

Fertőzéses eredetű vaginitisek, vaginózisok

A vaginitisek, vaginózisok a hüvely különböző jellegű, fokozott váladékozással járó megbetegedései. Vaginitis esetén a folyás gyulladással járó tünetekkel jár, a vaginózist viszont gyulladással járó tünetek nem kísérik.

Bakteriális vaginózis (BV)

- 1) Pathogenezis: A hüvelyfolyások több mint 50%-ában BV igazolható: A bakteriális vaginózis egy polimikrobás megbetegedés a hüvely mikrobaflórájának az anaerob flóra felé tolódásával, mely a védőhatású Lactobacillus flóra zavarásával jár. Számos hajlamossító tényezője ismert, melyek a hüvely pH eltolódását okozza: IUD, terhesség, fogamzásgátlók, gyakori irrigálás, tampon, egyéb STI fertőzés, fokozott szexuális aktivitás, antibiotikumok
- 1) tünetek, diagnosztikai lehetőségek:
 - a) Klinikai tünetek: híg szürkésfehér váladék, rothadó halra emlékeztető szag, hüvelynyálkahártya nem gyulladt
 - b) Vaginális váladék mikroszkópos vizsgálata + Amin teszt + klinikai kép:
 - i) Amsel-kritériumok: BV-ban három kritériumra pozitív
 - (1) tipikus tünetek, de a fertőzöttek 50%-a tünetmentes
 - (2) kenet: Lactobacillus hiányzik, clue-sejtek, vegyes baktériumflóra
 - (3) pH:>4,5
 - (4) Amin teszt pozitív: hüvelyváladékra 10%-os KOH oldatból 1-2 cseppet cseppentve rothadó halszag
 - ii) Nugent-kritériumok: Gram kenetben előforduló morfológiák alapján score értékek meghatározása (BV:7, vagy nagyobb, átmeneti: 4-6, negatív:0-3)
 - c) Kórokozók: BV-ban túlsúlyba kerülnek a hüvely normálflórájában kis csíraszámú tünetmentesen előforduló baktériumok. Ezért a kórokozó mennyiségi meghatározása a BV diagnózisában elengedhetetlen.

A listában jelölt kórokozók direkt kimutatása tenyésztéssel illetve PCR módszerrel történik. Egyéb kórokozó kimutatása nem rutinszerű.

 - i) Fakultatív anaerob: *Gardnerella vaginalis* (GV): real-time PCR módszerrel: $\geq 10^9$ kópia/ml cutoff
 - ii) Mikroaerophil: *Mycoplasma hominis*: tenyésztés, PCR
 - iii) Anaerobok:
 - (1) *Atopobium vaginae* (AV): real-time PCR módszerrel: $\geq 10^8$ kópia/ml cutoff
 - (2) *Bacteroides* spp.
 - (3) *Peptostreptococcus*
 - (4) *Mobiluncus* spp.
 - d) A molekuláris technológiák lehetővé tették újabb, a rutin tenyésztési módszerekkel nehezen kimutatható mikroorganizmusok kóroki szerepének feltárását a BV-ban.[1]

Diagnosztikus értékűnek bizonyult az anaerob, érzékeny *Atopobium vaginae* (AV) és vagy a kóroki szerepéről már korábban ismert fakultatív anaerob baktérium, a *Gardnerella vaginalis* (GV) magas kópiaszámú jelenléte a hüvelyváladékban (AV $\geq 10^8$ kópia/ml és/vagy GV $\geq 10^9$ kópia/ml minta).[2] Meghatározták a molekuláris technológia diagnosztikai pontosságát a BV-ban. Jó egyezést (94.5%, 154/163 minta; kappa=0.81, 95% CI 0.71-0.81) kaptak az AV- és GV- kvantitatív real-time PCR teszt és a referencia technológiának számító Amsel kritériumok és/vagy a Gram-festés alapú Nugent-score módszerek összehasonító vizsgálataiban. A molekuláris teszt szenzitivitása és specificitása is megfelelő (szenzitivitás 100%, specificitás 93%), ezért ajánlott technológia a BV diagnózisára.[3]

A GenoID AV- és GV- kvantitatív real-time PCR tesztjei a kórokozók genomját sokszorozítja és mennyiségét detektálja, mely jelenleg a legmodernebb, legérzékenyebb és legspecifikusabb molekuláris technológia a BV diagnosztikában.[3] [2]
- 2) szövődmények
 - i) terhések: 16-29%-ban alakul ki BV
 - (1) koraszülés. 2-3 szoros kockázatot jelent
 - ii) hajlamossító kismencedei gyulladásra (PID) nőgyógyászati operációk után: a N. gonorrhoeae és C. trachomatis mellett a leggyakoribb PID kórokozó.
 - iii) hajlamossító egyéb STD fertőzésekre, mint a N. gonorrhoeae és C. trachomatis

- 3) **terjedés:** nem ismert, hogy mik a BV pontos terjedése. Nem terjed WC ülőkén, ágyneműn, uszodavízen keresztül. A szexuális életet nem élők nagyon ritkán érintettek
- 4) **megelőzés:** a megelőzés legbiztosabb módja még nem ismert. A BV esélye nő új vagy több szexuális partner esetén
- 5) **kezelés:** antibiotikummal kezelhető. Ugyan néha magától elmúlhat, minden tünetes esetet kezelni kell a lehetséges PID szövődmény miatt. Visszatérhet kezelés után. Tünetmentes partner kezelése nem szükséges, egyénileg eldöntendő. Ismert, hogy a férfi közös női szexuális partnerei között terjedhet a BV. [4]

Vaginitis

tünetek, diagnosztikai lehetőségek:

1. **VVC: vulvovaginitis candidiosa:** fakultatív patogén sarjadzógombák okozzák, elsősorban a *Candida albicans*. Fogamzóképes nők esetében a leggyakoribb panaszt okozó megbetegedés. 10-20% tünetmentes, tünetei: vulva / intravaginalis viszketés, erythema, oedema, vulván berepedések, dyspareunia, túrós váladék, szatellita bőrtünetek, pH <4,5
 - a. diagnosztika:
 - i. natív minta mikroszkópos vizsgálata (tünetesnél is csak 40-90% érzékenységgű)
 - ii. Gram festett kenet:
 - iii. tenyésztés a kétes és problémás esetekben, non- albicans Candida törzsek esetén antibiotikum érzékenységi vizsgálat
2. ***Trichomonas vaginalis (TV):*** ovális alakú 15-30 um ostoros protozoon; anaerob szaporodás, érzékeny a kiszáradásra, pH, 10-50% tünetmentes, ha tünetes: vulvaviszketés, vulva- és hüvelyfal erythema, híg habos, zöldes fluor, „strawberry cervix”, dysuria, pH >4,5. Gyakran társul BV-vel.
 - b. diagnosztika:
 - i. kenet mikroszkópizálás:
 1. natív kenet mikroszkópos képében jellegzetes mozgású protozoon
 2. festett kenet
 - ii. tenyésztés: speciális táptalajon, anaerob
 - iii. antigénkimutatás
 - iv. nukleinsav amplifikációs módszer (NAT) – PCR
A GenoID teszt NAT alapú, real-time PCR teszt. A real-time PCR a kórokozó genomját sokszorosítja és detektálja egy reakcióban, mely jelenleg a legmodernebb, legérzékenyebb és legspecifikusabb diagnosztikai technológia a kórokozó direkt kimutatására. [5]
 - v. kezelés: antibiotikum
 - vi. szexuális partner kezelése szükséges
3. **aerob vaginitis:** kifejezett dyspareunia, purulens, sárgás fluor, hüvelyi erythema
 - a. kenet: Gram-pozitív coccus, parabazális epitheliális sejtek, PMNL (polymorphonuclearis leukocita)
 - b. tenyésztés: hiányzik a Lactobacillus-flóra,
 - i. *Streptococcus agalactiae*
 - ii. *Staphylococcus aureus* és egyéb Gram-pozitív coccus
 - iii. *E. coli*
 - c. pH:> 4,5
 - d. Amin teszt negatív
 - e. nincsen anaerob hüvelyflóra
 - f. kezelés: kórokozó jelenlétében antibiotikum, antimikotikum
 - g. szövődmények: terhésekben a magzat vagy az újszülött fertőződését okozhatja, mely súlyos szövődményekkel járhat: meningitis, sepsis, tüdőgyulladás, neurológiai szövődmények. A terhesség komplikációját is okozhatja: koraszülés, endometritis szülés után
4. **cytolitikus vaginosis**
 - a. kenet: csupasz hámsejtmagok, lactobacillus-morphotípusok mindenütt
 - b. tenyésztés: igen sok *Lactobacillus*, és nincs TV, GV, *Candida*
 - c. pH: 3,5-4,5
 - d. folyás: fehér, sűrű túrós, savanyú szagú
 - e. tünetek: viszketés, dysuria, dyspareunia
 - f. kezelés: lúgosító irrigálás

Genitális fekély kórokozók

A genitális fekély (genital ulcer, GU) nemi úton terjedő kórokozók okozta lokális hámelváltozás, mely fertőzések közös jellemzője, hogy a kórokozó bejutási kapujában egy lokális elváltozás alakul ki, mely hámiánnyal jár. Kísérő tünete lehet nyirokcsomó duzzanat a lágyékhajlatban, hólyagképződés. A GU leggyakoribb kórokozói Európában: *Herpes simplex vírus 1/2 (HSV1/2)*, *Treponema pallidum (TP)*, míg a trópusi országokban a *Haemophilus dureyi* is GU kórokozó. Nem csak a nemi úton terjedő betegségek okozhatnak GU-ra hasonlító tüneteket, GU tünete előfordulhat az alábbi betegségekben szenvedőkben, mint Behcet-kór, Rheumatoid arthritis, Lupus.

A leggyakoribb kórokozók:

1. *Herpes simplex vírus 1/2 (HSV1/2)*: kórokozó általános leírása olvasható az STD betegtájékoztatóban.

A GU differenciál diagnosztikájára a primer és recurráló HSV léziókból levett minta szükséges. A mintavételre legalkalmasabb a lézió alapjáról vett hámkaparék, mely vírussal fertőzött sejteket tartalmaz. A kórokozó kimutatása a mintából direkt kimutatási módszerrel történik az alábbi módszerek egyikével: tenyésztés, antigén kimutatás, nukleinsav amplifikációs módszer (NAT). A GenoID teszt NAT alapú, real-time PCR teszt. A real-time PCR a kórokozó genomját sokszorozítja és detektálja egy reakcióban, mely a legmodernebb, legérzékenyebb és legspecifikusabb módszer, és egyúttal HSV1/2 tipizálási eredményt ad. Ajánlott a GU differenciáldiagnosztikájában a *Treponema pallidum* PCR teszttel együtt elvégezni.

2. *Treponema pallidum (TP)*: A syphilis (vérbaj) kórokozója, mely kezelés nélkül krónikus, stádiumokra osztott, az egész szervezetre kiterjedő megbetegedést okoz. További részletes információ található a kórokozóról a [6].

A *T. pallidum* a *Spirochaetales* rendbe sorolt fakultatív anaerob baktérium, a bőr, nyálkahártya mikroszkopikus sérülésein keresztül hatol be direkt kontaktus útján: nemi aktus, csókolózás, szoptatás; közvetett úton: közösen használt tárgyak közvetítésével; haematogen úton: transplacentárisan terjed a fertőzött anyáról a magzatra. A fertőzés elsődleges syphilis stádiumában a kórokozó behatolási kapujában alakul ki a primer affekció (ulcus durum, elsődleges fekély), mely a környezetéből kiemelkedő, hámfosztott, lakkszerűen fénylő, tömör tapintatú, fájdalomtalan papula. Ez a kórkép szerepel a genitális fekély differenciáldiagnosztikájában. A Spirochaeták különösen nagy számban megtalálhatók a korai fertőző syphilis ezen bőr- és nyálkahártya elváltozásaiban illetve különböző testváladékokban. A primer affekció megjelenését követően egy-két héten belül a környéki nyirokcsomók fájdalomtalanul megduzzadnak. A primer affekció kialakulásakor a szerológiai vizsgálat még negatív. Az ulcus durum kezelés nélkül is 4-8 héten belül gyógyul és eközben a szerológiai vizsgálatok is pozitívvá válnak. A kórokozó a szervezetben keletkezett kétféle ellenanyag, a nem mikrobaszpecifikus reagin, illetve a *Treponema*-specifikus IgM/IgG ellenanyagok termelődését váltja ki, mely a szerológiai diagnosztika alapja. További részletes információért lásd a referenciát [6]

A klinikai kép további stádiumairól lásd az összefoglalót a referenciában [6]

A primer affekcióból történő mintavételre legalkalmasabb a lézió széli részéből nyert ingersavó, mely nagy számban tartalmaz kórokozót.

Az ingersavó nyérésének módja megegyezik a sötétlátóteres vizsgálattal. A genitális fekélyt először egy steril fiziológiás sóoldattal átítatott pálcával meg kell tisztogatni. A tisztogatás hatására keletkező ingersavóból az elváltozás széli részéről steril mintavevő pálcával kell mintát venni és alaposan a transzport csőbe mosni vagy törni.

A kórokozó kimutatását a GU mintából direkt kimutatási módszerrel végzik sötét látóteres vizsgálat illetve nukleinsav amplifikációs technológia (NAT) segítségével. A kórokozó direkt kimutatása az elsődleges fekélyből diagnosztikus értékű a fertőzés szeronegatív szakaszában. A GenoID teszt NAT alapú, real-time PCR teszt. A real-time PCR a kórokozó genomját sokszorozítja és detektálja egy reakcióban, mely jelenleg a legmodernebb, legérzékenyebb és legspecifikusabb diagnosztikai technológia a kórokozó direkt kimutatására. Ajánlott a GU differenciál-diagnosztikájában a HSV1/2 PCR teszttel együtt elvégezni. [7]

Irodalom

1. Ferris, M.J., A. Masztal, and D.H. Martin, *Use of species-directed 16S rRNA gene PCR primers for detection of Atopobium vaginae in patients with bacterial vaginosis*. J Clin Microbiol, 2004. 42(12): p. 5892-4.
2. Menard, J.P., et al., *Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis*. Clin Infect Dis, 2008. 47(1): p. 33-43.
3. Menard, J.P., et al., *Diagnostic accuracy of quantitative real-time PCR assay versus clinical and Gram stain identification of bacterial vaginosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010.
4. *Bacterial vaginosis*. CDC Fact Sheet.
5. Zandijk WHA, v.L.W., *Optimization and clinical validation of a Real-Time PCR protocol for direct detection of Trichomonas vaginalis in pooled urine samples*. Iranian Journal of Microbiology, 2009. 1(3): p. 12-15.
6. Várkonyi, V., *STD atlasz gyakorló orvosoknak*. 2006.
7. Orle, K.A., et al., *Simultaneous PCR detection of Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, and herpes simplex virus types 1 and 2 from genital ulcers*. J Clin Microbiol, 1996. 34(1): p. 49-54.