

Wrzód miękki – obraz kliniczny, współczesna epidemiologia, diagnostyka i leczenie

Chancroid – clinical manifestations, recent epidemiology, diagnosis and treatment

Monika Duś

Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny
opiekun Koła: dr n. med. Marta Hasse-Cieślińska
opiekun pracy: prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 2: 76–82

Streszczenie

Wrzód miękki (łac. *ulcus molle*) – nazywany również wenerycznym – jest chorobą przenoszoną drogą płciową, wywoływaną przez Gram-ujemną pałeczkę *Haemophilus ducreyi*, która manifestuje się powstawaniem miękkiego, bolesnego owrzodzenia. Zmiany lokalizują się głównie w obrębie narządów płciowych. W ok. 50% nieleczonych przypadków owrzodzeniom towarzyszy zapalenie pachwinowych węzłów chłonnych. Schorzenie występuje częściej u mężczyzn niż kobiet. Czynnikiem zmniejszającym ryzyko zakażenia u mężczyzn jest obrzezanie. Miejscami o najczęstszej zachorowalności na to schorzenie są obszary tropikalne i subtropikalne. Ostatnio, w związku z częstymi podróżami do krajów o endemicznym występowaniu *Haemophilus ducreyi*, zwraca się uwagę na ryzyko zakażenia i szerzenia się wrzodu miękkiego w Europie i Ameryce Północnej. Zależność owrzodzeń narządów płciowych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia wirusem HIV-1 sprawia, że zainteresowanie chorobami przenoszonymi drogą płciową (STD), w tym wrzodem miękkim, przeżywa swoisty renesans. Celem niniejszej pracy jest ocena ostatnich doniesień dotyczących występowania wrzodu miękkiego w krajach rozwiniętych oraz przedstawienie najnowszych informacji o epidemiologii, obrazie klinicznym, diagnostyce i sposobach leczenia zakażeń *Haemophilus ducreyi*.

Słowa kluczowe: wrzód miękki, *Haemophilus ducreyi*, choroby przenoszone drogą płciową.

Abstract

Chancroid (*ulcus molle*) is a sexually transmitted disease (STD) caused by the fastidious Gram-negative streptobacillus *Haemophilus ducreyi*. It usually manifests as a painful ulcer on the genitalia. In 50 percent of untreated cases ulcerations are accompanied by inflammatory inguinal adenopathy. It is more commonly seen in men than in women, particularly uncircumcised males. Tropical and subtropical regions have the highest incidence of this disease. More frequent travel to countries where *Haemophilus ducreyi* is endemic may lead to spread of the infection in Europe and North America. The connection between genital ulcer diseases (GUD) and higher risk of HIV-1 infection contributes to the renewal of interest in chancroid and other STDs. The purpose of this paper is to review recent literature about the incidence of chancroid in developed countries and to present the latest information about epidemiology, clinical picture, diagnostics and treatment of *Haemophilus ducreyi* infection.

Key words: chancroid, *Haemophilus ducreyi*, sexually transmitted diseases.

Wprowadzenie

Wrzód miękki (łac. *ulcus molle*) – nazywany również wenerycznym – jest chorobą przenoszoną drogą płciową, wywoływaną przez Gram-ujemną pałeczkę *Haemophilus ducreyi*. Manifestuje się powstawaniem miękkiego, bolesnego owrzodzenia, głównie w obrębie narządów płciowych, któremu może towarzyszyć zapalenie pachwino-

wych węzłów chłonnych z charakterystyczną tkliwością, skłonnością do ropienia i formowania bubo. Schorzenie występuje przede wszystkim u heteroseksualnych mężczyzn. Miejscami o najczęstszej zachorowalności są obszary tropikalne i subtropikalne. Zaobserwowano również związek owrzodzeń okolicy moczowo-płciowej ze zwiększoną podatnością na infekcję HIV [1–7].

Adres do korespondencji: Monika Duś, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: monika@med.net.pl

Historia naturalna zakażenia

Bassereau i Ricord oddzielili obraz wrzodu miękkiego od kity w 1852 r. Pałeczkę *H. ducreyi* – patogen wrzodu wenerycznego – opisał po raz pierwszy w 1889 r. Ducrey [8–10].

W naturalnym przebiegu do zakażenia dochodzi podczas stosunku płciowego. Wrotami infekcji są przede wszystkim mikrouszkodzenia naskórka powstałe w wyniku uszkodzeń mechanicznych [2]. Czas inkubacji wynosi 2–5 dni. Choroba objawia się powstaniem napiętej grudki lub grudki o podłożu rumieniowym, które po 4–7 dniach przechodzą w krostki. Na modelu eksperymentalnym wykazano tworzenie grudek w 95%, a krostek w 69% [11–13]. Formy krostkowe po 2–3 dniach ulegają rozpadowi, przekształcając się w bolesne, miękkie, płytkie owrzodzenia, o okrągłym bądź owalnym kształcie, z charakterystycznym nieregularnym, podminowanym brzegiem, otoczonym czerwoną, naczyńową obwódką.

W przypadkach nieleczonych po kilku tygodniach lub miesiącach dochodzi zazwyczaj do samoistnego wyleczenia. Piśmiennictwo podaje również nieliczne przypadki bezobjawowego nosicielstwa, występujące szczególnie u prostytutek [6, 14, 15].

Powikłaniami przebytej choroby mogą być stulejka u mężczyzn, a także rozległe owrzodzenia, wtórne do nakażeń bakteryjnych. Dotychczas nie odnotowano przypadków uogólnionego zakażenia *H. ducreyi*, nawet w przypadku pacjentów z obniżoną odpornością, np. w przebiegu zakażenia HIV. Podejrzewa się, że odpowiada za to relatywnie niska temperatura (33–35°C) potrzebna do wzrostu *H. ducreyi* [6].

Owrzodzenia narządów płciowych są udokumentowanym czynnikiem ułatwiającym zakażenie wirusem HIV-1. Dane z Kenii i Tajlandii sugerują, że owrzodzenia narządów płciowych mogą zwiększać ryzyko zakażenia wirusem HIV nawet 50–300 razy na każdy stosunek płciowy bez zabezpieczenia [16–18]. W innym badaniu wykazano silną zależność wirusa HIV z chorobami powodującymi owrzodzenia narządów płciowych [19, 20], a iloraz szans (ang. *odds ratio*) i iloraz ryzyka (ang. *risk ratio*) były wyższe niż w przypadku chorób przenoszonych drogą płciową niepowodujących owrzodzeń okolicy moczowo-płciowej [21]. Owrzodzenie może nasilać rozsiew wirusa przez tkanki martwicze, a także zwiększać podatność na zakażenie z powodu przerwania bariery nabłonkowej. Rozważa się także rolę wysokiej liczby limfocytów CD4 w zmianach wywoływanych przez *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* oraz HSV [6, 22].

Lokalizacja

Owrzodzenie pierwotne umiejscawia się przede wszystkim w obrębie skóry i błon śluzowych narządów płciowych. Do najczęstszych lokalizacji zalicza się: napletki u mężczyzn oraz okolicę okołoodbytniczą, wargi sromowe, przedsionek pochwy i szyjkę macicy u kobiet.

W 50% owrzodzeniom towarzyszy zapalenie pachwinowych węzłów chłonnych, ulegającym ropieniu z formowaniem bubo, które jeśli nie zostanie nakłute i zdrenowane, może samoistnie pękać. Bolesna limfadenopatia dotyczy zazwyczaj jednej strony ciała i częściej występuje u zakażonych mężczyzn.

Znane są również przypadki wrzodu wenerycznego w nietypowych lokalizacjach, takich jak wewnętrzne powierzchnie ud, gruczoły sutkowe i palce rąk związane z odmiennymi praktykami seksualnymi oraz autoinokulacją [2].

W Wielkiej Brytanii opisano 3 przypadki wyizolowania *H. ducreyi* z jamy ustno-gardłowej. Wszystkie wiązały się z odbyciem stosunku oralnego z partnerem (w tym jeden homoseksualny – przypadek nr 1). W dwóch przypadkach zakażenie nie dawało żadnych objawów, a powodem zgłoszenia się do lekarza były owrzodzenia w obrębie sromu partnerki (w przypadku nr 2) oraz bolesne owrzodzenia na skórze penisa pacjenta (w przypadku nr 3). Tylko w jednym przypadku (przypadek nr 3) pacjent zgłaszał odbycie stosunku płciowego z partnerką pochodzącą z kraju, w którym *H. ducreyi* występuje endemicznie (Bangkok) [23].

Epidemiologia

Rocznie odnotowuje się ok. 7 mln przypadków zakażeń *H. ducreyi*. Choroba występuje przede wszystkim w rejonach ubogich o niskim poziomie organizacji świadczeń zdrowotnych, takich jak: Afryka, Azja i Karaiby. Do niedawna *H. ducreyi* uważano za główną przyczynę owrzodzeń narządów płciowych w państwach Trzeciego Świata. W ostatnich latach jego pozycja słabnie na rzecz coraz częstszego występowania opryszczki narządów płciowych [2, 24, 25]. W krajach wysoko rozwiniętych zakażenia *H. ducreyi* należą do rzadkości. Dotyczą przede wszystkim osób powracających z krajów o endemicznym występowaniu choroby. Sporadycznie dochodzi do lokalnych epidemii, związanych zazwyczaj z komercyjnym świadczeniem usług seksualnych przez osoby zakażone [26–29].

Wrzód miękki jest powszechną przyczyną owrzodzeń genitaliów w 18 krajach, gdzie rozpowszechnienie wirusa HIV wśród osób dorosłych przekracza 8%, natomiast w państwach o niższym rozpowszechnieniu HIV *H. ducreyi* występuje sporadycznie [30].

Czynnikami sprzyjającymi zakażeniu jest brak higieny osobistej. Wykazano, że użycie wody i mydła w czasie kilku godzin od ekspozycji znacząco zmniejsza ryzyko zakażenia [31–33].

Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Różnice te wykazano również eksperymentalnie na modelu ludzkim oraz makakach [34, 35]. Wśród populacji męskiej obrzezanie zmniejsza ryzyko zakażenia zarówno *H. ducreyi*, jak i HIV [9, 19, 30, 36–39].

H. ducreyi ma krótki czas zakaźności i wymaga częstych, regularnych kontaktów płciowych do rozprzestrzeniania się w populacji. Stwierdzono, że minimalna liczba partnerów seksualnych potrzebna dla przetrwania *H. du-*

creyi w populacji wynosiła 15–20 na rok [9, 40]. Nadużywanie alkoholu i kokainy predysponuje do częstszych kontaktów płciowych, a tym samym zwiększa ryzyko zakażenia [6, 41–44].

Epidemiologia w krajach rozwiniętych

XIX w. i początek XX w.

Dostępna dokumentacja wskazuje na powszechne występowanie wrzodu miękkiego w Europie i Ameryce Północnej w XIX i na początku XX w. Rozwój gospodarki, masowe migracje do miast oraz rozwój komercyjnych usług seksualnych spowodowały wzrost występowania chorób przenoszonych drogą płciową, takich jak: kiła, rzeżączka czy wrzód miękkki. W 1858 r. Puche odnotował ok. 10 tys. owrzodzeń narządów płciowych u pacjentów francuskich, z czego 80% stanowiły zmiany miękkie [10].

Gilfoyle i Whitman zwracali uwagę na rozpowszechnienie usług seksualnych w dużych miastach Stanów Zjed-

noczonych w latach 50. XIX w., co stanowiło istotny czynnik szerzenia się chorób wenerycznych [45–47]. Dostępne statystyki ujawniają, że ok. 75–90% prostytutek było zakażonych [31].

W 1939 r. we Włoszech i Północnej Afryce wrzód miękkki występował endemicznie, a liczba zakażeń wywołanych *H. ducreyi* przewyższała liczbę zakażeń *Treponema pallidum* [48]. W Wielkiej Brytanii wrzód miękkki występował powszechnie do początku XX w. Szerokie stosowanie sulfonamidów począwszy od 1937 r., skutecznie zmniejszyło liczbę przypadków zakażeń *H. ducreyi* [49].

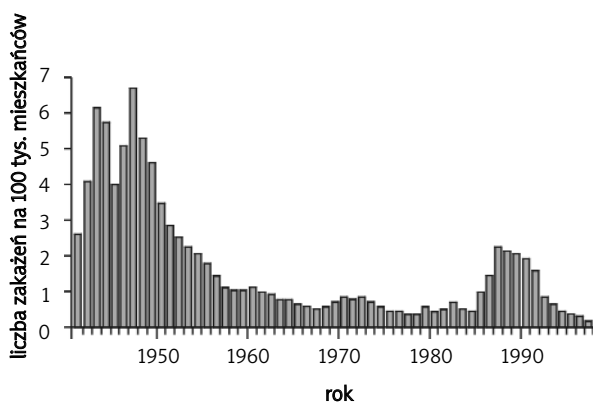
Późne lata XX w. i początek XXI w.

Wrzód miękkki w krajach wysoko rozwiniętych należy do rzadkości. Na ryc. 1. przedstawiono liczbę zakażeń *H. ducreyi* w latach 1941–1999 w Stanach Zjednoczonych. Do 1984 r. liczba notowanych przypadków rocznie wynosiła 455–1416 (średnia 925 na rok). W latach 1985–1993 statystyki dramatycznie wzrosły, ze szczytem zachorowań w 1987 r. (4986 przypadków) [6].

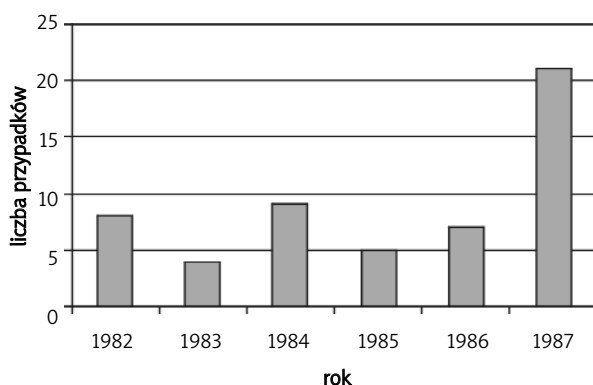
Występowanie przypadków w późnych latach 80. XX w. wiązało się zazwyczaj z infekcją przywiezioną przez turystów. Wspólnymi cechami wszystkich epidemii było: częstsze występowanie u mężczyzn niż u kobiet, dominacja osób heteroseksualnych oraz rozprzestrzenianie przez agencje oferujące usługi seksualne. Szybka eliminacja choroby możliwa była dzięki odnalezieniu pierwotnej przyczyny i celowanej antybiotykoterapii [27, 50, 51].

Większość przypadków pochodzi z 5 stanów: Florydy, Teksasu, Georgii, Luizjany i Nowego Jorku. Czternaście stanów nie odnotowało nawet pojedynczych przypadków między 1989 a 1993 r. [16]. Ze względu na częstą niedostępność podłoża do hodowli *H. ducreyi* istnieje prawdopodobieństwo, że wiele podejrzewanych przypadków nie zostało potwierdzonych i zgłoszonych [20, 40]. Od 1993 r. liczba zachorowań na wrzód miękkki w Stanach Zjednoczonych sukcesywnie spada. W badaniach opublikowanych w 1998 r. *H. ducreyi* potwierdzono w przypadku 12% owrzodzeń narządów płciowych w Chicago oraz 20% w Memphis [52].

W Kanadzie sytuacja epidemiologiczna wygląda podobnie, jak w innych krajach rozwiniętych. Na ryc. 2. przedstawiono liczbę zachorowań na wrzód miękkki w latach 1982–1987 [29]. W Winnipeg (prowincja Manitoba) odnotowano lokalną epidemię między czerwcem a listopadem 1987 r. Opisano 14 przypadków (9 heteroseksualnych mężczyzn, 5 heteroseksualnych kobiet) owrzodzeń okolic moczowo-płciowych klinicznie odpowiadających zakażeniu *H. ducreyi*. Ośmiu mężczyzn podało w wywiadzie kontakty seksualne z prostytutkami. Cztery z 5 chorych kobiet były prostytutkami. Żadna z osób nie miała kontaktów z osobami pochodzącymi z regionów o endemicznym występowaniu wrzodu miękkiego. Hodowla drobnoustroju potwierdziła zakażenie jednakowym, pojedynczym klonem *H. ducreyi* u 9 osób. U 2 chorych stwierdzono dodatkowo rzeżączkę. U wszystkich 8 osób, które poddały się badaniu



Ryc. 1. Występowanie wrzodu miękkiego w Stanach Zjednoczonych w latach 1941–1998 (źródło: Bull World Health Organ vol. 79, no. 9, Geneva 2001)



Ryc. 2. Występowanie wrzodu miękkiego w Kanadzie w latach 1982–1987 (zmodyfikowane na podstawie [28])

w kierunku HIV, zanotowano wyniki negatywne. U żadnego pacjenta nie wykazano obecności *T. pallidum*. Wszystkie szczepy wyizolowane od chorych miały ten sam plazmid i były jednakowo wrażliwe na antybiotykoterapię (ceftriakson), co sugerowało klonalne pochodzenie epidemii od jednego osobnika [29].

Ostatnio w Wielkiej Brytanii liczba nowych przypadków zakażeń *H. ducreyi* nie osiągnęła progu epidemii. Na ryc. 3. zilustrowano występowanie wrzodu miękkiego *lymphogranuloma venerum* (LGV) i *donovanosis* w latach 1975–1995 [53]. Do 1989 r. osobno zgłaszano zachorowania na wrzód miękki pod kodem C1. Obecnie wrzód miękki, LGV i *donovanosis* rejestruje się pod jednym kodem [54]. Przypadki występowania *H. ducreyi* opisywane w piśmiennictwie pochodzą głównie z Sheffield [55], Manchesteru [56] oraz Liverpoolu [57].

Doniesienia z Sheffield z 1982 r., obejmujące 125 przypadków zakażeń (88 mężczyzn oraz 37 kobiet), wzbudziły wiele dyskusji ze względu na występowanie drobnoustroju β -laktamazoujemnego, a także częste współistnienie opryszczki narządów płciowych. Uważano, że wyizolowany *H. ducreyi* był patogenem występującym wtórnie do wcześniej istniejących owrzodzeń narządów płciowych. Kwestionowano również podłoże użyte do hodowli drobnoustroju [58].

Piśmiennictwo medyczne donosi o pojedynczych przypadkach wrzodu miękkiego, notowanych również w Grecji [59], Holandii [60, 61] oraz Grenlandii [62].

Diagnostyka

Diagnostyka w kierunku zakażenia *H. ducreyi* powinna być przeprowadzona w każdym przypadku wystąpienia owrzodzeń narządów płciowych lub bubo w państwach rozwijających się, a także w krajach rozwiniętych, jeśli choroba pojawiła się po kontakcie z emigrantami lub w czasie pobytu w rejonach o endemicznym występowaniu choroby, takich jak: Afryka, Ameryka Łacińska i Azja.

Materiałami do diagnostyki są próbka pobrana z owrzodzenia okolicy anogenitalnej oraz ropa zaaspirowana z bubo. Kliniczne stwierdzenie owrzodzeń narządów płciowych i/lub bubo jest objawem niespecyficznym występującym w wielu chorobach przenoszonych drogą płciową, takich jak kiła czy szeroko rozpowszechniona opryszczka narządów płciowych [2].

Niedawno złotym standardem w diagnostyce wrzodu miękkiego była hodowla *H. ducreyi* z materiału pobranego od pacjenta. Mikroorganizm ten wymaga jednak drogiego podłoża i jest trudny w hodowli, a rezultaty uzyskuje się dopiero po kilku dniach. Materiał pobiera się z brzegu owrzodzenia i bezpośrednio posiewa na pożywkę, po czym inkubuje się w temperaturze 33°C, przy wysokiej wilgotności z zawartością 5% dwutlenku węgla przez minimum 48–72 godz. W ten sam sposób postępuje się z materiałem pobranym z bubo, jednak efekty są gorsze [63]. Zaleca się stosowanie minimum 2 różnych rodzajów pod-

łoży ze względu na różne odmiany *H. ducreyi*. Mnogość opisanych w piśmiennictwie podłoży hodowlanych i transportowych przekracza ramy tego artykułu [6, 64].

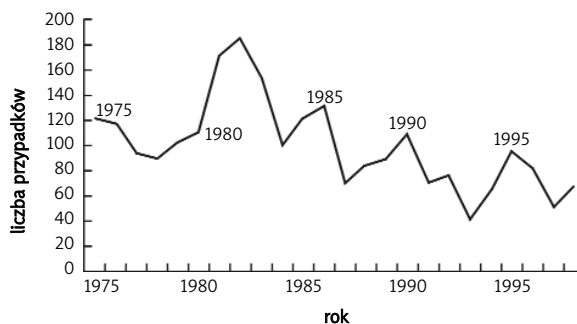
Tradycyjna mikroskopia preparatów barwionych metodą Grama odznacza się niską czułością i specyficznością, dlatego nie zaleca się jej w diagnostyce *H. ducreyi* [65, 66]. Metody serologiczne stosuje się głównie w celach naukowych. Obecnie coraz szerzej rozwijają się molekularne metody diagnostyczne, takie jak PCR-multiplex (M-PCR) polegający na równoczesnym zastosowaniu kilku par starterów w mieszaninie reakcyjnej, co umożliwia diagnozowanie kilku patogenów jednocześnie (*H. ducreyi*, HSV, *T. pallidum*) [64]. Niewielka dostępność do zaawansowanych i kosztownych metod diagnostycznych w krajach rozwijających się, gdzie najczęściej występuje wrzód miękki, stanowi jednak poważne ograniczenie w szybkim i precyzyjnym rozpoznawaniu tej choroby.

Leczenie

W tab. 1. przedstawiono wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dotyczące leczenia zakażeń *H. ducreyi* [67–69]. Według WHO lekiem pierwszego wyboru jest erytromycyna w dawce 500 mg doustnie stosowana 3 razy dziennie przez 7 dni [67]. Leczenie alternatywne podano w tab. 1.

Ze względu na rozpowszechnianie się oporności na antybiotyki, nie zaleca się dawniej używanych leków, tj. trimetoprimu-sulfametoksazolu (TMP-SMX) oraz amoksyliny z kwasem klawulonowym [67]. Szczepy odporne na TMP-SMX odnotowano w: Rwandzie [70], Stanach Zjednoczonych, Tajlandii [71] i Kenii [72].

Współwystępowanie *H. ducreyi* i HIV wiąże się z mniejszą skutecznością leczenia, która nie wynika z oporności na stosowany antybiotyk. Wykazano, że u HIV-seropozytywnych pacjentów rzadziej osiągnano sukces terapeutyczny po zastosowaniu domięśniowej pojedynczej dawki ceftriaksonu [73] lub doustnej pojedynczej dawki fleroksacyny [74] niż u osób HIV-seronegatywnych. W grupie pacjentów zakażonych HIV zaobserwowano również dłuższe gojenie się



Ryc. 3. Występowanie wrzodu miękkiego, LGV i *donovanosis* w Wielkiej Brytanii w latach 1975–1995 [54]

Tab. 1. Zalecenia dotyczące leczenia wrzodu miękkiego wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

| Antybiotyk | WHO | Przykłady |
|-----------------|--|--|
| erytromycyna | 500 mg <i>p.o.</i> 3 razy dziennie przez 7 dni | 500 mg <i>p.o.</i> 4 razy dziennie przez 7 dni |
| azytromycyna | – | 1 g <i>p.o.</i> pojedyncza dawka |
| ceftriakson | 250 mg <i>i.m.</i> pojedyncza dawka | 250 mg <i>i.m.</i> pojedyncza dawka |
| ciprofloksacyna | 500 mg <i>p.o.</i> pojedyncza dawka | 500 mg <i>p.o.</i> 2 razy dziennie przez 3 dni |
| spektinomycyna | 2 g pojedyncza dawka | – |

owrzodzeń oraz częstsze przetrwanie *H. ducreyi* w zmianach okolicy anogenitalnej [73, 75], co skłania do częstszych, wnikliwych kontroli stanu pacjenta podczas leczenia.

Kobiety ciężarne powinny być leczone erytromycyną lub ceftriaksonem wg obowiązujących schematów leczniczych. Zmiany typu bubo powinny być nakłute i drenowane ze względu na ryzyko pęknięcia.

Podsumowanie

Przypadki wrzodu miękkiego należą w Polsce do rzadkości. Należy jednak podejrzewać, iż w związku z ułatwionym podróżowaniem w coraz dalsze rejony świata (w tym rejony endemicznego występowania *H. ducreyi*) oraz przemianami socjokulturowymi obejmującymi także sferę życia seksualnego, istnieje ryzyko zakażenia i lokalnej epidemii podobnej do amerykańskiej czy kanadyjskiej. Również stale rosnąca liczba imigrantów z Afryki i Azji powinna skłonić do zwiększenia czujności lekarzy zajmujących się problemem chorób przenoszonych drogą płciową. Ze względu na kazuistyczne przypadki tej choroby oraz podobieństwo objawów do innych chorób przenoszonych drogą płciową, wrzód miękki stanowi wyzwanie dla polskiego lekarza-praktyka. Trudności w hodowli patogenu i wysokie koszty badań molekularnych dodatkowo przyczyniają się do potencjalnie niższej wykrywalności w krajach o sporadycznym występowaniu choroby. Niezdiagnozowane owrzodzenia narządów płciowych wiążą się z podwyższonym ryzykiem zakażenia HIV. Powyższe problemy skłaniają do szerszego spojrzenia na problem owrzodzeń narządów płciowych, stosowania możliwie szerokiej diagnostyki i celowanego leczenia zmian. Szczególny nacisk powinno położyć się na edukację i profilaktykę zakażeń u osób aktywnych seksualnie, podróżujących do krajów rozwijających się.

Piśmiennictwo

- Mroczkowski TF, Martin DH. Wrzód miękki. W: Choroby przenoszone drogą płciową. Mroczkowski TF (red.). Czelej, Warszawa 2006; 331-46.
- Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003; 79: 68-71.
- Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice. the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect 1999; 75: 3-17.
- Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al. Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1 risk factors for seroconversion in men. Lancet 1989; 2: 403-7.
- Plummer FA, Simonsen JN, Cameron DW, et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1991; 163: 233-9.
- Trees DL, Morse SA. Chancroid and Haemophilus ducreyi. An update. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 357-75.
- Wasserheit JN. Epidemiological synergy. interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. Sex Transm Dis 1992; 19: 61.
- Ducrey A. Experimentelle Untersuchungen über den Ansteckungsstoff des weichen Schankers und über die Bubonen. Monatsh Prakt Dermatol 1889; 9: 387-405.
- Ronald AR, Albritton WL. Chancroid and Haemophilus ducreyi. In: Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. Holmes KK, et al. (eds). New York, McGraw-Hill 1999; 515-23.
- Kampmeier RH. The recognition of Haemophilus ducreyi as the cause of soft chancre. Sex Transm Dis 1982; 9: 212-3.
- Al-Tawfiq JA, Thornton AC, Katz BP, et al. Standardization of the experimental model of Haemophilus ducreyi infection in human subjects. J Infect Dis 1998; 178: 1684-7.
- Spinola SM, Wild LM, Apicella MA, et al. Experimental human infection with Haemophilus ducreyi. J Infect Dis 1994; 169: 1146.
- Spinola SM, Orazi A, Arno JN, et al. Haemophilus ducreyi elicits a cutaneous infiltrate of CD4 cells during experimental human infection. J Infect Dis 1996; 173: 394.
- Plummer FA, D'Costa LJ, Nsanze H, et al. Epidemiology of chancroid and Haemophilus ducreyi in Nairobi, Kenya. Lancet 1983; 2: 1293-5.
- Hawkes S, West B, Wilson S, et al. Asymptomatic carriage of Haemophilus ducreyi confirmed by the polymerase chain reaction. Genitourin Med 1995; 71: 224-7.
- Hayes RJ, Schulz KF, Plummer FA. The cofactor effect of genital ulcers on the per-exposure risk of HIV transmission in sub-Saharan Africa. J Trop Med Hyg 1995; 98: 1-8.
- Mastro TD, de Vincenzi I. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. AIDS 1996; 10 (Suppl A): S75-S82.
- Mastro TD, Satten GA, Nopkesorn T, et al. Probability of female-to-male transmission of HIV-1 in Thailand. Lancet 1994; 343: 204-7.
- Jessamine PG, Plummer FA, Ndinya Achola JO, et al. Human immunodeficiency virus, genital ulcers and the male foreskin. synergism in HIV-1 transmission. Scand J Inf Dis 1990; 69 (Suppl.): S181-6.
- Dickerson MC, Johnston J, Delea TE, et al. The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus. An application of the Bradford Hill criteria. Sex Transm Dis 1996; 23: 429-40.
- Clotney C, Dallabetta G. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus, epidemiologic synergy? Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 753-70.

22. Humphreys TL, Schnizlein-Bick CT, Katz BP, et al. Evolution of the cutaneous immune response to experimental *Haemophilus ducreyi* infection and its relevance to HIV-1 acquisition. *J Immunol* 2002; 169: 6316-23.
23. Kinghorn GR, Hafiz S, McEntegart MG. Oropharyngeal *Haemophilus ducreyi* infection. *Br Med J* 1983; 287: 650.
24. Kharsany AB, Mahabeer Y, Connolly C, et al. Changing aetiology of genital ulcer disease (GUD) in STD clinic attenders with a rising HIV prevalence. 13th International AIDS Conference. Durban, 2000.
25. Dangor Y, Htun Y, Radebe F, et al. Epidemiological, clinical and microbiological features of genital ulcer disease in southern Africa – influence of HIV infection. *Lesedi Afrika '99*. Sun City, 1999.
26. Hammond GW, Slutchuk M, Scatliff J, et al. Epidemiologic, clinical, laboratory, and therapeutic features of an urban outbreak of chancroid in North America. *Rev Infect Dis* 1980; 2: 867-79.
27. Schmid GP, Sanders LL Jr, Blount JH, et al. Chancroid in the United States. Reestablishment of an old disease. *JAMA* 1987; 258: 3265-8.
28. DiCarlo RP, Armentor BS, Martin DH. Chancroid epidemiology in New Orleans men. *J Infect Dis* 1995; 172: 446-52.
29. Jessamine PG, Brunham RC. Rapid control of a chancroid outbreak implications for Canada. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 1081-5.
30. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted diseases. overview and estimates. Geneva, World Health Organization, 1995 (unpublished document WHO/GPA/STD/95.1).
31. Brandt AM. No Magic Bullet. A Social History of Venereal Disease in the United States since 1880. New York, Oxford University Press, 1987.
32. O'Farrell N. Soap and water prophylaxis for limiting genital ulcer disease and HIV-1 infection in men in sub-Saharan Africa. *Genitourin Med* 1993; 69: 297-303.
33. Steen R. Sex, soap and antibiotics. the case for chancroid eradication. *Int J STD AIDS* 2001; 12 (Suppl 2): 147.
34. Bong CT, Harezlak J, Katz BP, Spinola SM. Men are more susceptible than women to pustule formation in the experimental model of *Haemophilus ducreyi* infection. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 114-8.
35. Totten PA, Morton WR, Knitter GH, et al. A primate model for chancroid. *J Infect Dis* 1994; 169: 1284-90.
36. Steen R. Eradicating chancroid. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 818-26.
37. O'Farrell N, Egger M. Circumcision in men and the prevention of HIV infection. A "meta-analysis" revisited. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 137-42.
38. Tyndall MW, Ronald AR, Agoki E, et al. Increased risk of infection with human immunodeficiency virus type 1 among uncircumcised men presenting with genital ulcer disease in Kenya. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 449-53.
39. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Eng J Med* 2000; 342: 967-9.
40. Brunham RC, Plummer FA. A general model of sexually transmitted disease epidemiology and its implications for control. *Med Clin North Am* 1990; 74: 1339-52.
41. Anderson JE, Dahlberg LL. High-risk sexual behavior in the general population. Results from a national survey, 1988-1990. *Sex Transm Dis* 1992; 19: 320-5.
42. Martin DH, DiCarlo RP. Recent changes in the epidemiology of genital ulcer disease in the United States. The crack cocaine connection. *Sex Transm Dis* 1994; 21 (Suppl.): S76-80.
43. Marx R, Aral SO, Rolfs RT, et al. Crack, sex, and STD. *Sex Transm Dis* 1991; 18: 92-101.
44. Seidman SN, Sterk-Elifson C, Aral SO. High-risk sexual behavior among drug-using men. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 173-80.
45. Rose A, Storyville, New Orleans. *Being an Authentic, Illustrated Account of the Notorious Red-Light District*. Tuscaloosa, University of Alabama Press, 1974.
46. Gilfoyle TJ. *City of Eros. New York City, Prostitution and the Commercialization of Sex 1790-1920*. New York, WW Norton, 1992.
47. MacDougal H. Sexually transmitted diseases in Canada, 1800 1992. *Genitourin Med* 1994; 70: 56-63.
48. Sullivan M. Chancroid. *Am J Syph Gonorrhoea Ven Dis* 1940; 24: 482-521.
49. Hall L. The Cinderella of Medicine sexually-transmitted diseases in Britain in the nineteenth and twentieth centuries. *Genitourin Med* 1993; 69: 314-9.
50. Blackmore CA, Limpakarnjanarat K, Rigau-Pérez JG, et al. An outbreak of chancroid in Orange County, California. descriptive epidemiology and disease-control measures. *J Infect Dis* 1985; 151: 840-4.
51. Farris JR, Hutcheson D, Cartwright G, Glover IH. Chancroid in Dallas. New lessons from an old disease. *Texas Med* 1991; 87: 78-81.
52. Mertz KJ, Trees D, Levine WC, et al. Etiology of genital ulcers and prevalence of human immunodeficiency virus coinfection in 10 US cities. *J Infect Dis* 1998; 178: 1795-8.
53. Communicable Diseases Surveillance Centre. GUM clinic returns on forms SBH 60 1971-1988 (Qtr 1) and KC 60 (1988 (Qtr 2) to 1998. New diagnoses, selected conditions by sex.
54. O'Farrell. Chancroid in the United Kingdom. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 67-8.
55. Kinghorn GR, Hafiz S, McEntegart MG. Pathogenic microbial flora of genital ulcers in Sheffield with particular reference to herpes simplex virus and *Haemophilus ducreyi*. *Br J Vener Dis* 1982; 58: 377-80.
56. Mallard RH, Macauley ME, Riordan R, et al. *Haemophilus ducreyi* infection in Manchester. *Lancet* 1983; 2: 283.
57. Arya OP, Cupit P, Dundon MB, et al. Chancroid in Liverpool. *Genitourin Med* 1988; 64: 66.
58. Hafiz A, McEntegart MG, Kinghorn GR. Sheffield medium for cultivation of *Haemophilus ducreyi*. *Br J Vener Dis* 1984; 60: 196-8.
59. Kyriakis KP, Hadjivassiliou M, Pappazios VA, et al. Incidence determinants of gonorrhoea, chlamydial genital infection, syphilis and chancroid in attendees at a sexually transmitted disease clinic in Athens, Greece. *Int J Dermatol* 2003; 42: 876-81.
60. Bruistein SM, Cairo I, Fennema H, et al. Diagnosing genital ulcer disease in a clinic for sexually transmitted diseases in Amsterdam, The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 602-5.
61. Nayyer KC, Stolz E, Michel ME. Rising incidence of chancroid in Rotterdam. Epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Br J Ven Dis* 1979; 55: 439-41.
62. Lykke-Olesen L, Pedersen TG, Larsen L, Gaarslev K. Epidemic of chancroid in Greenland 1977-1978. *Lancet* 1979; 1: 654-5.
63. Schmid GP, Faur YC, Valu JA, et al. Enhanced recovery of *Haemophilus ducreyi* from clinical specimens by incubation at 33 versus 35°C. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3257-9.

64. Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 137-41.
65. Albritton WL. Biology of *Haemophilus ducreyi*. *Microbiol Rev* 1989; 53: 377-89.
66. Morse SA, Trees DL, Htun Y, et al. Comparison of clinical diagnosis of genital ulcer disease in Lesotho. association with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 175: 583-9.
67. World Health Organization. Management of sexually transmitted diseases. WHO/GPA/TEM/94.1 Rev 1 ed. Geneva. WHO, 1997.
68. Schmid GP. Treatment of chancroid, 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 1): S14-20.
69. Clinical Effectiveness Group. Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases. *Sex Transm Infect* 1999; 75 (Suppl): S43-5.
70. Van Dyck E, Bogaerts J, Smet H, et al. Emergence of *Haemophilus ducreyi* resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in Rwanda. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1647-8.
71. Knapp JS, Back AF, Babst AF, et al. In vitro susceptibilities of isolates of *Haemophilus ducreyi* from Thailand and the United States to currently recommended and newer agents for treatment of chancroid. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 27: 1552-5.
72. Plourde PJ, D'Costa LJ, Agoki E, et al. A randomized, double-blind study of the efficacy of fleroxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in men with culture-proven chancroid. *J Infect Dis* 1993; 165: 949-52.
73. Tyndall M, Malisa M, Plummer FA, et al. Ceftriaxone no longer predictably cures chancroid in Kenya. *J Infect Dis* 1993; 167: 469-71.
74. MacDonald KS, Cameron DW, D'Costa LJ, et al. Evaluation of fleroxacin (RO 23-6240) as single-oral-dose therapy of culture-proven chancroid in Nairobi, Kenya. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 612-4.
75. Kimani J, Bwayo JJ, Anzala AO, et al. Low dose erythromycin regimen for the treatment of chancroid. *East Afr Med J* 1995; 72: 645-8.