

TOXOPLASMA GONDII

ČATÁR G., ¹ČERVENĚ D., ¹JALILI N.

TOXOPLASMA GONDII

The authors offered a general view on *Toxoplasma gondii* from the historical, taxonomic, biological and epidemiological point of view. They also studied the problems of pathogenesis, pathology, clinics, diagnosis, as well as therapy and prevention. (Tab. 1, Ref. 9.)

Key words: *Toxoplasma gondii*, history, taxonomy, biology, epidemiology, pathogenesis, pathology, clinical features, diagnostic, therapy.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 579–583

Toxoplasma gondii je vnútrobunkový parazit, ktorý infikuje väčšinu cicavcov na svete. U človeka je priebeh infekcie mierny, ale pre ľudí s oslabeným imunitným systémom predstavuje ohrozenie života.

História

Tento organizmus prvýkrát opísali Nicolle a Manceaux roku 1908, keď ho našli v pečeni a slezine severoafrického hlodavca (*Ctenodactylus gondii*). Podozrenie, že tento parazit je patogénny aj pre človeka, sa objavilo po tom, ako Janků roku 1923 pozoroval parazitické cysty v retine dieťaťa s hydrocefalom a mikroftalmiou. Roku 1937 Wolf a Cowen demonštrovali význam vrodenej toxoplazmózy a roku 1940 nasledoval objav (Pinker-ton a Weinman, 1940) postnatálnej infekcie. Hutchison a spol. (1965) dokompletizovali biologický cyklus *T. gondii*. Medzníkom v sérodiagnostike bolo zavedenie Sabinovovho—Feldmanovho testu. (Cook, 1996)

Taxonómia

Taxonomicky (Baker a spol., 1997) možno *Toxoplasma gondii* zaradiť nasledovne:

kmeň	Apicomplexa
trieda	Sporozoa

Autori vo svojej práci podali celkový obraz o *Toxoplasma gondii*, z pohľadu historického, taxonomického, biologického, epidemiologického, ďalej sa venovali otázkam patogenézy, patológie, kliniky, diagnostiky, terapie a prevencie. (Tab. 1, lit. 9.)

Kľúčové slová: *Toxoplasma gondii*, história, taxonómia, biológia, epidemiológia, patogenéza, patológia, klinika, diagnostika a terapia.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 11, s. 579–583

podtrieda	Coccidia
rad	Eucoccidiida
podrad	Eimeriina
čelaď	Sarcocystidae
podčelaď	Toxoplasmatinae
rod	Toxoplasma

Taxonomické usporiadanie kmeňa *Apicomplexa* je však viacmenej vecou kompromisu a neustále prebieha jeho spresňovanie. Veľkej pozornosti taxonómov sa teší najmä podtrieda *Coccidia*.

Pre zástupcov kmeňa *Apicomplexa* je typický:

- parazitizmus,
- apikálny komplex obsahujúci vysokošpecializované organely napomáhajúce parazitovi vstup do bunky.

Životný cyklus

Životný cyklus toxoplazmy (Piekarski, 1987; Matyáš, 1995; Cook, 1996; Baker a spol., 1997) pozostáva zo sexuálneho cyklu v intestinálnom epiteli definitívneho hostiteľa (mačkovité) a z asexuálneho cyklu, ktorý prebieha v medzihostiteľoch, ako napr. vtáky, cicavce vrátane človeka.

Pohlavné rozmnožovanie toxoplazmy sa uskutočňuje v enterocytoch mačkovitých a vedie k exkrécii oocýst výkalmi.

Oocysty potom sporulujú počas 3—4 dní a tvoria sa infekčné sporocysty, ktoré sú schopné prežiť v dostatočne vlhkej zemi až 1 rok. Po ingestii sporocysty sekundárnym hostiteľom nasleduje uvoľnenie sporozoitov šíriacich sa krvou, lymfou, ako aj aktívnou inváziou buniek.

Asexuálne rozmnožovanie prebieha vo všetkých bunkách s jadrom a vedie k ich usmrteniu a k invázii priľahlých buniek. Väčšinou sa vytvorí tkanivová cysta obsahujúca až niekoľko tisíc bradyzoitov. Bradyzoity sú podobní tachyzoitom, ale majú výrazne zredukovaný metabolizmus. Požitie sekundárneho hostiteľa kon-

Ústav lekárskej biológie a ¹Parazitologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

The Institute of Medical Biology and ¹The Institute of Parasitology, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava

Address for correspondence: G. Čatár, MD, DSc, Ústav lekárskej biológie LFUK, Sasinkova 4/a, 811 08 Bratislava, Slovakia.

Phone: +421.7.5357467

covým vedie k uzavretiu životného cyklu toxoplazmy. Tkanivové cysty uvoľnia svoj obsah v tráviacom trakte hostiteľa a aktívne tachyzoity invadujú črevný epitel.

Prenos

Človek môže byť infikovaný požitím tkanivových cyst v surovom, alebo nedostatočne tepelne upravenom mäse (najmä baranom, bravčovom), alebo ingesciou sporocyst pochádzajúcich z maččích výkalov, napr. nedostatočne umytej zeleniny, ovocia.

Veľmi zriedkavo sa môže infekcia preniesť cez orgánový transplantát. Kongenitálny prenos zvyčajne nastane, keď sa nakazí gravidná žena (primoinfekcia) a parazit prenikne diaplacentárne do plodu.

Epidemiológia

Prevalencia protilátok špecifických pre *T. gondii* je priamo úmerná vekovej štruktúre obyvateľstva, čo indikuje, že infekcia sa získava v priebehu života (Cook, 1996). Výskyt infekcie má značné geografické rozdiely. Tieto rozdiely sú spájané s rozdielmi vo výžive, podnebí a v kontakte so zvieratami, najmä mačkami, takže toxoplazmóza je najrozšírenejšia v teplých, vlhkých oblastiach s veľkou populáciou mačiek a tam, kde sa mäso konzumuje len mierne tepelne upravené, alebo surové.

Mnohé rozvinuté krajiny zaznamenali v posledných rokoch zníženie výskytu tohto ochorenia, čo je možné v dôsledku širokého využívania mrazenia potravín a intenzívnych chovov hospodárskych zvierat oddeľujúcich mačky od dobytky.

Patogenéza

Tachyzoit aktívne invaduje hostiteľskú bunku a následne sa tvorí parazitoformná vakuola, ktorá nespĺva s bunkovými organelami a tak uniká deštrukcii (Cook, 1996).

Tachyzoit sa delí endodyogéniou, a tak utvára intracelulárnu pseudocystu, ktorej pôsobením bunka zaniká. Takto uvoľnené tachyzoity napadajú priľahlé bunky.

Imunita je predominantne bunková. Aktivované makrofágy a T-bunky majú hlavnú úlohu, kým interferón- γ a ďalšie cytokíny indukujú efektívnu imunitnú odpoveď.

Špecifické protilátky za prítomnosti komplementu eliminujú extracelulárne parazity.

Patológia

Lézie pozorované pri histopatologickej analýze sú výsledkom diseminácie parazita v krvnom obeh, cytolytickej aktivity organizmu a imunitnej odpovedi hostiteľa. Nekróza tkaniva sa dáva do súvislosti s trombózou malých kapilár (Cook, 1996).

Lymfadenopatia u imunokompetentného individua sa prejavuje ako folikulárna hyperplázia s nahromadením mononukleárných buniek, zvyčajne na periférii uzliny. Architektúra normálneho tkaniva je zachovaná a parazity sú málokedy identifikované, jedine v prípade, ak sa použijú imunohistochemické farbivá.

U imunosupresívneho človeka sa naopak v tkanivách vyskytuje hojný počet parazitov. V prípadoch toxoplazmovej encefalitídy spolu s AIDS možno v cerebrálnych tkanivách pozorovať centrálnu nekrózu s okolitou astrocytózou. Pseudocysty sú na okraji nekrozy.

Nekróza, trombóza a pseudocysty sú prítomné v srdci, pečeni, pľúcach a mozgu imunosupresívneho pacienta.

Vrodená toxoplazmóza je predominantne lokalizovaná v CNS a prejavuje sa ako encefalitída s mnohými infarktmi a nekrotizáciou, najmä v kortexe, bazálnych gangliách a periventrikulárných oblastiach. Tvoria sa charakteristické gliové noduly. V prípade ťažkého a dlhotrvajúceho ochorenia možné vidieť fokálnu kalcifikáciu. Hydrocefalus je výsledkom prekážok v aqueductus Sylvius, alebo výsledkom poškodenia cerebrálneho tkaniva.

Infikovaná placenta má známky zápalu. Infikované očné tkanivo je deštruované v oblasti retiny, s proliferáciou pigmentu na okrajoch lézií.

Klinika

Imunokompetentná osoba

Vo väčšine prípadov toxoplazmózy nemožno určiť zdroj nákazy a zvyčajná dĺžka inkubácie je 1–3 týždne. Väčšina osôb neprejavuje žiadne známky nákazy a akútna infekcia prechádza nepovšimnutá. Zvyčajným príznakom symptomatickej toxoplazmózy je nebolestivé zväčšenie lymfatických uzlín, najmä krčných, ktoré môže byť sprevádzané horúčkou. U niekoho sa môže prejavovať generalizovaná lymfadenopatia, nepokoje a myalgia, ktoré nasledujú ako relaps po niekoľkých týždňoch, alebo mesiacoch.

Diferenciálna diagnóza zahŕňa lymfóm a infekčnú mononukleózu. Zriedkavo aj artralgiu, pericarditis, alebo akútnu chorioretinitis.

Niektoré štúdie poukazujú aj na spojenie toxoplazmózy s hepatitídou, čo sa však ešte nepotvrdilo úplne. (Piekarski, 1987; Cook, 1996; Otis, 1997)

Vrodená infekcia

Výskyt a príznaky akútnej toxoplazmózy u tehotnej ženy sa nelíšia od výskytu a priebehu v bežnej populácii. To znamená, že infekcia prebehne bez povšimnutia, kým sa gravidná žena systematicky nevyšetrí.

Primárne riziko vrodenej toxoplazmózy sa spája s maternicovou parazitáciou a placentitídou.

Riziko fetálnej infekcie je 25 %, ak matka získa infekciu počas prvého trimestra, a 65 %, ak je to v treťom trimestri. Napriek tomu je riziko najväčšieho poškodenia plodu vtedy, ak infekcia prekročí placentárnu bariéru vo včasnej tehotnosti.

Črty vrodenej toxoplazmózy varujú od ťažko poškodeného plodu cez jeho úmrtie v perinatálnom období až po infikovaný plod, a klinicky nepoškodené dieťa.

Závažná vrodenná toxoplazmóza sa prejavuje hydrocefalom, mentálnou retardáciou, cerebrálnou kalcifikáciou a retinohoroiditídou. Vyskytnúť sa môžu aj: hepatitis, pneumónia, myocarditis, myositis.

Iba 10 % detí s vrodennou toxoplazmózou trpí týmito ťažkými poruchami. Podľa niektorých štúdií má väčšina detí narodených s vrodennou toxoplazmózou očné ochorenia v neskoršom veku bez ohľadu na klinický stav pri ich narodení.

Očná toxoplazmóza

Väčšina prípadov očnej toxoplazmózy je výsledkom periodickej reaktívácie infekcie z perinatálneho obdobia.

Tab. 1. Dôkaz toxoplazmózy (Cook, 1996).

	Izolácia parazita	Histológia	Detekcia parazita	Sérológia	Iné
<i>Imunokompetentná osoba</i>					
Lymfadenopatia	-	biopsia excízie	-	IgG,IgM	-
Tehotnosť	-	-	-	IgG,IgM,IgA test avidity	-
Očná forma	-	-	očná tekutina	IgG, lokálna protilátková produkcia	-
<i>Imunosupresívna osoba</i>					
Fetus	amniotická tekutina krvné bunky	-	krvné bunky	IgM,IgA	celkové IgM, testy funkčnosti pečene
Novorodenec	placenta krvné bunky	-	krvné bunky	sekvenčné IgG,IgM,IgA	rádiológia mozgu, očná kontrola
AIDS	biopsia mozgu	biopsia mozgu	biopsia mozgu	IgG	rádiológia mozgu, terapeutiká
<i>Orgánový transplantát</i>					
Srdce/pľúca/ pečeň/oblička	biopsia tkanív,	biopsia tkanív	-	IgG,IgM	-
Kostná dreň	kostná dreň krvné bunky	-	kostná dreň	-	terapeutiká

Tab. 1. Toxoplasmosis evidence (Cook, 1996).

	Parasite isolation	Histology	Parasite detection	Serology	Other
<i>Immunocompetent person</i>					
Lymphadenopathy	-	biopsy excision	-	IgG,IgM	-
Pregnancy avidity test	-	-	-	IgG,IgM,IgA	-
Ocular form	-	-	aqueous humour production	IgG, local antibody	-
<i>Immunosuppressed person</i>					
Fetus	amniotic fluid blood cells	-	blood cells	IgM,IgA	total IgM liver function tests
Neonatus	placenta blood cells	-	blood cells	sequence IgG,IgM,IgA	brain radiology, eye control
AIDS	brain biopsy	brain biopsy	brain biopsy	IgG	brain radiology, therapeutics
<i>Organ transplant</i>					
Heart/lungs/ liver/kidney	tissue biopsy,	biopsia tkanív	-	IgG,IgM	-
Bone marrow	bone marrow blood cells	-	bone marrow	-	therapeutics

Excystácia parazita je spojená s prípadmi akútneho zápalu a ťažkým poškodením retiny.

Ťažké vrodené ochorenie sa spája s mikroftalmiou, kataraktom, strabizmom a nystagmom.

Diferenciálna diagnostika: kolobóm, intraokulárna hemorágia, poruchy retinálnych ciev, retinoblastóm a glióm.

Toxoplazmóza a AIDS

Toxoplazmóza je najčastejším pôvodcom fokálnych lézií mozgu a aj jedna z najčastejších oportúnnych nákaz u pacientov s AIDS. Väčšina prípadov je výsledkom sekundárnej reak-

tivácie chronickej infekcie spojenej s oslabením imunitného systému. Príznaky cerebrálnej infekcie sú predominantné a charakteristickými príznakmi sú: horúčka, pretrvávajúce bolesti hlavy, zhoršovanie mentálneho stavu a ložiskové neurologické príznaky. Ďalšími príznakmi môžu byť: retinohoroiditis, poškodenie pľúc.

Post mortem sa môže nájsť diseminovaná infekcia postihujúca srdce, pečeň, CNS a pľúca.

Diferenciálna diagnostika prípadov cerebrálnej toxoplazmózy s AIDS: lymfóm, kryptokoková infekcia a bakteriálny mozgový absces.

Diagnostika

Vo väčšine prípadov nešpecifická povaha symptómov a znakov toxoplazmózy nedovoľuje spoľahlivú diagnostiku založenú výlučne na klinických príznakoch. Vhodná vyšetrovacia metóda musí byť vybraná vzhľadom na vysokú rozmanitosť prejavov toxoplazmovej infekcie. Prehľad selektovaných testov je v tabuľke 1. (Grover, 1990; Cook, 1996)

Izolácia

Izolácia kmeňa *T. gondii* na myšiach je vysoko senzitivná, ale výsledky sú dostupné až po 3–6 týždňoch. Tkanivová kultúra je menej citlivá, ale výsledok je dostupný už po 10 dňoch.

Dôkaz parazita

Histologické vyšetrenie môže byť užitočné najmä v prípade zväčšenej lymfatickej uzliny, alebo biopsia cerebrálnej lézie pri AIDS.

Boli vyvinuté aj metódy dôkazu antigénu, napr. ELISA. Nevýhodou tejto metódy je jej relatívne nízka citlivosť.

Dôkaz toxoplazmovej DNA metódou PCR predstavuje značný posun vpred.

Sérológia

V súčasnosti existuje mnoho metód zameraných na dôkaz parazita a sérológia je jednou z nich. *T. gondii* obsahuje značné množstvo membránových a cytoplazmatických antigénov, ktoré sú inkorporované do rôznych sérotestov.

Celé organizmy sa používajú ako zdroj antigénu v Sabinovej—Feldmanovej reakcii. Rozbité organizmy sa fixujú na častice nosiča v nepriamom hemaglutinačnom teste a v latexovom aglutinačnom teste a predstavujú zdroj antigénov pre reakcie založené na teste ELISA. Ďalšie často používané metódy sú nepriamy imunofluorescenčný test a KVR.

Prítomnosť špecifických IgG-protilátok *T. gondii* dokazuje prekonanú nákazu a jej pozitívita umožňuje uvažovať o možnosti reaktívacie toxoplazmózy u imunokompromitovaných osôb. Špecifické IgM, IgA, alebo nízka avidita IgG je spojená s čerstvou infekciou imunokompetentnej osoby. Sabinovova—Feldmanova reakcia zostáva zlatým štandardom, ale dostupnosť tohto biotestu je obmedzená.

Iné metódy

Kožný toxoplazmínový test ako neskorá alergická reakcia má malé klinické využitie, ale je vhodný pre epidemiologické sledovanie.

Počítačová tomografia mozgu je užitočná pri vyšetrení pacientov s vrodenou toxoplazmózou a AIDS.

Terapia

Žiadny zo súčasných farmaceutických prípravkov nie je úplne účinný na elimináciu toxoplazmových cýst, preto sa liečba zameriava na čerstvú infekciu. (Piekarski, 1987; WHO, 1995; Cook, 1996; Otis, 1997)

Imunokompetentná osoba

Ak je infekcia ťažká a pretrvávajúca, podáva sa sulfadiazin (2 g/deň) spolu s pyrimetamínom (25 mg/deň). Vzhľadom na možný

negatívny účinok uvedených liekov na krvný obraz sa podáva preventívne kyselina listová (približne 15 mg/2-krát týždenne).

Tehotná žena

Ak sa potvrdí infekcia plodu, aplikuje sa terapia sulfadiazinom (50—100 mg/kg/deň), pyrimetamínom (0,5—1,0 mg/kg/deň) spolu s vitamínmi počas troch týždňov.

Pri čerstvej infekcii gravidnej ženy sa odporúča až do pôrodu podávať spiramycín (3 g/deň) vzhľadom na jeho veľkú koncentráciu v placentе a pretože nemá teratogénne účinky.

Vrodená infekcia

Všetkým infikovaným deťom sa podáva špecifická terapia až do 1 roku. Používa sa aj rotačný trojtýždňový cyklus sulfadiazinu, pyrimetamínu a kyseliny listovej (dávky ako u tehotnej ženy), nasledovaný spiramycínom (100 mg/kg/deň).

Úloha kortikosteroidov sa nepotvrdila.

Očná toxoplazmóza

Ak sa zaznamenal aktívny zápal, aplikuje sa sulfadiazin (2 g/deň) alebo klindamycín (1,2 g/deň) spolu s pyrimetamínom (25 mg/deň).

Laser, alebo cryoterapia sa môžu použiť na zabránenie rozšíreniu lézie v retine.

Toxoplazmóza spolu s AIDS

Pri akútnej terapii sa odporúča sulfadiazin (4—8 g/deň), pyrimetamín (50—75 g/deň). Ak sa vyskytne sulfonamidová toxicita, môže sa použiť klindamycín (2,4—4,8 g/deň).

Prevenia a kontrola

Tehotné ženy, alebo ženy pripravujúce sa na tehotnosť by mali byť poučené ako znižovať riziko nákazy toxoplazmou.

Základné princípy:

- nepožívať nedostatočne tepelne upravené mäso,
- po práci so surovým mäsom si dôkladne umyť ruky,
- ovocie a zeleninu dôkladne umyť pod tečúcou vodou,
- pri práci v záhrade, pri odstraňovaní mačacích výkalov používať pracovné rukavice.

Podobné rady sa týkajú aj u HIV-pozitívnych osôb.

Malo by sa uskutočňovať monitorovanie, ktoré by sledovalo frekvenciu, priebeh, senzitivitu, terapiu (a jej úspešnosť) toxoplazmového ochorenia. (Piekarski, 1987; Matyáš, 1995; WHO, 1995; Cook, 1996; Čatár, 1997)

Vakcinácia

Krátkodobá imunita môže byť indukovaná použitím neživej toxoplazmy, kým životaschopné organizmy, redukovanej patogenity sú spojené s chronickou infekciou a potenciálnou reaktíváciou.

Prebiehajú pokusy u oviec s kmeňmi *T. gondii* netvoriacimi cysty, ale zatiaľ sa nepodarilo nájsť vhodnú vakcínu pre človeka.

V budúcnosti sa viac očakáva od klonovania génov *T. gondii* a enzýmov (DNA-polymerázy) pri tvorbe subjednotkových vakcín. Protektívna úloha rekombinantných antigénov pravdepodobne umožní získať kandidátov na vakcináciu pre človeka.

Literatúra

Baker J.R., Muller R., Rollinson D.: Advances in Parasitology. Academic Press 1997, 39, s. 342.

Cook G.C.: Mansons Tropical Diseases. 1996, 1779 s.

Čatár G.: Possibilities of vaccination against toxoplasmosis. Klin. Mikrobiol. Inf. Lék., 3, 1997, č. 4, s. 103—105.

Grover C.M., Thulliez P., Remington J.S., Boothroyd J.C.: Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using Polymerase Chain Reaction and Amniotic Fluid. J. clin. Microbiol., 28, 1990, č. 10, s. 2297—2301.

Matyáš Z.: Aplikace systému HACCP do prevence alimentární i nealimentární nákazy prvokem Toxoplasma gondii. Hygiena, 40, 1995, č. 2, s. 110—121.

Otis: Toxoplasmosis and pregnancy. 1997.

Piekarski G.: Medical parasitology. Berlin—Heidelberg—New York—London—Paris—Tokyo—Hong Kong, Springer Verlag 1987, 363 s.

WHO, Model Prescribing Information 1995: Drugs used in Parasitic Disease. 146 s.

Hutchison W.N., Dunachie J.F., Siim J.Ch., Work K.: Coccidian-like nature of Toxoplasma gondii. Brit. med. J., 1970, č. 1, s. 142—144.

Do redakcie došlo 26.3.1998.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Čatár G., Böhmer D.: Lekárska parazitológia. Praha, Nakl. Bon-Bon 1998, formát A4, väzba V2, 164 strán.

Nie je veľa takých vzácnych dní v živote lekárskej fakulty, keď dostaneme do rúk novú učebnicu našich autorov. Napísanie vysokoškolskej učebnice považujeme za jeden z najcennejších výsledkov práce vysokoškolského učiteľa.

Lekárska parazitológia, ktorú sme dostali do rúk v týchto dňoch, odráža búrlivý vývoj aj v tejto vednej disciplíne. V ostatných rokoch sme zaznamenali opísanie nových parazitických chorôb, ako sú kryptosporidióza, či mikrosporidiózy, rozvinuli sa moderné diagnostické a vyšetrovacie metódy, zmenila sa taxonómia. Aktuálne sú parazitické oportúnne choroby najmä u ľudí s nedostatočnou imunitou. Otvorením hraníc a rozšírením turistického ruchu sa skomplikovala situácia v oblasti importovaných parazitických chorôb. Parazitológia je interdisciplinárna - stretáme sa s ňou vo výučbe medicíny na biológii (všeobecná a ekologická parazitológia), mikrobiológii, epidemiológii, infektológii a ďalších disciplínach (špeciálna parazitológia). Aj preto je dôležité, že stu-

dent medicíny dostane do rúk učebnicu, ktorá mu poskytuje celú šírku potrebných informácií z tohto odboru, včítane diagnostiky, liečby a prevencie. Autori rozdelili knihu do týchto častí: Úvod do lekárskej parazitológie, Lekárska protozoológia, Lekárska helmintológia, Lekárska arachnoentomológia, Oportúnne parazitické choroby a Antiparazitiká. V závere je podrobný zoznam odporúčanej a použitej literatúry, v ktorej sú uvedené aj základné práce prvého autora, ktoré prispeli k rozvoju tejto vednej disciplíny.

Kniha je spracovaná moderným spôsobom, využíva bohaté didaktické skúsenosti autorov. Za veľmi cenný považujeme bohatý dokumentačný obrazový a tabulkový materiál, ktorým autori nielen približujú jednotlivé typy parazitov, ale aj formy viacerých parazitických ochorení.

Knihu odporúčame do pozornosti nielen študentom medicíny, ktorých by mala sprevádzať prakticky pri celom štúdiu medicíny, ale aj lekárom - všeobecným, pediatrom, gynekológom, epidemiológom, infektológom a ďalším, ktorí v nej iste nájdu mnohé najnovšie poznatky.

M. Bernadič