

Trypanosoma gambiense

Trypanosoma rhodesiense

Trypanosoma cruzi

přenos: **krevsajícím hmyzem**



Sir David Bruce

Trypanosoma gambiense

Trypanosoma rhodesiense

} africké
trypanosomy

- patogenní bičíkovci tělních tekutin
- extracelulární
- přenašeč: glosiny (mouchy tse-tse)
- původci spavé nemoci (**africká trypanosomóza**)

neléčená spavá nemoc: **vždy smrtelná**

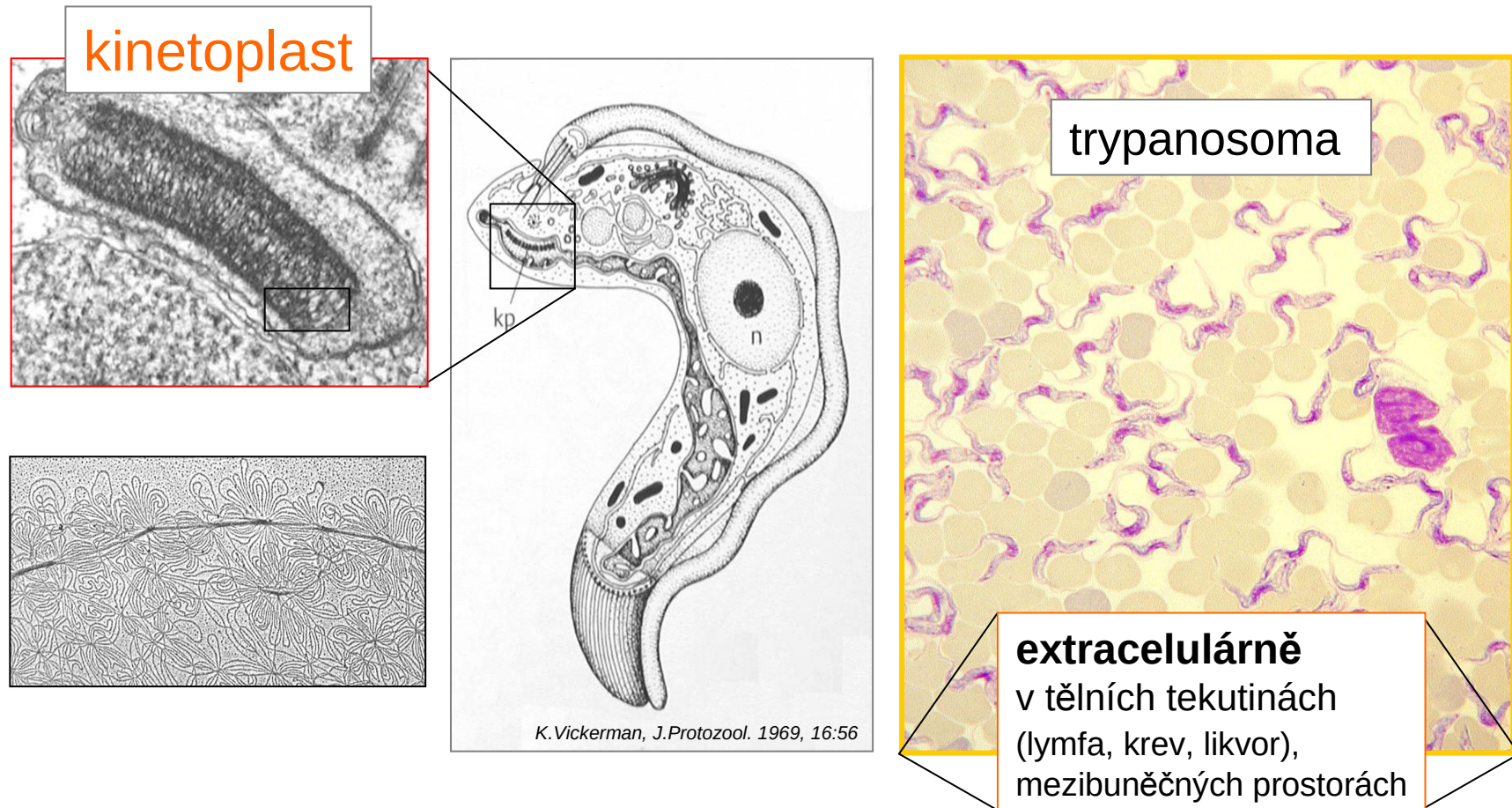


Zdroj: Science 2005. Vol.309:416-22

PŮVODCE

V životním cyklu afrických trypanosom: **1 stádium** (bičíkatá trypanosoma)

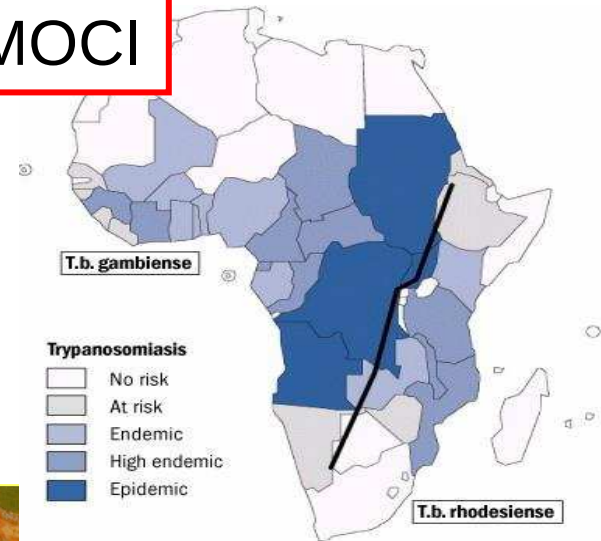
T.gambiense a *T.rhodesiense* **nelze mikroskopicky rozlišit**



ROZŠÍŘENÍ SPAVÉ NEMOCI

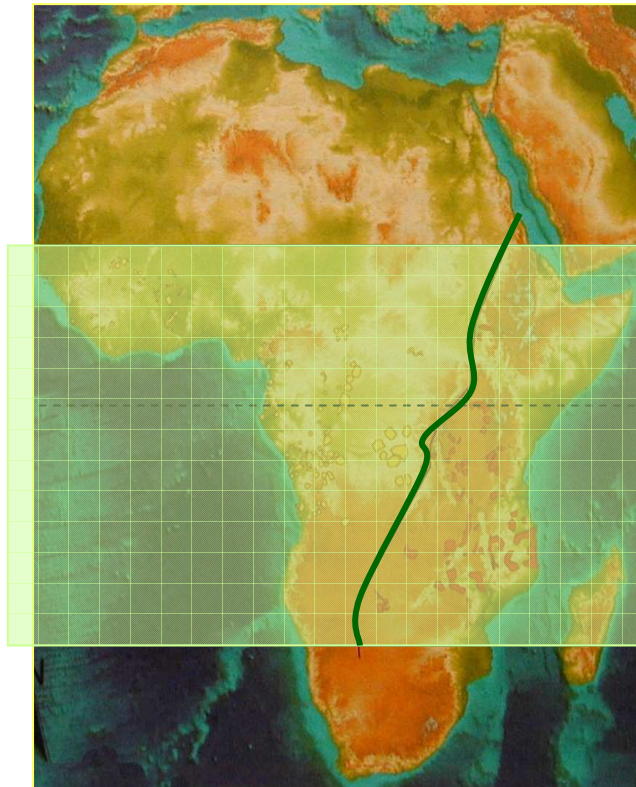
- **subsaharská Afrika**
- endemická ohniska ve 36 státech
- 55 milionů osob ohroženo
- ~ 300 000 klinicky nemocných
- ~ 100 000 úmrtí/rok

Súdán
Kongo
Angola



západní Afrika

*Trypanosoma
gambiense*



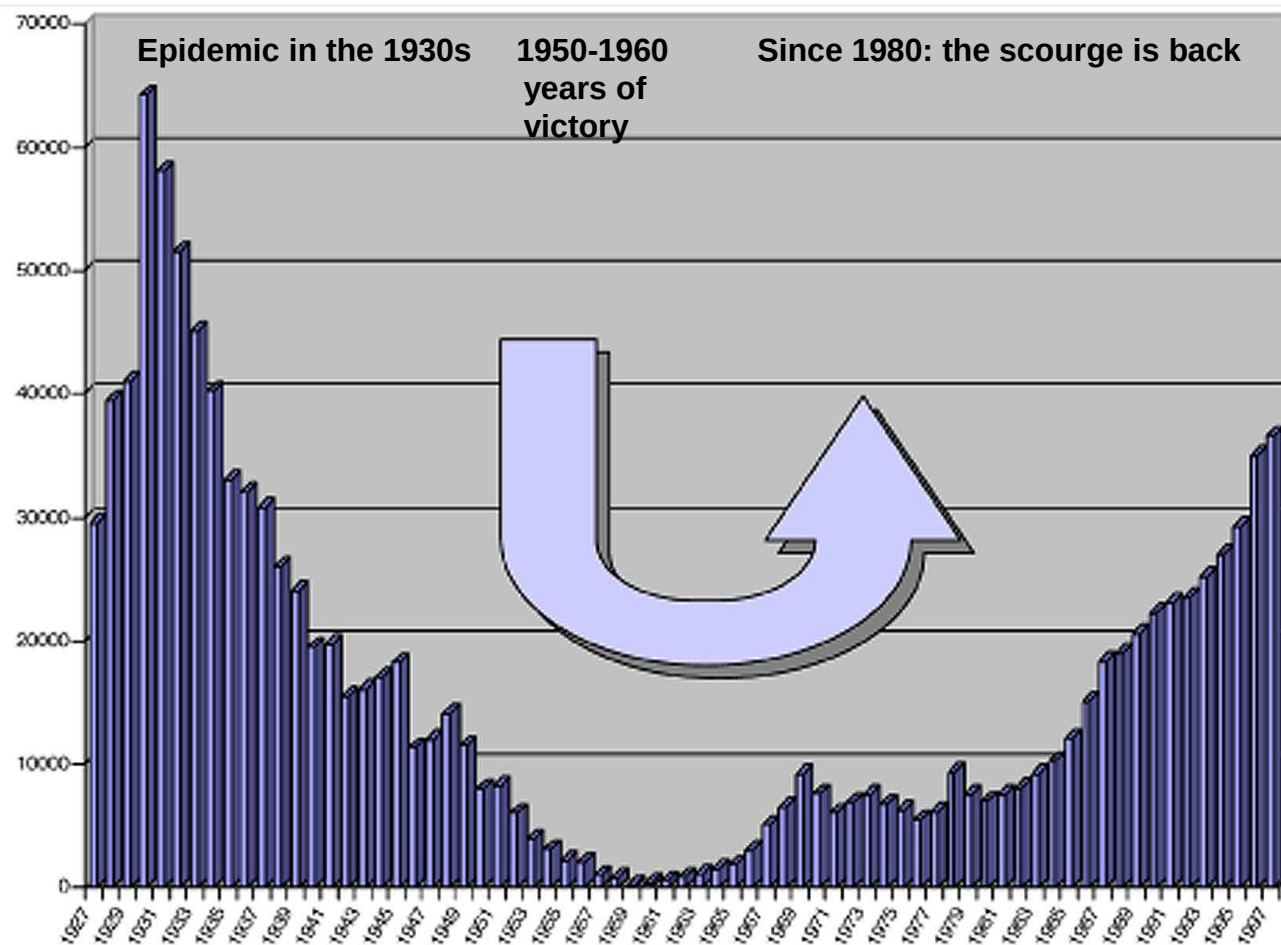
15°SŠ

25°JŠ

východní Afrika

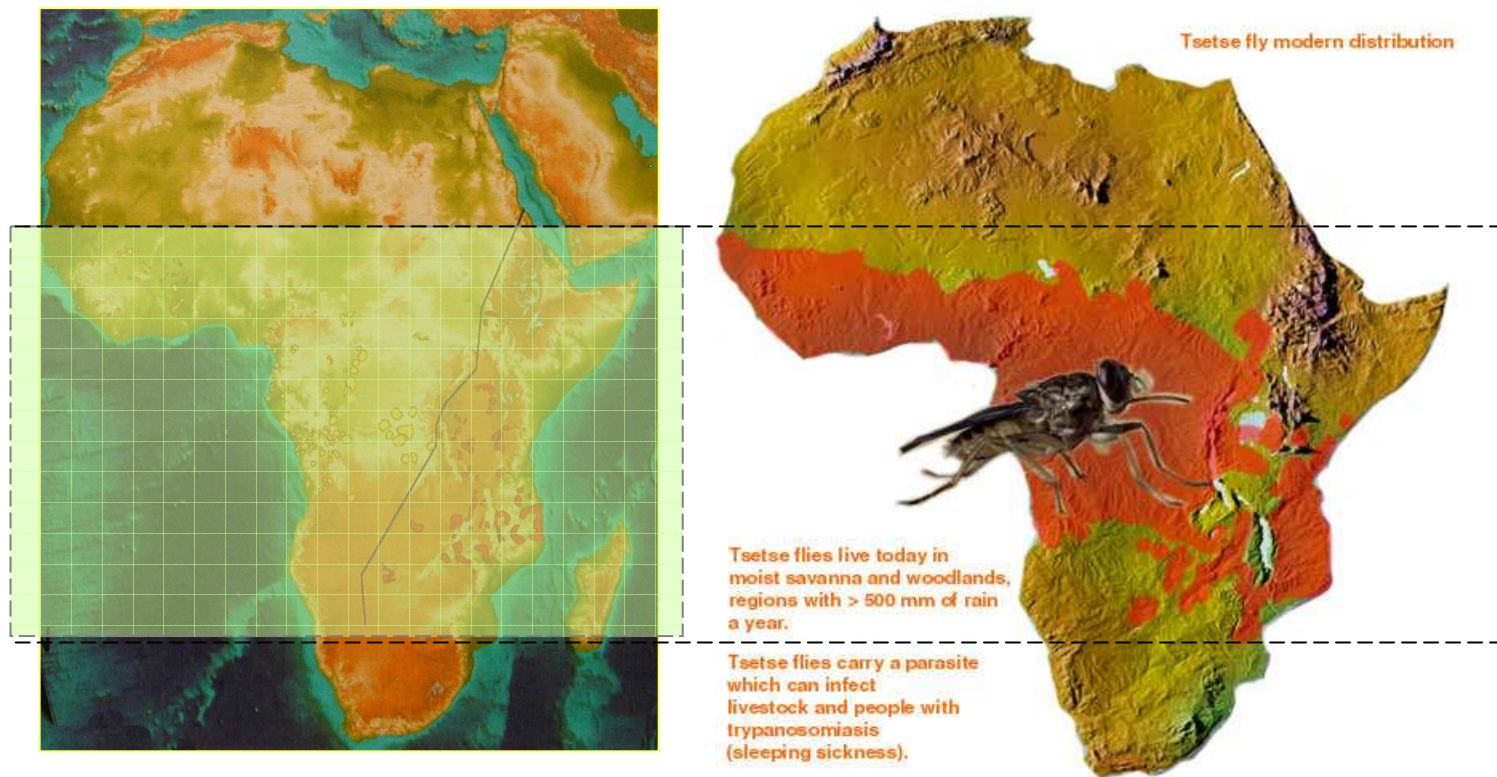
*Trypanosoma
rhodesiense*

EPIDEMIOLOGICKÝ VÝVOJ SPAVÉ NEMOCI 1927-1997



Zdroj: PLOS Medicine 2008, 5(2):e55
Simarro et al.

ROZŠÍŘENÍ SPAVÉ NEMOCI = rozšíření přenašečů



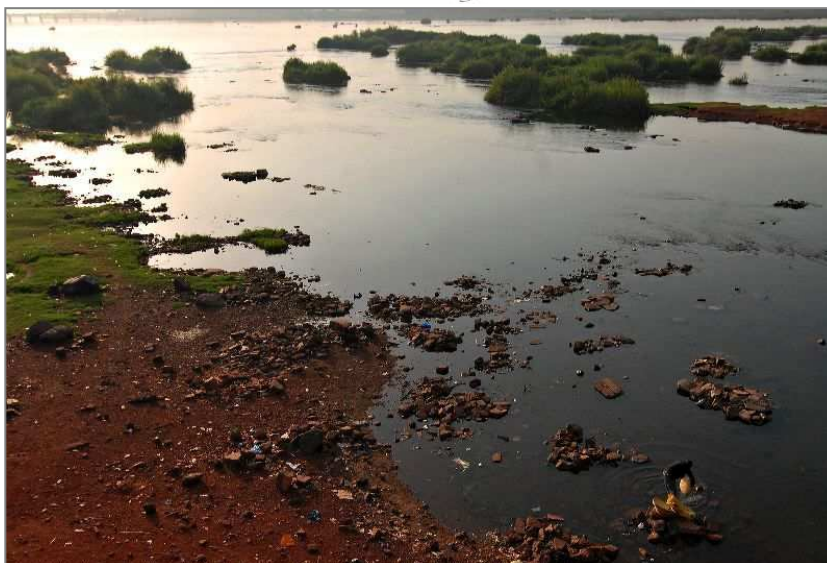
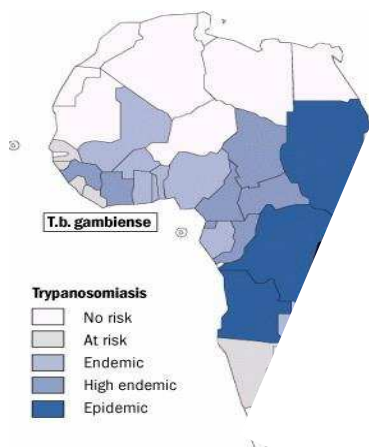
Zdroj: www.indiana.edu 1998 Jeanne Sept

přenašeči: krevsající bodavé mouchy rodu *Glossina* (tse tse)

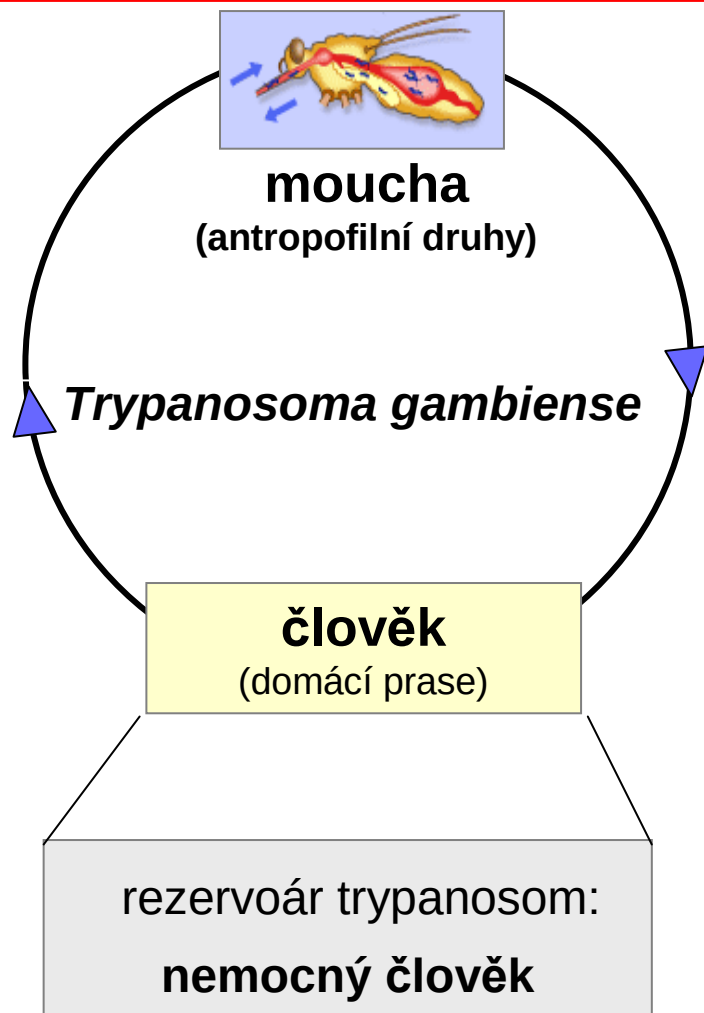
PŘENAŠEČI *Trypanosoma gambiense*

“ŘÍČNÍ” GLOSINY

západní
Afrika



ŽIVOTNÍ CYKLUS *Trypanosoma gambiense*



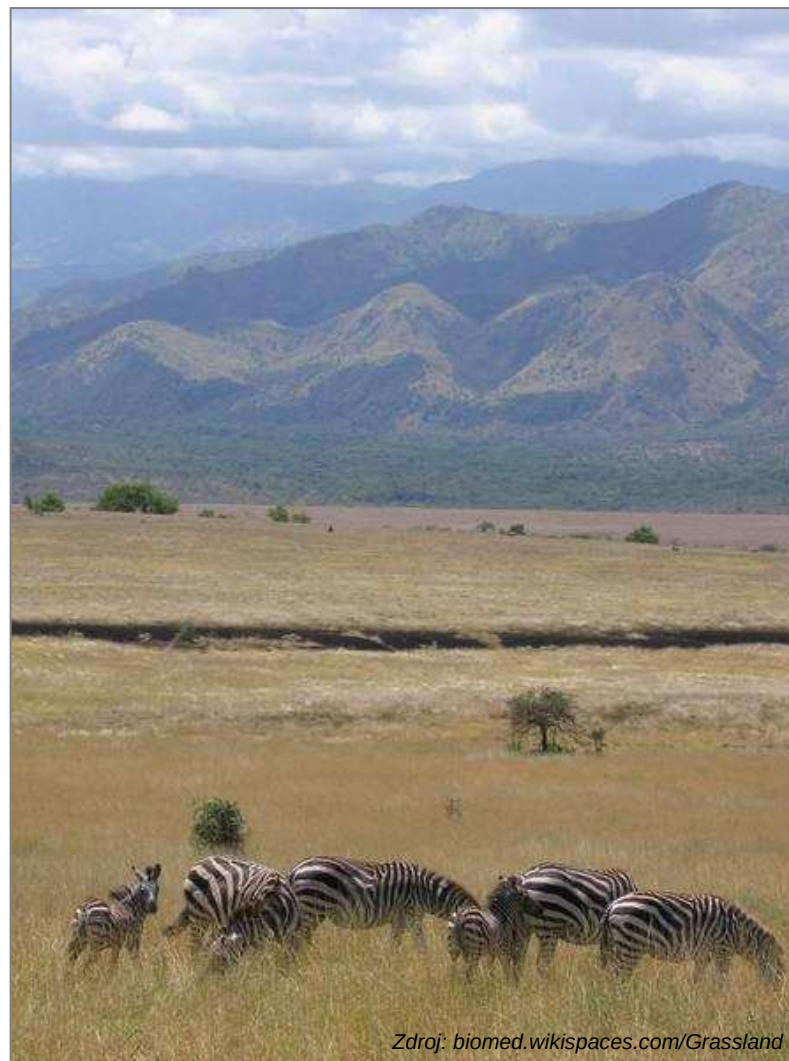
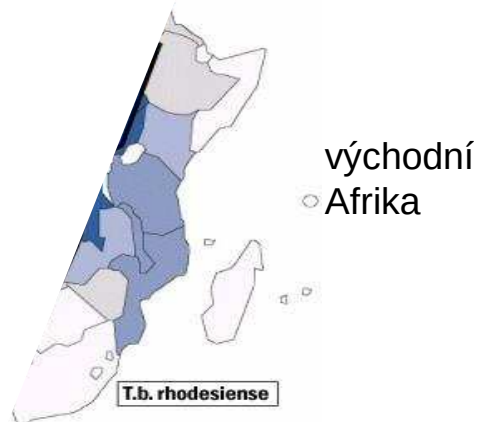
původce:
západoafrické spavé nemoci



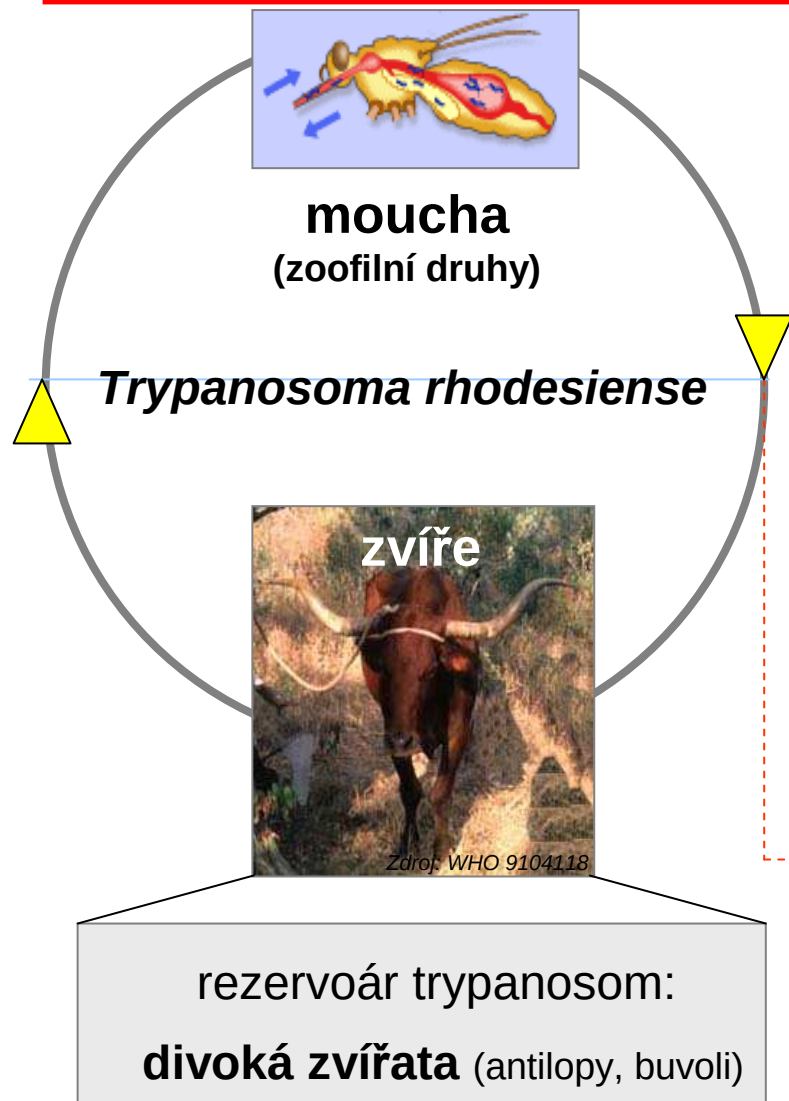
- všechny skupiny obyvatel
- obě pohlaví
- jakýkoliv věk

PŘENAŠEČI *Trypanosoma rhodesiense*

SAVANOVÉ GLOSINY



ŽIVOTNÍ CYKLUS *Trypanosoma rhodesiense*



původce:
východoafrické spavé nemoci



člověk

- profesionální infekce
- cestovatelé

PŘENAŠEČ



Zdroj: Eye of Science/Photoresearchers



s krví trypanosomy nasáty do střeva mouchy

v zažívacím traktu much:

část životního cyklu trypanosom

ve slinných žlázách much:

metacyklické trypanosomy

(infekční pro savce)



při bodnutí: infekční trypanosomy
vypouštěny do kůže

INOKULATIVNÍ ZPŮSOB PŘENOSU

bodnutí velmi bolestivé

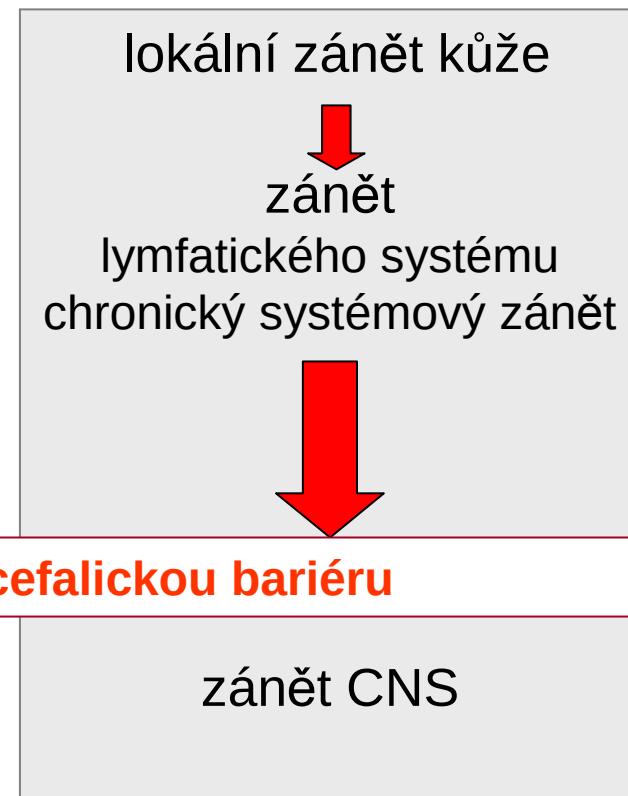
PATOGENEZE SPAVÉ NEMOCI

společná pro nákazu *T.gambiense* i *T.rhodesiense*

ŠÍŘENÍ TRYPANOSOM



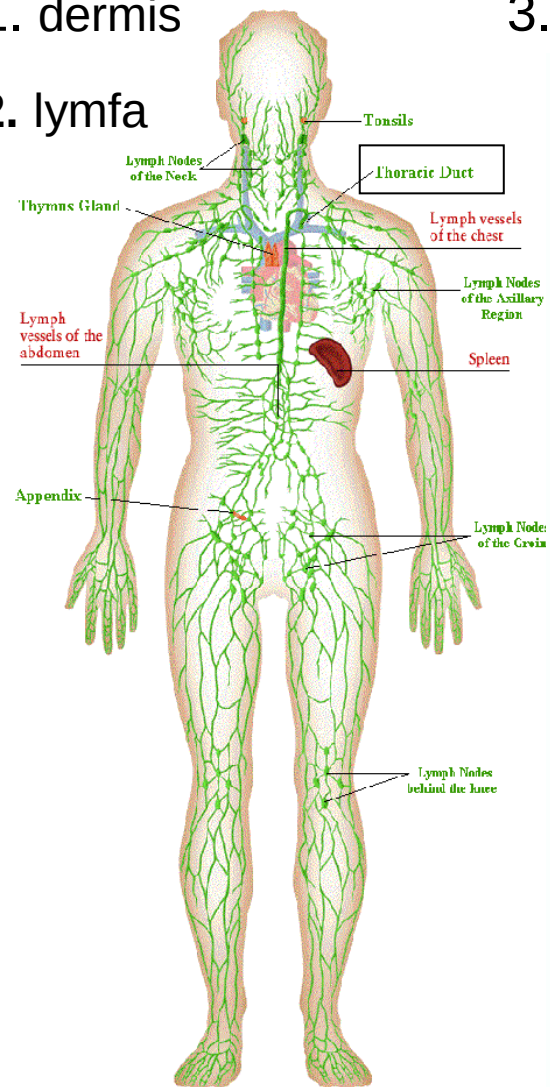
PATOLOGICKÉ ZMĚNY



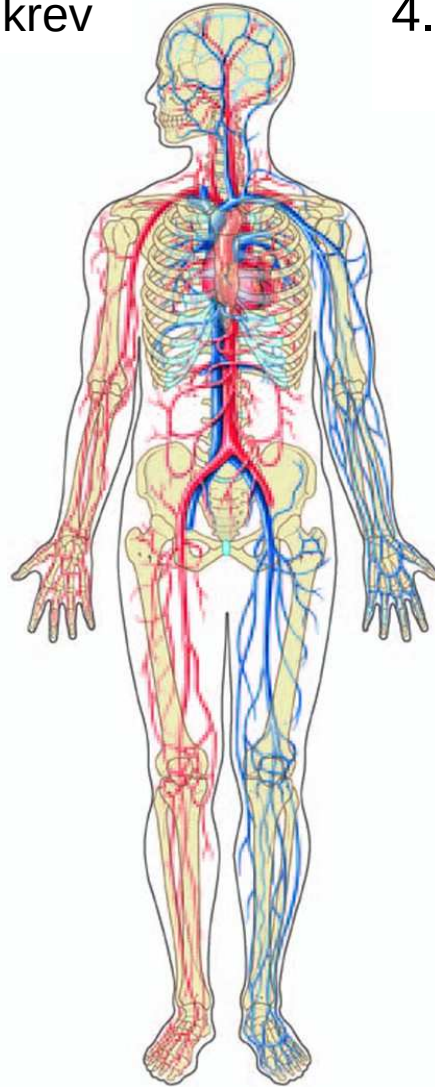
přechod přes hematoencefalickou bariéru

1. dermis

2. lymfa

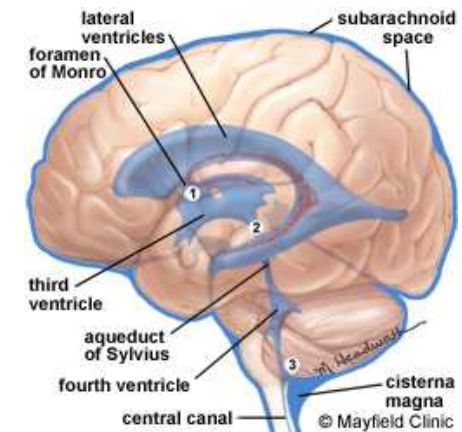
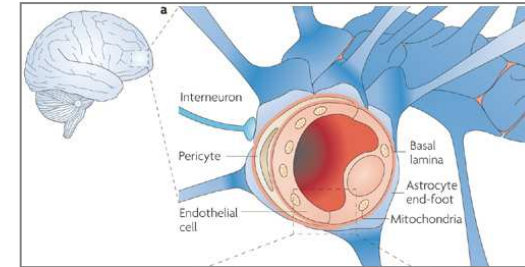


3. krev



4. přestup

přes hematoencefalickou bariéru

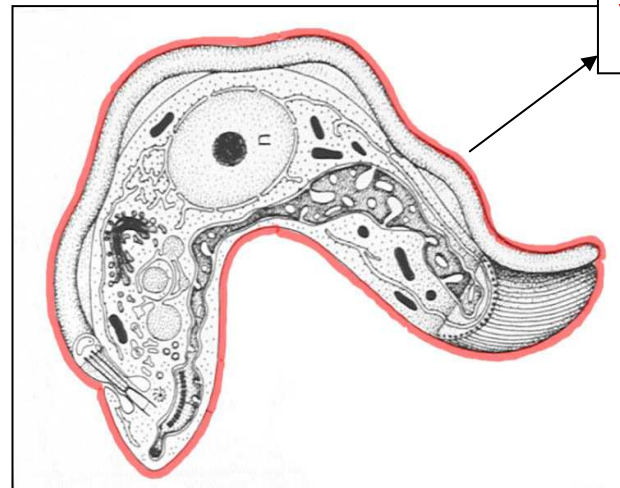


5. CNS

v tělních tekutinách: **trypanosomy vždy extracelulárně**

PATOGENEZE SPAVÉ NEMOCI

- povrch buňky pokryt souvislým pláštěm
- plášť = vrstva z molekul téhož glykoproteinu



K. Vickerman, J. Protozool. 1969, 16:56, upraveno

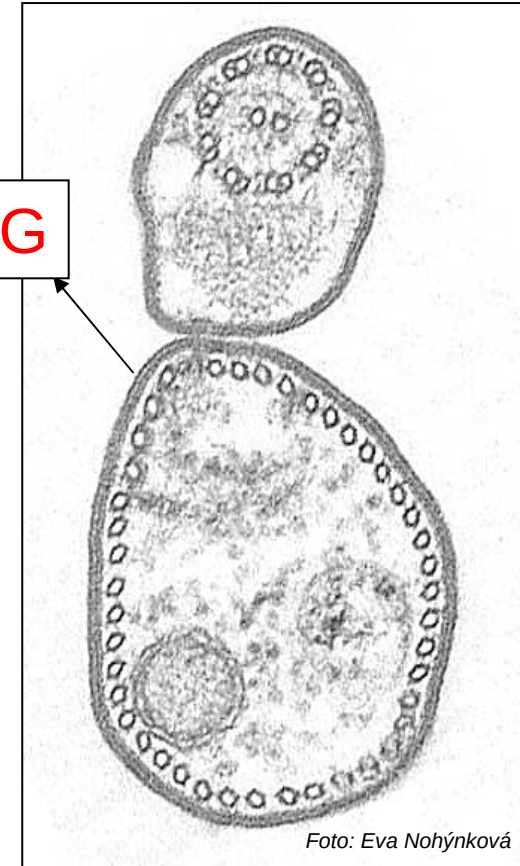


Foto: Eva Nohýnková

- plášť = antigenně homogenní
- genom trypanosom:

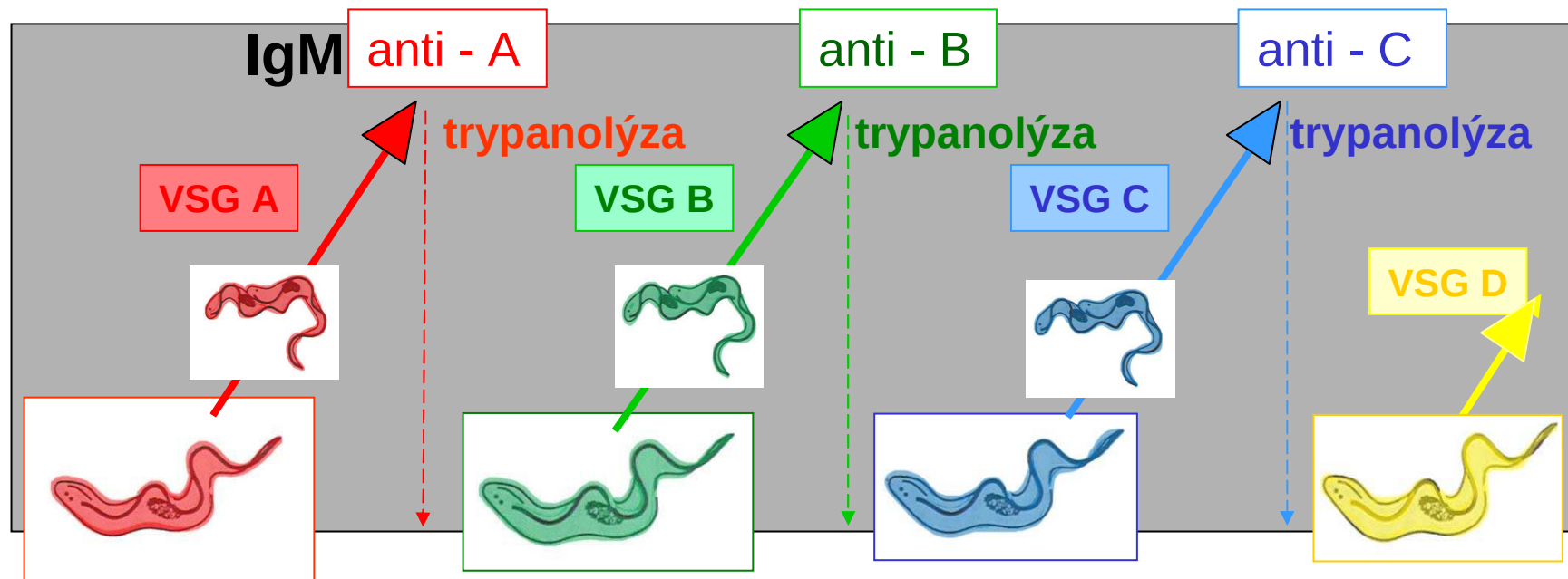
repertoár genů kódujících antigenně odlišné povrchové glykoproteiny

➡ trypanosomy během nákazy antigenní plášť mění

ANTIGENNÍ PŘEVLEKY TRYPANOSOM: imunitní odpověď

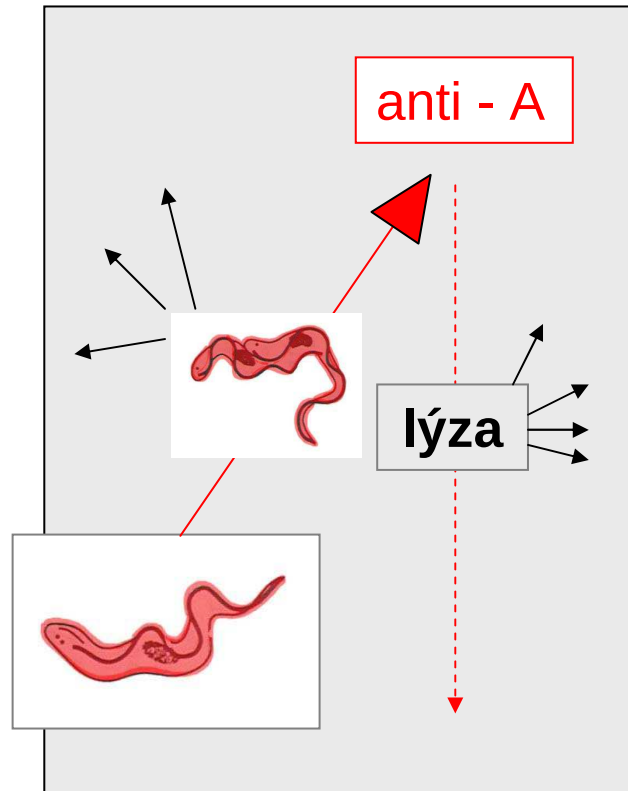
množení populace VSG A ➡ imunitní odpověď (IgM **anti-A**) ➡ **trypanolýza** ➡
antigenní změna: **množení antigenně odlišné populace VSG B** ➡ imunitní odpověď
(IgM **anti-B**) ➡ **trypanolýza** ➡ antigenní změna: **množení antigenně odlišné**

PROTILÁTKY VŽDY SELEKTIVNĚ ODSTRANÍ HL. ČÁST POPULACE TRYPANOSOM



v krvi během celé nákazy
střídání vln parazitémie (klinicky **bez horečky**) a „absence“ trypanosom (**horečka**)

ZPŮSOBY POŠKOZOVÁNÍ



do krevního řečiště se dostávají:

- toxické produkty metabolismu trypanosom
 - toxické látky uvolněné při trypanolýzy
 - antigeny uvolněné při trypanolýzy
- > tvorba imunokomplexů
- > imunopatologické procesy

Důsledky množení a rozpadu trypanosom postihují téměř všechny tkáně.

KLINICKÝ OBRAZ SPAVÉ NEMOCI

2 FORMY:

- **akutní spavá nemoc** (původce *T. rhodesiense*)
- **chronická spavá nemoc** (původce *T. gambiense*)

KLINICKÝ OBRAZ SPAVÉ NEMOCI

2 FÁZE: RANÁ a POZDNÍ

akutní spavá nemoc (*T.rhodesiense*): obě fáze splývají

u Afričanů: obvykle nevznikne

u Evropanů: 25 - 40% pacientů



MÍSTO BODNUTÍ

- inkubační doba: 5 -15 dnů

lokální zánět kůže = ŠANKR

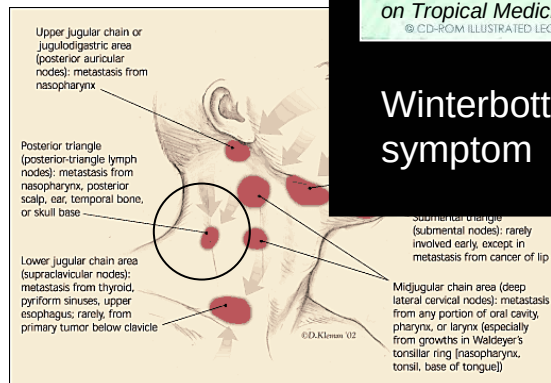
- otok – vřed (2-5 cm)
- často bolestivý
- zmizí za 2 - 3 týdny

1. RANÁ FÁZE (hemolymfatická): trypanosomy v lymfě, v krvi

trvání: 6 -12 měsíců, i déle
(několik týdnů u akutní formy)

klinické příznaky

- **střídání horeček**
a nepravidelných období bez horečky
- bolest hlavy, celková malátnost
- **lymfadenopatie** (zbytnění mízních uzlin)
- splenomegalie
- neurologické změny
 - přecitlivělost na bolest
 - změny chování ...postupně se prohlubují



Winterbottomův symptom



generalizovaná lymfadenopatie

2. POZDNÍ FÁZE: trypanosomy v CNS

vlny horečky

další klinické příznaky odrážejí

- **poškození CNS**

- • intenzivní bolest hlavy
- • psychické změny, změny chování
- • poruchy spánku, poruchy řeči
- • křeče, ochrnutí

- **poškození srdce**

- • srdeční selhání

- **poškození endokrinního systému**

- • poruchy menstruace, impotence
- • poruchy funkce štítné žlázy

konečná fáze: úplná apatie, koma, smrt

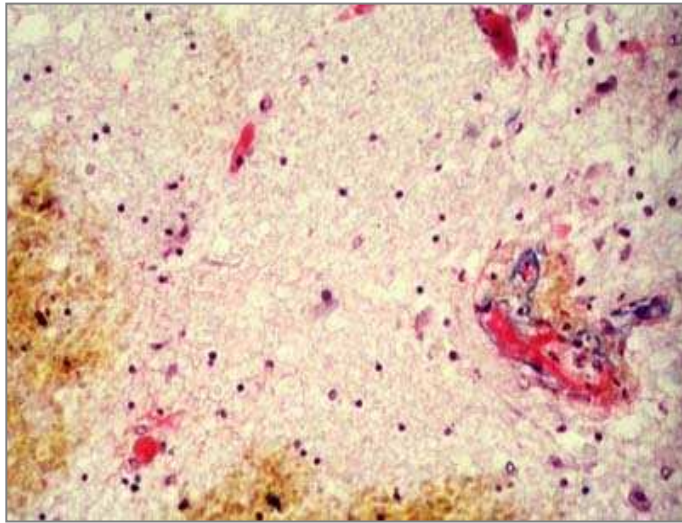


Zdroj: WHO

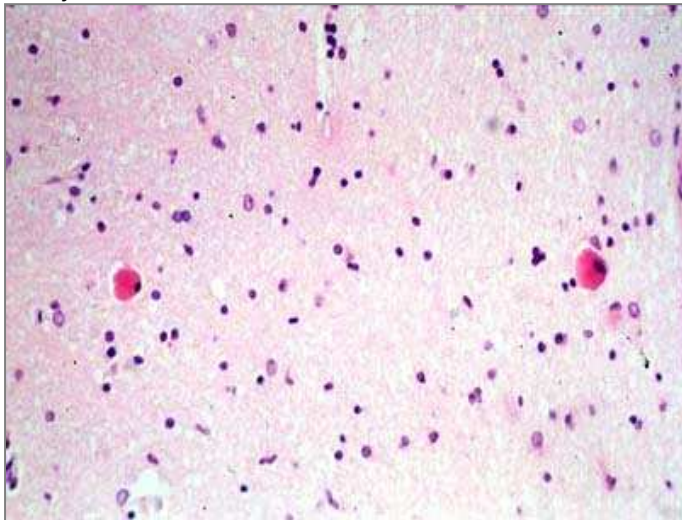


Zdroj: WHO ID:9104116

encefalitida (zánět mozku)



Zdroj: WHO 9204181, 9204173

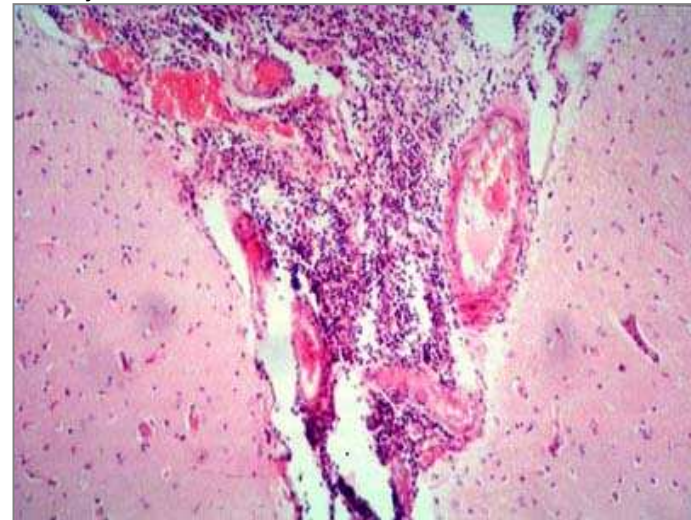


„morula“ cells = plazmatické buňky
s množstvím vakuol (obsahují imunoglobuliny)

meningitida (zánět obalů)



Zdroj: WHO 9204167, 9204166



akumulace lymfocytů

PŮVODCE • geografické rozšíření • přenašeč • cyklus NÁKAZA • riziko • průběh • nástup • parazitémie • vážné příznaky • smrt	<i>Trypanosoma gambiense</i> západní a centrální Afrika říční glosiny člověk – moucha - člověk 90% případů všechny skupiny obyvatel chronický pomalý nízká měsíce - roky > 4 roky	<i>Trypanosoma rhodesiense</i> východní a centrální Afrika savanové glosiny zvíře – moucha - zvíře 10% případů profesionální nákazy, cestovatelé akutní rychlý vysoká měsíce - roky < 9 měsíců
--	---	--

Epidemiologicky důležitý rozdíl

chronická spavá nemoc: trvá i několik let

nakažené osoby:

- rezervoár trypanosom pro přenašeče
- rozšiřování areálu nákazy (migrace)

akutní spavá nemoc: trvá týdny, max. měsíce

- nehrozí šíření nemoci do nových ohnisek

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

přímý mikroskopický průkaz trypanosom

MATERIÁL

- aspirát vředu
- lymfatická tkáň
- krev
- mozkomíšní mok

METODA

- nativní preparát
- barvený roztěr

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA: RANÁ FÁZE SPAVÉ NEMOCI

(a) ŠANKR

aspirát nebo seškrab
vředu na sklíčko



(b) LYMFATICKÁ TKÁŇ

punkce zduřelé uzliny



roztěr barvený Giemsovým barvivem

Zdroj: CD-ROM Illustrated Lecture Notes
on Tropical Medicine

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA: RANÁ FÁZE SPAVÉ NEMOCI

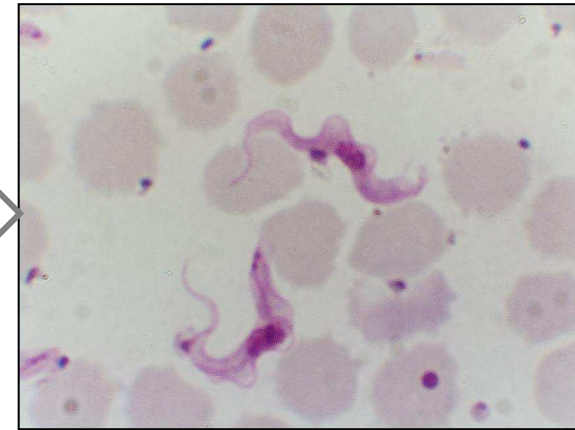
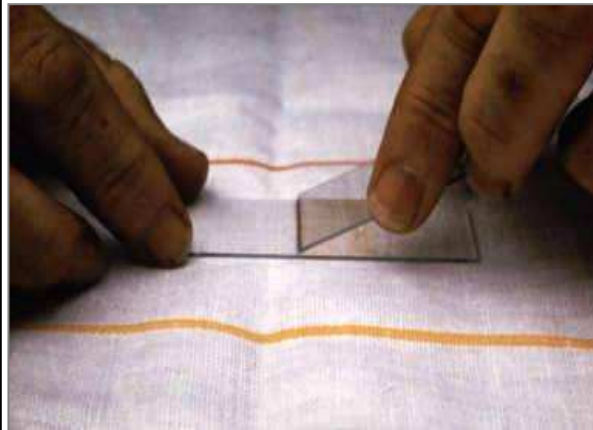
(c) PERIFERNÍ KREV

- vyšetření krve: větší význam u **akutní spavé nemoci**
- vyšetření koncentráту bílých krvinek („buffy coat technique“) při **akutní i chronické spavé nemoci**



a. nativní preparát (pohyblivé trypanosomy)

b. krevní roztěr (tenký nátěr, tlustá kapka)

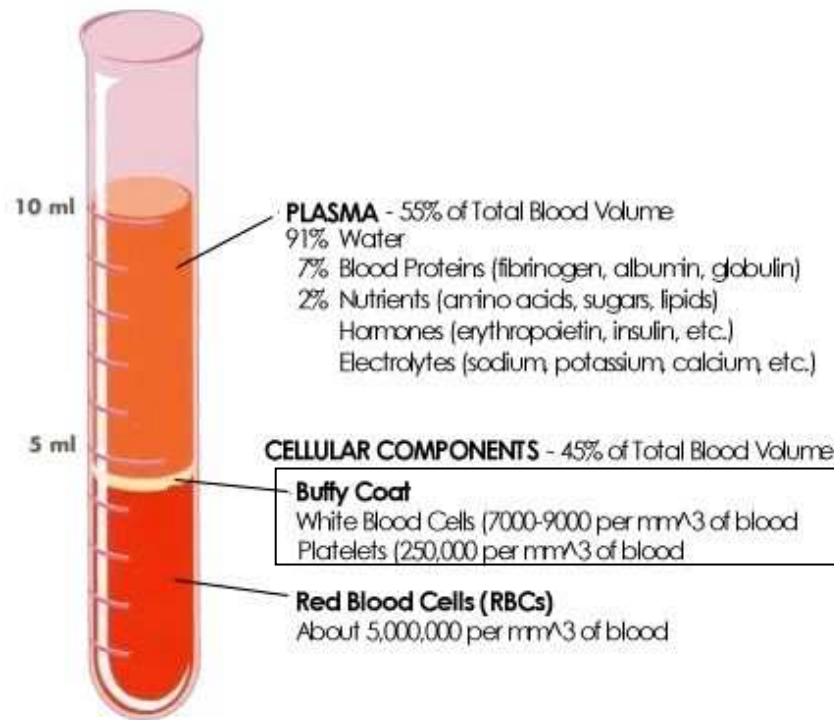


KREV NEVYŠETŘOVAT BĚHEM HOREČKY!!! TRYPANOLÝZE

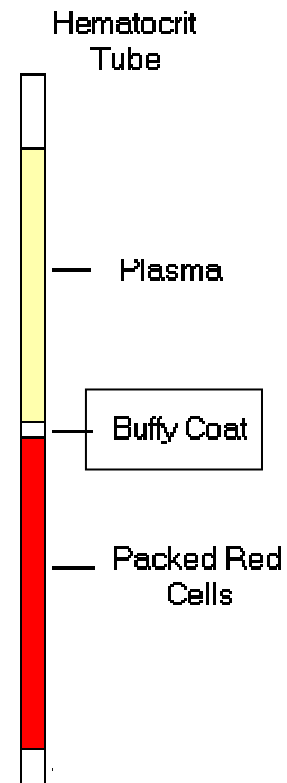
LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA: RANÁ FÁZE SPAVÉ NEMOCI

MHT = mikrohematokritová centrifugace
(„**buffy coat technique**“)

trypanosomy se koncentrují
spolu s leukocyty ve vrstvě
(= buffy coat) na rozhraní plazmy
a červených krvinek



odběr krve: do heparinizované kapiláry



LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA: POZDNÍ FÁZE SPAVÉ NEMOCI

(d) MOZKOMÍŠNÍ MOK

nutné vyšetření pro zjištění **fáze nemoci**

- **akutní spavá nemoc:** mok vyšetřit vždy při nálezu trypanosom v krvi
- **chronická spavá nemoc:** mok vyšetřit v pozdní fázi nemoci

odběr: lumbální punkcí

čerstvě odebraný mok

koncentrace trypanosom centrifugací moku:
sediment: ihned zpracovat

a. nativní preparát (pohyblivé trypanosomy)

b. roztěr



POMOCNÉ METODY

Průkaz protilátek proti *T. gambiense*

a. průkaz protilátek

celkové specifické protilátky
proti *Trypanosoma gambiense*
protilátky nejsou protektivní

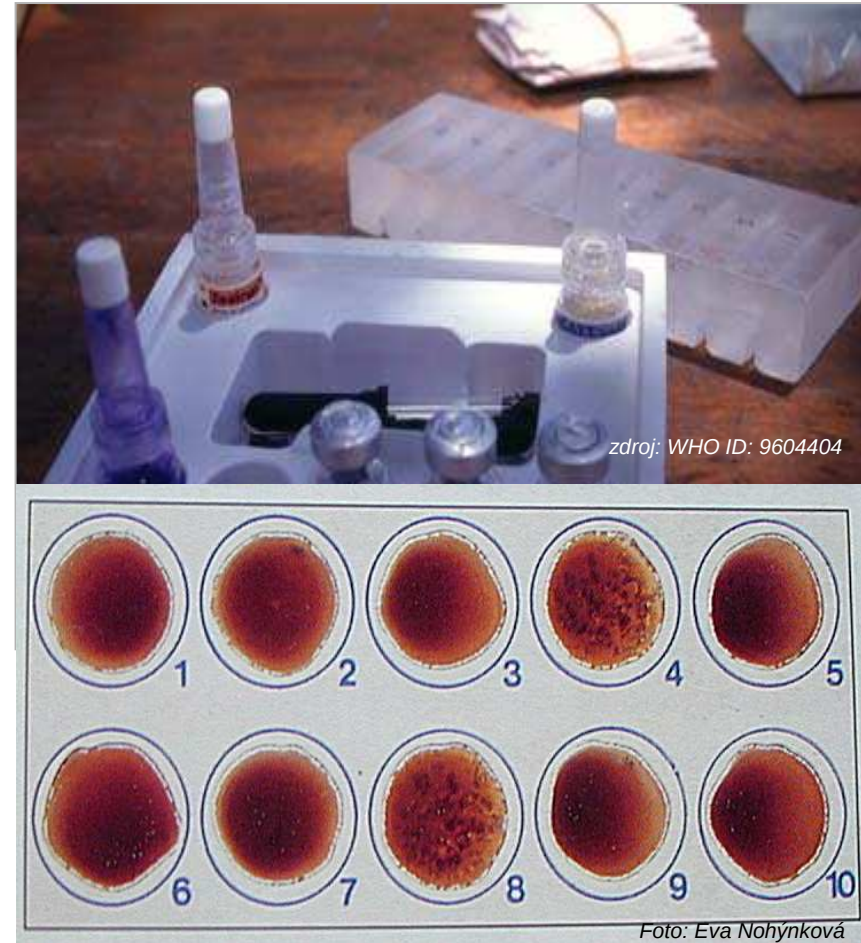
b. biochemická vyšetření

- krev

- anémie
- zvýšené IgM

- mozkomíšní mok

- zvýšené IgM (4 –16x normál)
- zvýšená koncentrace bílkovin
- zvýšení počtu buněk
($> 5 /\mu\text{l}$; zánět: převaha lymfocytů)



CATT (Card Agglutination Test for Trypanosomes)

CHEMOTERAPIE

závisí na fázi spavé nemoci

RANÁ FÁZE (trypanosomy v lymfě a krvi):
léky, které **nepřecházejí** přes hematoencefalickou bariéru

SURAMIN

pro infekci *T.rhodesiense* i *T.gambiense*

je poměrně toxický (poruchy funkce ledvin, nadledvinek, zraku)

PENTAMIDINY

pro infekce *T.gambiense*

POZDNÍ FÁZE (trypanosomy v CNS)

léky, které **přecházejí** přes hematoencefalickou bariéru

MELARSOPROL

pro oba typy spavé nemoci

- arsenový preparát
- toxický; propylenglykol i.v.
- komplikace: reaktivní encefalopatie (5-10% pacientů)

DFMO (di-fluormetylnitrit)

pro pozdní fázi infekce *T.gambiense*



OBRANA PROTI NÁKAZE

- chytání a hubení glosin (pasti)
- aktivní vyhledávání nakažených osob



SPAVÁ NEMOC: import do Evropy

ročně mimo Afriku celkem asi 50 případů spavé nemoci

velmi vzácně importovaná nákaza

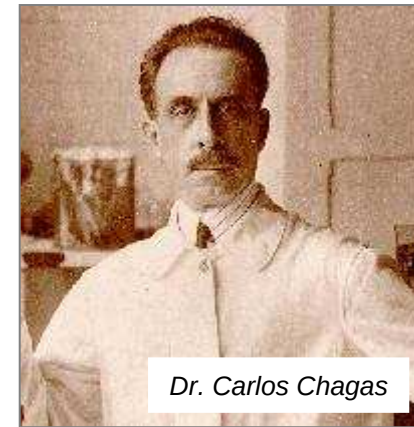
u koho:

- cestovatelé do národních parků východní Afriky
- profesionálové pracující v Africe

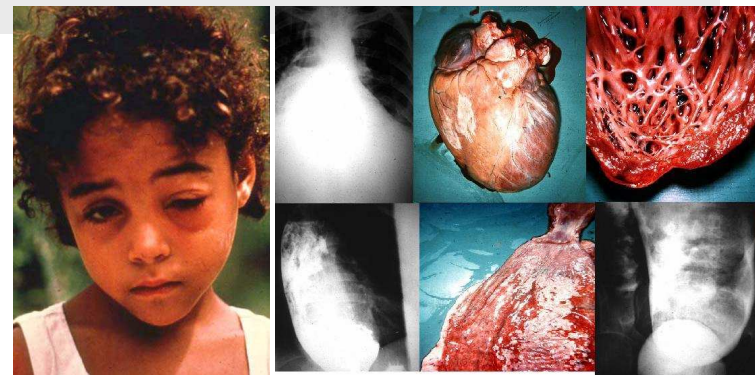
- 2001:** 2 dospělí po návratu z národních parků Tanzánie ([Itálie](#))
- 2001:** 6 dospělých po návratu z národních parků Tanzánie ([Německo](#))
- 2001:** žena po návratu z Tanzánie ([Velká Británie](#))
- 2001:** muž po návštěvě Serengeti (Tanzánie) ([Švédsko](#))
- 2003:** 2 děti po návratu ze safari v Tanzánii ([Velká Británie](#))
- 2006:** letální spavá nemoc turistky po návratu ze Serengeti ([Holandsko](#))
- 2007:** 2 dospělí dlouhodobě pracující v Gabonu ([Francie](#))
- 2007:** britský voják sloužící v Malawi ([Velká Británie](#))



Trypanosoma cruzi



- patogenní bičíkovci
- extracelulární a intracelulární vývoj
- přenos plošticemi
- původce Chagasovy nemoci (**americká trypanosomóza**)



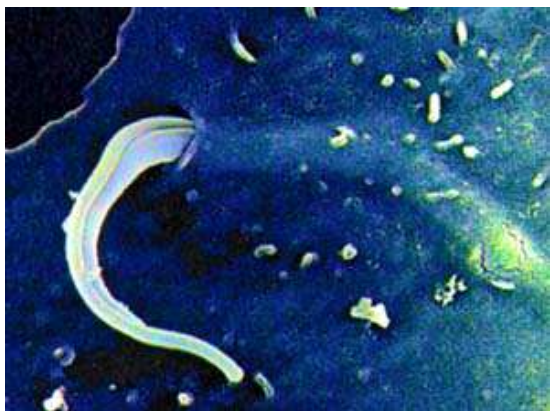
Zdroj: WHO

Zdroj: cueFlash.com

PŮVODCE

V životním cyklu *Trypanosoma cruzi* jsou **2 stádia**

1. **trypanosoma** (bičíkovec): extracelulárně v krvi, nemnoží se
2. **amastigot** (bezbičíkaté stádium): intracelulárně v buňkách, množí se



trypanosoma

- krví se šíří do orgánů
 - infikuje nefagocytující jaderné buňky
- preference:
- buňky endotelu
 - svalové buňky (srdeční, hladké, kosterní svaloviny)
 - neuroglie

uvnitř přeměna v **amastigota**

PŮVODCE

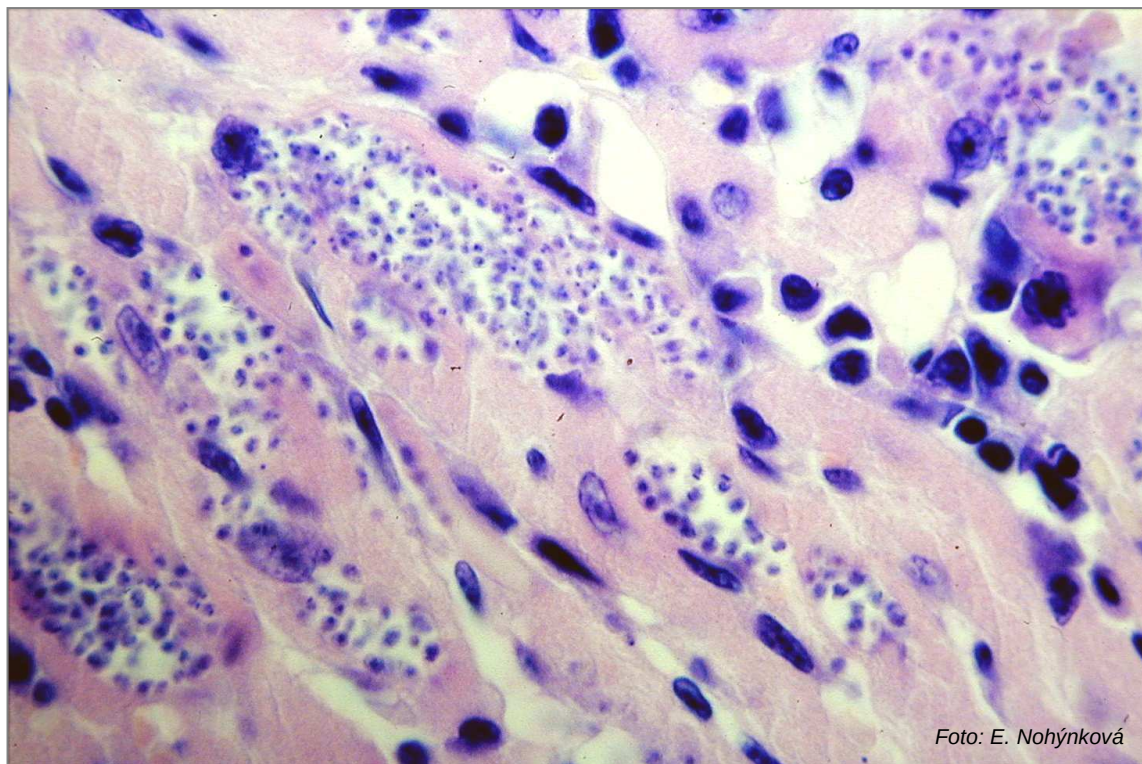


Foto: E. Nohýnková

Amastigotní stádia ve svalových buňkách

ROZŠÍŘENÍ

latinská Amerika (Jižní Amerika, střední Amerika, Mexiko)



CHAGASOVA NEMOC

- 90 milionů lidí ohroženo
(25% populace)
- ~ 11 milionů osob infikovaných
- chudá venkovská obydlí, městské slumy
- 70. - 80. léta 20. stol.: venkov → město

PŘENOS

- 1. hmyzím přenašečem**
2. transfúzí krve (15%)
3. transplacentárně z matky na plod během těhotenství
4. transplantací orgánu

PŘENAŠEČ

krevsající bodavé ploštice (Reduviidae r. *Triatoma*, *Rhodnius*)



- při sání: trypanosomy s krví do střeva ploštice
 - ve střevě ploštice: vývoj infekčních trypanosom
 - při dalším sání: infekční trypanosomy s výkaly vypouštěny na kůži, aktivně pronikají kůží
- = kontaminativní způsob přenosu**



PŘENAŠEČ

výskyt Chagasovy nemoci:

- přímo závisí na výskytu ploštic uvnitř obydlí
- ploštice ve skulinách (zdivo, dřevo)
- venkovské chudé oblasti



80. léta: změna
městské obyvatelstvo

PŘENOS

- transfúzí krve (15%)
- transplantací orgánu



Zdroj: WHO/CTD



PŘENOS

- **transplacentární přenos**

1 – 2% dětí narozených seropozitivním matkám

(až 80% těhotných v endemických oblastech)

přenos na plod:

v každé fázi nákazy matky

- **akutní fáze**: riziko vyšší (vysoká parazitémie), kratší dobu
- **chronická fáze**: riziko nižší

KLINICKÝ OBRAZ CHAGASOVY NEMOCI

3 FÁZE ONEMOCNĚNÍ

AKUTNÍ FÁZE:	1 - 4 měsíce
LATENTNÍ FÁZE:	8 – 10 týdnů po infekci (může trvat několik let)
CHRONICKÁ FÁZE:	10 – 30 let až celý život

KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ FÁZE

Inkubační doba: 7 – 12 dnů

Příznaky

- otok a zarudnutí kůže v místě průniku trypanosom (chagoma)

Další příznaky

- **žádné**
- **vážné (malé děti):**
 - horečka, nechutenství, slabost, pocení,
 - hepatosplenomegalie, otoky
 - **akutní myokarditida** (10% případů smrtelných)
 - akutní encefalitida

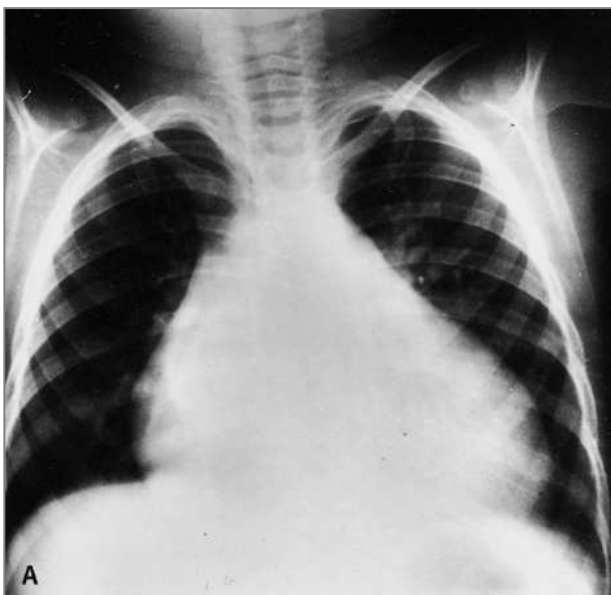
KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ FÁZE

typický **jednostranný otok horního a dolního víčka** (Romaňův symptom)



Zdroj: WHO

KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍ FÁZE



myokarditida (zánět srdeční svaloviny)



otoky

KLINICKÝ OBRAZ CHRONICKÉ FÁZE

CHRONICKÁ FÁZE: roky – celý život

- **chronické onemocnění srdce** (30% nemocných)

příznaky:

- dušnost, otoky nohou, kloubů, bolest na prsou, poruchy srdeční činnosti
srdeční selhání, náhlá smrt

zobrazovací metody:

- kardiomegalie, dilatace levé komory, apikální aneurysma

- **chronické onemocnění trávicího traktu** (6% nemocných)

příznaky:

- poruchy polykání, nadměrné slinění, regurgitace potravy
- zácpa, bolest

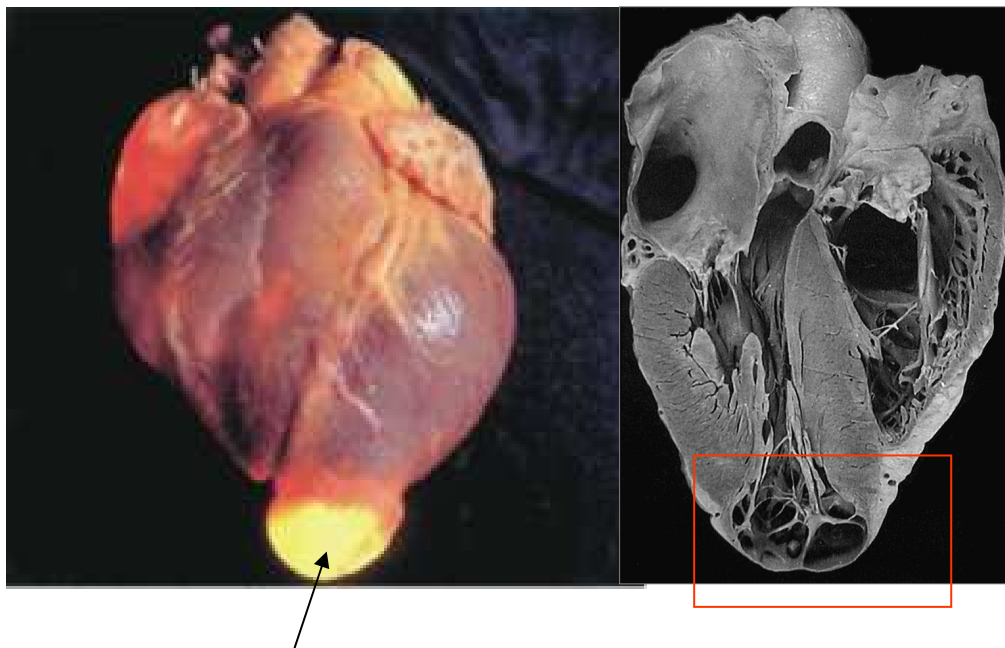
megaesofagus

megakolon

KLINICKÝ OBRAZ CHRONICKÉ FÁZE

nevratné léze autonomního nervového systému

zvětšení srdce

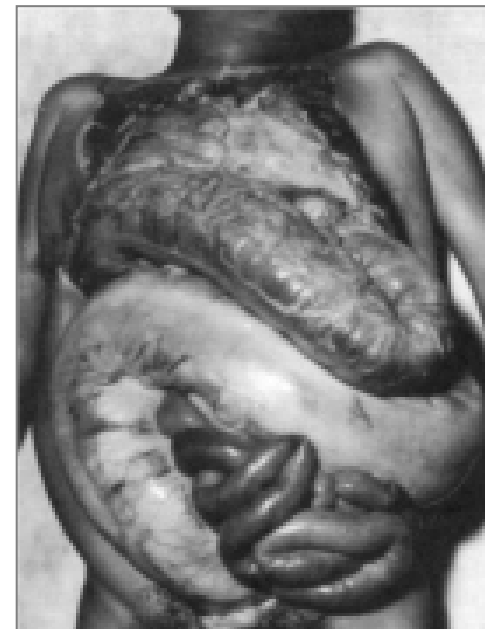


apikální aneurysma (~ 50% pacientů)
(ztenčení stěny hrotu levé srdeční komory)

zvětšení postupné (roky)

jícnu (megaesofagus)

tlustého střeva (megakolon)



KLINICKÝ OBRAZ TRANSPLACENTÁRNÍ NÁKAZY

novorozenec

(vzácně je nákaza asymptomatická)

příznaky:

- **hepatosplenomegalie**
- **neurologické poruchy**
- **myokarditida**
- **otoky**
- **krvácivost**

bez teplot

mortalita až 50% během 1. týdne

přežití: trvalé neurologické poškození



Zdroj: CD-ROM Illustrated Lecture Notes on Tropical Medicine

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

1. AKUTNÍ FÁZE

přímý průkaz trypanosom

MATERIÁL: slzy (Romaňův symptom)

periferní krev

koncentrát bílých krvinek (buffy coat)

METODA

- **mikroskopie**

nativní preparát (!), barvený preparát

v „buffy coat“ trypanosomy

- **kultivace**

- **xenodiagnostika**



2. LATENTNÍ A CHRONICKÁ FÁZE

- **průkaz specifických sérových protilátek (IgG):** 2 odlišné testy
- **xenodiagnostika**

TRANSPLACENTÁRNÍ PŘENOS

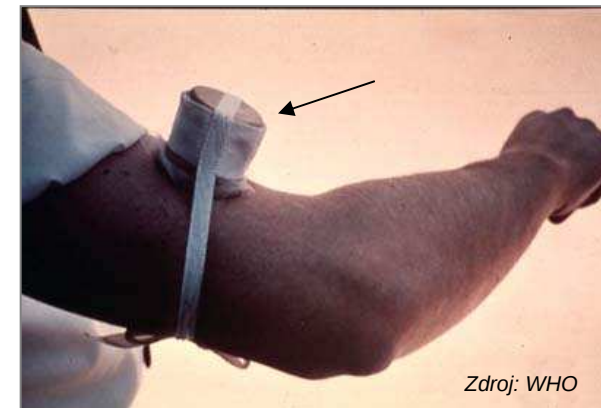
- **přímý průkaz trypanosom v krvi novorozence**
(nutná koncentrace mikrohematokritovou centrifugací, kultivace, PCR)
- průkaz specifických sérových protilátek u matky i dítěte (IgG)
- přímý průkaz amastigotů v placentě a/nebo pupeční šňůře
(histologicky)

XENODIAGNOSTIKA

přímý průkaz trypanosom v krvi pomocí
laboratorně chovaných ploštic

postup

- komůrka s plošticemi fixována na kůži
- ploštice sají 30 minut (bezbolestné)
- kontrola nákazy ploštic
 - akutní fáze: za 10 - 20 dnů
 - chronická fáze: za 30 - 60 dnů



CHAGASOVA NEMOC: import do Evropy

velmi vzácně importovaná nákaza

u koho:

- imigranti z endemických zemí
- děti narozené seropozitivním matkám (pocházejícím z endemických zemí)
- příjemci krevních derivátů

2004 – 2006:	9 případů (Francie)
2005:	1 případ onemocnění srdce (Španělsko)
2006:	1 případ onemocnění srdce (Holandsko)
2006:	2 kongenitální nákazy (Španělsko)
2007:	fatální nákaza po transfúzi trombocytů (Španělsko)

Španělsko: potenciální zdravotnický problém
vzrůstající emigrace z endemických zemí +
dobrovolné dárčovství krve
(od r. 2005: u dárců z latinské Ameriky požadováno vyšetření protilátek proti *T.cruzi*)