplokokker. De er obligat humane patogener. De kan ikke spontan inficere andre dyr og forårsage sygdomme i hvilken som helst dyr til eksperiment eller leve frie i miljøet. Mennesket fungerer som reservoir for disse organismer. Begge mænd og kvinder kan bære gonokokker uden at udvikle symptomer.

Ved udbrud af infektion kan gonokokker forårsage seksuel infektion gonorrhoea hos mænd og kvinder, der kan give til pelvis inflammatoriske sygdom hos kvinder og epididymitis hos mænd. Man kan også være bærer af dem uden der ses symptomer.



Gonokokker besidder pili, andre adhæsin-molekyler og lipooligosakkarider, der hjælper dem med at hæfte sig på overfladen af slimhinden hos mandens urethra og kvindens cervix, hvor den kan formere sig og fremkalde en inflammatorisk respons. Den kan hos kvinden forårsage infektion og inflammation i livmoderen og æggeledere, betegnes pelvisk inflammatorisk sygdom (PID). Infektionen kan give ar i de øvre genitalveje og kronisk pelviske smerter. Ar i æggeleder kan også føre til at fosteret ikke kan nå ned til livmoderen, men bliver ved salpinges eller den kan gøre en ufrugtbar. Hos mænd kan infektionen give epididymitis. Sjældent kan gonokokker nå til blodbanen og forårsage en akut dermatitis-arthritis-tenosynovitis syndrom kaldet disseminerede gonokok infektion (DGI).

Deres overfladiske membranstrukturer er meget varierende, hvilket gør at de er meget svære at bekæmpe af immunforsvaret. De er altid et skridt foran immunforsvaret, da deres overfladiske strukturer hele tiden genetisk forandrer sig. Antistoffer der er dannet til disse organismer, kan ikke beskytte mod de andre gonokok-sporer. Nogle gonokokker mangler et protein på sin membran, colony opacity-associerede (Opa) protein. De kan ikke fanges af neutrofile. De er også associerede med komplikationer PID, DGI og arthritis.

Individer med defekt i komplementsystemet er disponerede til at få svære systemiske infektioner da MAC er effektive mod neisseriae. Men man ser dog alligevel DGI og gonokok arthitis hos patienter med normalt komplementsystemet.

Efter indtrængen i kroppen formerer og spreder de sig meget hurtigt. Gonokokker mangler flagella, men de er noget mobile pga. pili.

Slimhinder i genitalier indeholder 3 typer antistoffer IgG, IgA1 og IgA2. Gonokokker producerer en protease, der specielt kan kløve IgA1 men ikke IgA2 i regionen. Proteasen hjælper gonokokker også med at undgå fagocytose ved at fjerne Fc region af IgA molekyler, der har bundet sig fast til gonokokker. På den måde kan de undgå at blive fagocyteret af fagocytter.

De kan også invadere epithelial celler. Når gonokokker når til epithelial celler på overfladen af æggeleder, hæfter den sig på celler uden cilier (der findes 2 typer celler på overfladen af æggeleder: celler med cilier og celler uden cilier, kaldes også mikrovilli). Bevægelser i celler med cilier bliver langsomme og stopper helt op. Bevægelsen i æggeledeerne er vigtige for at transportere det fertiliserede æg ned til livmoderen. Celler med cilier dør og falder af, hvilket kan være fremkaldt af lipopolysakkarider (LPS) eller fragmenter af gonokok peptidoglycan. I de celler uden cilier optager mikrovilli gonokokker ved endocytose. Inden i cellerne transporteres de i fagocytiske vacuoler og replikerer og formerer. Inden i cellerne er gonokokker beskyttet mod antistoffer, fagocytter og antibiotika kan ikke nå dem. Vacuoler fusionerer med hinanden så gonokokker kan formere og til sidst fusionerer de med basolateral membran og frigør gonokokker i subepithelial bindevæv. Der kan de forårsage lokal inflammation eller træde ind i blodkar for at forårsage disseminerede sygdomme.

Gonokokker secernerer ikke nogen exotokiner, men deres LPS og andre komponenter af væggen kan forårsage en del skade. Begge LPS og peptidoglycan er kendt for at inducere produktion af TNF- α af makrofager, der kan være årsagen til at celler med cilier dør og falder af fra slimhinden af æggeledere, formentlige pga. inflammation. Celler uden cilier med indeholdende gonokokker lyses og frigør cellulære vævsfaktor der medierer yderligere inflammation. Inflammation er hovedsageligt årsagen til smerter hos mænd og udflåd af urethral pus. Pus er meget tyk og grønlig-gul. Kvinder er mere asymptomiske end mænd, de har smerter ved samleje, smerter ved vandladning og ubehag i underlivet.

IgG, IgM og komplementsystemet er i stand til at dræbe disse organismer. Her prøver de ramme liposakkarider, hvor der er et ydre protein kaldet protein I. Dog er gonokokker god til at undgå dem. I blodbanen kan gonokokker gøre sig "usynlige" for antistoffer ved at tilføre sialinsyrer på kulhydratkæden og dermed ændre LOS (gonokokker's og meningokokker's LPS har ikke O antigen).

Infektion kan behandles med antibiotika, men mange spor kan være resistente overfor penicillin og andre antibiotika. Af behandling gives 250 mg ceftriaxon eller 500 mg ciprofloxacin som tablet.

Neisseriae meningitidis

Meningokokker er også gram-negative diplokokker og kan forårsage sepsis og meningitis. Man kan være bærer af dem i sin nasopharynx uden at have nogen symptomer. De er stærkt indkapslede, hvilket giver dem mulighed for at formere og sprede sig med blodstrømmen uden at blive dræbt af komplementsystemet. Deres membran indeholder også lipopolysakkarider (endotokiner), kaldet lipooligosakkarider (LOS) pga. fraværet af O antigen. De producerer også IgA protease. Lipopolysakkarider kan indicere diverse mediatorer såsom TNF- α , der kan medføre disseminerede intravaskulær koagulation (DIC), infektion i blodet, chok og evt. død.

Man kan forebygge infektionen med vaccine indeholdende kapsulær polysakkarider undtagen for serotype B-sporer, da kapslen af disse sporer er polymere af sialinsyrer, der er identiske med human sialinsyre polymere.

Meningokokker kan også via pili kolonisere sig i de øvre respiratoriske veje. Mekanismen er fuldstændig samme som for gonokokker. Pga. deres kapsel er de beskyttet mod komplementsystemet. Deres membran indeholder lipopolysakkarider (endotoxin), også kaldet lipooligosakkarider (LOS) da de mangler O antigen. Meningokokker frigiver TNF- α , der kan fremkalde systemisk tegn ved infektionen, disseminerede intravaskulær koagulation og chok. Meningokokker kan give meningitis samt svære cerebrale komplikationer. Behandlingen er store doser G-pencillin.

Kap 24 Treponema palladium and Syphilis: A Disease with a History

Syphilis er forårsaget af *Treponema palladium*. Man bliver ofte smittet med via seksuel kontakt. Man kan også overføre den under graviditet. Infektionen karakteriseret ved 3 stadier:

- Primær syphilis: hudlæsion - *akut*
- Sekundær syphilis: disseminerede fra fjernere områder på kroppen - *subakut*
- Tertiær syphilis: immunrespons førende til vævsskade - *kronisk*

Syphilis er en multistadie sygdom, og hver stadie har forskellige dramatiske kliniske præsentationer. Man ved ikke hvordan den giver infektion. Den danner ikke toxiner og den kan heller ikke dyrkes.

Syphilis er helix og relativ lang. De findes over det hele, men det er kun få der smitter mennesker. Den kan ses med en speciel elektronmikroskopi, *darkfield microscopy*. De kan godt ligne gram-negativ bakterie, da de har en ydre membran fyldt med lipider, men indeholder ikke lipopolysakkarider.

Den er meget følsom for tørring, desinficerende midler og temperatur over 42 grader.

Den træder i kroppen gennem slimhinder eller gennem hudafskrabning der opstår under seksuel aktivitet. Når den er inde i subepithelialt væv, begynder den at replikere sig ekstracellulært.

Ved primær infektion migrerer neutrofile til infektionsstedet og noget senere bliver de erstattet af plasmaceller, lymfocytter og makrofager. Pga. den immunrespons medfører den hudlæsion. Denne læsion kan hele sig spontant indenfor 26 uger, men til den tid har den spredt sig til blodcirkulation og forårsaget læsioner andre steder i kroppen. Dette karakteriserer sekundær syphilis. Syphilis replikerer sig gennem kroppen. Individuer kan have symptomer i form af udslæt, hævede lymfeknuder og feber, alt afhængige hvilket organ det drejer sig om.

1/3 del af patienterne bliver helt raske igen på en mystisk vis, mens 2/3 lever organismen videre i kroppen i flere år uden at give nogle symptomer, latent syphilis. Det er sjældent at man kommer til det tredje stadie, da man er god til at kontrollere den tæt. Men den tredje stadie er forenelige med store sygelighed og dødelighed. Den destruerer væv pga. immunrespons rettet mod disse mikroorganismer. Af organer er den ramme:

- Lever
- Hjerte med aneurismer og aortaklap insufficiënt
- CNS med sensoriske og motoriske udfald samt kognitive forandringer
- Vaskulitis
- Kronisk inflammation i vævet

Individer med læsioner pga. syphilis har øget risiko for at få HIV netop pga. åbne sår.

Fostre smittet med siphilis under graviditet kan følgende påvirkninger:

- Malformationer
- Udviklingshæmmede
- Præmature
- Intrauterin vækst
- Retardering
- Multiorgan defekt
- Forstørret lever og milt
- Ansigt og tand deformitet
- Døvhed
- Arthritis

Infektionen kan behandles med G-penicillin, 100 % følsomhed. Diagnosen kan stilles ved hjælp af treponeme-specifik test.

Kap 27 Chlamydiae: Genital, Ocular and Respiratory Pathogens

Klamydia er obligate intracellulære gram-negative bakterier og de snylter på værtcellens metaboliske apparat for energi. De kan ikke dyrkes.

De er små i størrelser (0,25-0,8 µm i diameter) og 1-2 megabaser kromosomer. De har en ydre membran med lipopolysakkarider og en cytoplasmatiske membran. De har 2 morfologiske former:

- Elementære legemer, EB
- Retikulære legemer, RB

Infektionen initieres med, at EB er små ekstracellulære infektiøse partikler der hæfter på epithelial celler af gastrointestinkanalen, respiratorisk veje, konjunktiva eller urogenitalia og træder ind i dem, men de hverken vokser i vækst eller formerer sig i celler. EBs med *C. trachomatis* endosomer fusionerer deres membraner for at forme en mikrokoloni kaldet inklusion, mens endosomer med *C. pneumoniae* udvikles uafhængige og former flere inklusioner i hver inficerede celler.

EBs transformeres så til RBs, der er ikke-infektios men metabolisk aktiv form. Den resulterende RB fortsætter med at vokse i størrelse. Nogle RBs falder i størrelsen og bliver EBs igen, mens hovedparten af dem fortsætter med at formere sig, indtil værtcellens cytoplasma er næsten besat med koloni.

Der er 2 slags klamydia:

- *C. trachomatis*
- *C. pneumoniae*

Klamydia trachomatis er årsag til øjnsygdommen trachom i tropiske områder.

Klamydia er ellers kendt som en kønssygdom. Den invaderer celler primært i urinrøret og livmoderhalsen og formerer sig inden i cellerne. Klamydia kan også ramme cellerne i endetarmen og i øjnene. Ellers giver den urethritis, cervicitis, salpingitis, epididymitis, inklusionskonjunktivitis (øjeninflammation), pneumoni, LGV (lymphoGranuloma Venerum = sygdommen i lymfekarrene)

Klamydia kan smittes primært ved seksuel kontakt. Mødre med en klamydia-infektion kan smitte deres børn under fødslen. Hos smittede børn kan der ses en øjenbetændelse eller i sjældne tilfælde en lungeinfektion.

MI-H10	<i>Seksuelt overførte sygdomme</i>	Modul b10
--------	------------------------------------	-----------

C. pneumoniae kan smittes fra mennesket til mennesket via dråbeinfektion. Den giver mildere pneumonier og akutte luftvejsinfektioner.

Sygdommen rammer især unge mennesker, men årligt tilkommer flere og flere tilfælde hos mennesker over 40 år, idet denne aldersgruppe tilsyneladende ikke kan finde ud af at bruge kondom. I Danmark påvises årligt ca. 25.000 tilfælde af klamydia. Men man frygter, at mindst dobbelt så mange er smittede. Hvis en klamydiainfektion ikke behandles, kan infektionen være skyld i ufrivillig barnløshed senere i livet. Kvinder risikerer at få en alvorlig underlivsbetændelse, der på længere sigt kan betyde, at de ikke kan få børn.

Behandling findes som erythromycin eller tetracyclin.