

# Zoonózy

**Pavel Chalupa**

***Klinika infekčních a tropických nemocí  
1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce***

**2019/2020**

# ZOONOSES

**Infection diseases transmitted from animals to man**

**(opposite transmission is also possible)**

**Causal organism:**

- **viruses**
- **bacteria**
- **parasites**
- **fungi**
- **prions**

# Most frequent zoonoses in CR

campylobacteriosis, salmonellosis,  
yersiniosis, toxoplasmosis, tularemia,  
EHEC, leptospirosis, listeriosis, ornithosis,  
toxocarosis, taeniasis, erysipeloid,  
cat scratch disease, Lyme disease,  
ehrlichiosis, tick-borne encephalitis,  
Q fever, hepatitis E (genotype 3)

# NEW ZOOONOSES

- **virus Nipah (1999, Malaysia) –severe febrile encephalitis with high mortality in pig keepers**
- **New variant of Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) in human – relation to bovine spongiforme encephalopathy (BSE) in cattle (still is studied)**  
**The 1st case of BSE was in 1986 and the 1st case of vCJD in 1996**
- **Acute HE**  
**HEV genotypes 3 a 4 (transmission from pigs, boars, deer on man in non-endemic areas)**
- **TIBOLA (1996, Hungary) – new rickettsiosis, Tick-BORne LymfAdenopathy, *Rickettsia slovaca***
- **Enterohaemorrhagic E. coli (EAHEC) O104:H4 strain (2011, large outbreak in Germany)**
- **MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus) - (2012, Saudi Arabia - in a patient who died of pneumonia and renal failure) - transmission from camels.**  
**COVID-19 from China (Wu-chan), transmission from pangolins (luskouni) or bats – other used abbreviations: 2019-nCoV, SARS-CoV-2**
- **Human infections with Highly Pathogenic Avian Influenza A (H7N9) Virus (since 2013 in China) – prozatím nedošlo k nabytí prepandemických vlastností viru šíření z člověka na člověka. Důležitý je virologický monitoring. pandemického šíření je zatím hodnoceno jako relativně nízké.** (since a k Riziko

# ZOONOSES – bioterrorism and biological weapons

- **Anthrax** (*Bacillus anthracis*)
- **Mor** (*Yersinia pestis*)
- **Q fever** (*Coxiella burnetti*)
- **Tularemia** (*Francisella tularensis*)
- **Brucellosis** (*Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*)
- **Vozhřivka** (*Burgholderia mallei*)
- **Melioidosis** (*Burgholderia pseudomallei*)
- **Viral hemorrhagic fevers**

# lymeská borrelióza

(*angl.* Lyme disease, Lyme borreliosis,  
Tick-borne borreliosis)

- Sezónní zoonóza
- V ČR je v průměru infikováno borreliemi asi 10-20 % klíšťat
- Polysystémové onemocnění
- Postižení: kožní (65 %), muskuloskeletální (17 %), nervové (12 %), srdce, oko (uveitida, konjunktivitida).  
Může být napadena kterákoliv tkáň v organismu.
- Původce spirochéta  
*Borrelia burgdorferi sensu lato*
- 3 stádia  
první dvě jsou akutní,  
třetí je chronické

# Přehled spirochét

Čeď (Familia):

## *Spirochaetaceae*

Rod (Genus):

- *Borrelia*
- *Leptospira*
- *Treponema*

# Etiologie LB

## ***B. burgdorferi sensu lato***

- ***B. afzelii*** (častěji kožní manifestace)
- ***B. garinii*** a ***B. bavariensis***  
(častěji neurologické projevy)
- ***B. burgdorferi sensu stricto***  
(kožní, kloubní a nervové projevy)
- ***B. spielmanii*** (kožní a kloubní projevy)

Od pacientů izolovány i jiné druhy borrelií:  
v Evropě ***B. lusitaniae***, ***B. bissetii*** a  
***B. valaisiana***



# Historie lymeské borreliózy

- **1883 Buchwald** – acrodermatitis chronica atrophicans
- **1909 Artvid Afzelius** – erythema migrans
- **1922 Garin a Bujadoux** „paralyse par les tiques“
- **1941 Bannwarth** – podrobný popis meningopolyradikuloneuritidy
- **1943 Bäferstedt** – lymphadenosis benigna cutis

# Historie lymeské borreliózy

- 1947 Lehnhof – průkaz spirochéty z kožní biopsie u erythema migrans
- 1951 Hellström – úspěch léčby PNC
- 1975 Steere – endemické arthritidy v oblasti městečka Old Lyme (Connecticut, USA) – upozornily matky nemocných dětí
- 1982 Burgdorfer – izoloval spirochétu ze střeva klíštěte *Ixodes dammini*
- 1984 *Borrelia burgdorferi* označena za původce lymeské borreliózy

# Epidemiologie LB I.

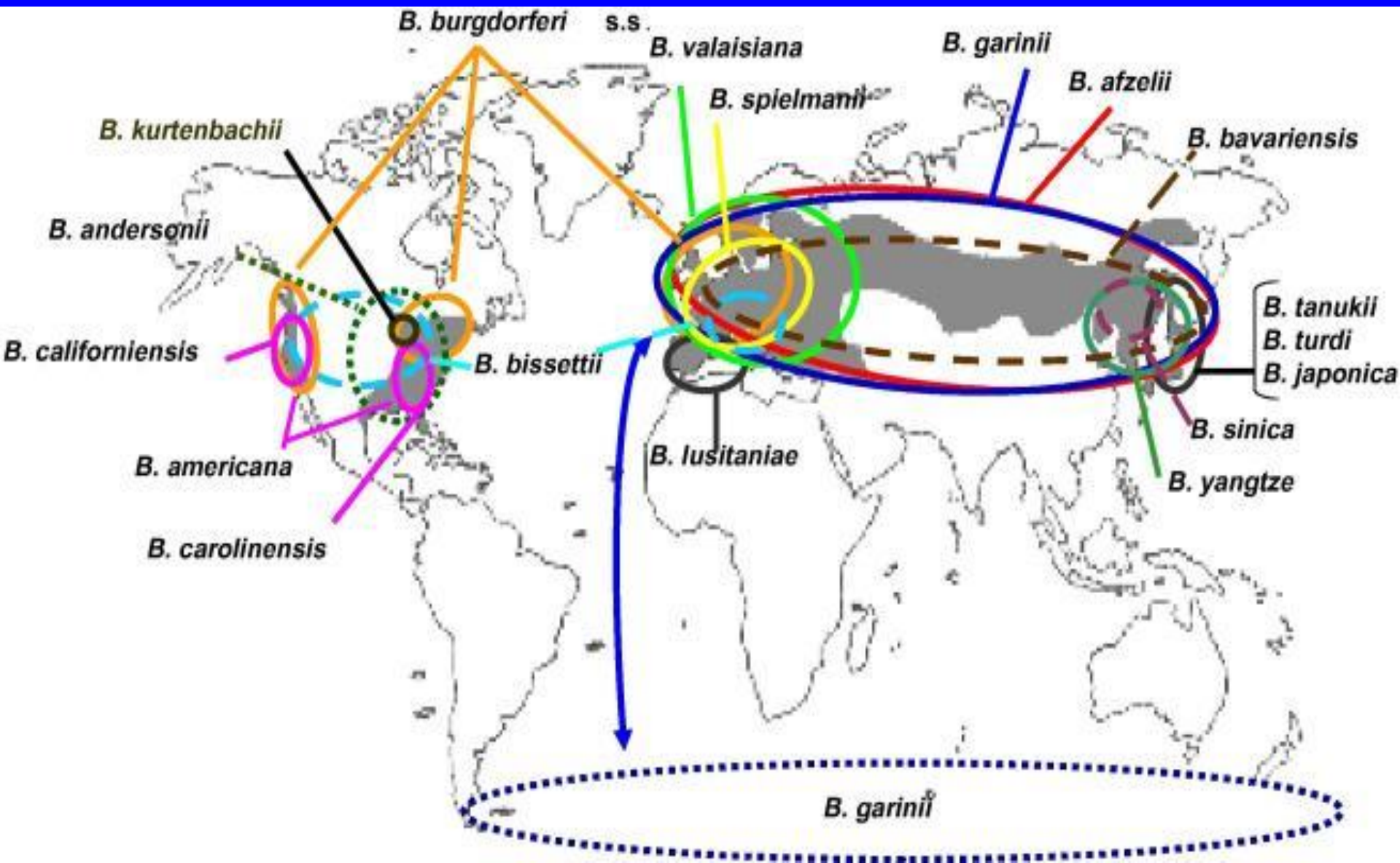
- Rezervoár borrelií – středně velcí a malí savci, plazi a ptáci
- Hlavní cesta přenosu prostřednictvím vektoru – klíštěte. V Evropě *Ixodes ricinus*, v Americe *I. scapularis* (dříve *I. dammini*) a *I. pacificus*.
- Přenos nákazy jiným krev sajícím hmyzem nebyl dosud prokázán. Přestože byly borrelie prokázány i v jiných krev sajících biologických organismech (např. v komárech), zřejmě se v přenosu infekce neuplatňují).
- Riziko přenosu roste s délkou sání klíštěte. Pokud je klíště odstraněno během prvních 24 hod je riziko přenosu nákazy minimální (od 1,4 do 4 %)

# Epidemiologie LB II.

- **Geografický výskyt LB:**  
euroasijský region, Japonsko a Severní Amerika
- **V Evropě je výskyt největší v centrální části kontinentu a nejmenší na jihu**
- **V ČR hlášený výskyt LB dlouhodobě osciluje kolem 4000 případů ročně**
- **Riziko infekce klesá se stoupající nadmořskou výškou, nad 800 m je mizivé**

# Výskyt *Borrelia burgdorferi* ve světě

(*Infect Genet Evol.* 2011;11(7):1545-63)



# Epidemiologie LB III.

- Možný přenos LB při manipulaci s klíšťaty – např. při jejich nešetrném odstraňování (hrozí zanesení jejich trusu do rány), nebo přenos při drcení klíšťat mezi prsty.
- Po přisátí infikovaného klíštěte dochází k sérokonverzi u 5-10 % osob. Ne u všech se objeví některá z klinických forem LB.
- Pozitivní protilátky proti LB u osob v ČR nalézány asi v 10 %.  
U lesních dělníků až ve 20 a více %.
- Přenos z matky na plod.
- Přenos transfuzí (ve stadiu časně borreliózy při borreliémii). Přisáté klíště v posledních 4 týdnech – dárcovství krve neprovádět!

# Epidemiologie LB IV.

- Krev na člověku sají samičky klíštěte. Jejich tělo je větší (3-4 mm). Jsou slepé a svou oběť nalézají pomocí tzv. Hellerova orgánu na předních nohách. Ten je citlivý na vydechovaný  $\text{CO}_2$ , a tak spolehlivě detekuje hostitele. Hladová samička nařízne kůži, vsune do ní hypostom (sací ústrojí) s ostrými háčky, čímž je zabráněno zpětnému vytažení z kůže. Ve slinách klíštěte jsou látky brzdící zánětlivou reakci - proto svědění po přisátí je až po řadě hodin.
- Samci měří 2,5 mm, živí se především rostlinnou mizou a na tělo hostitele se přichycují proto, aby na něm vyhledali samičku.





Larva  
cca 0,5 mm



Nymfa  
cca. 1,5 mm



Sameček  
2,5 - 3,5 mm



Hladová 3,5 - 4,5 mm

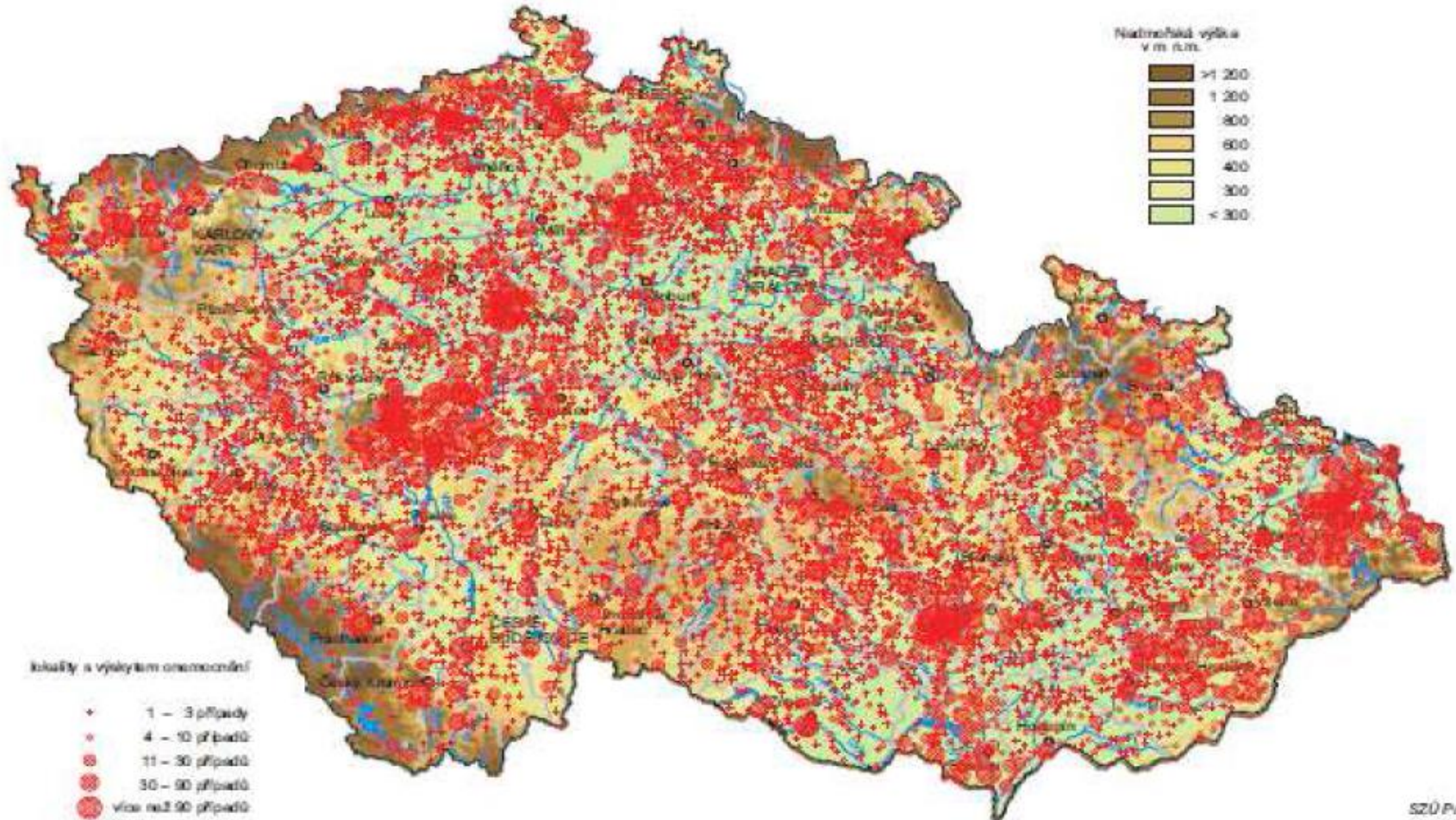
Samička



Plně nasátá cca 10 mm



NEMOCNOST LYMESKOU BORELIÓZOU – VŠECHNY FORMY – U OBYVATEL ČR  
V LÉTECH 1993–2013



# LB + koinfekce

- **Byl zaznamenán současný přenos dalších chorob infikovaným klíštětem (především lidská granulocytární ehrichióza a některé rickettsiózy)**

(Varde S et al. 1998, Depietropaolo DL et al. 2005)

# Infections with possible transmission by the ticks in Europe

Etiological agent	Disease
<b>TBE virus</b>	Tick-borne encephalitis
<i>B. burgdorferi sensu lato</i>	Lyme disease
<i>Rickettsia conori</i>	Marseilles fever
<i>Coxiella burneti</i>	Q fever
<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA (tick-borne lymphadenopathy)
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Human granulocytic anaplasmosis (HGA, ehrlichiosis)
<i>Bartonella henselae</i>	Bartonellosis (cat scratch disease)
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
<i>Babesia microti</i>	Babesiosis
<i>Crimean-Congo hemorrhagic fever virus</i>	Crimean-Congo hemorrhagic fever (cases in the last 10 years: Albania, Kosovo, Turkey, Greece, Ukraine, SW Russia, Bulgaria)
<i>Borrelia miyamotoi</i>	= v posledních letech nabývá na významu borrelie ze skupiny návratných horeček, která způsobuje chřipkové onemocnění ale i meningoencefalitidy

# TIBOLA

Rickettsiáza poprvé popsaná v r. 1996

Výskyt: západní Evropa a střední Asie

Tick-BORne LymfAdenopathy

Původce *Rickettsia slovaca*, objevuje se často u dětí, typické je značně nasáté klíště *Dermacentor marginatus* v okcipitální krajině, zvětšené a bolestivé uzliny v místě přisátí klíštěte, bývá herpes-like eschar 0,5-3 cm v průměru a v okolí erytém

Po zhojení erupce zůstává alopecie. ID 1-30 (průměr 8) dní.

Popsán výskyt v oblasti 120 km široké a 200 km dlouhé kolem Dunaje

Globální oteplování – možnost šíření infekce severněji



**Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). A 67-year old woman with an inoculation eschar with central necrosis, edematous margins and erythematous halo at the former site of the tick bite (*Dermacentor marginatus*). BMC Infectious Diseases 2011;vol.11,art.no.167**



# Tři stádia LB

<b>Stádium</b>	<b>Inkubační doba</b>	<b>Klinické projevy</b>
<b>1. Časně lokalizované</b>	<b>3-30 dní (max. do 90 dnů)</b>	<b>Kožní (EM), případně i cefalgie, lamfafenopatie, chřipkové příznaky</b>
<b>2. Časně diseminované</b>	<b>Týdny až měsíce</b>	<b>Neurologické, kardiologické, kožní, muskuloskeletární (malé klouby)</b>
<b>3. Pozdní (perzistentní)</b>	<b>Měsíce až roky</b>	<b>Neurologické, kožní, kloubní (velké klouby)</b>

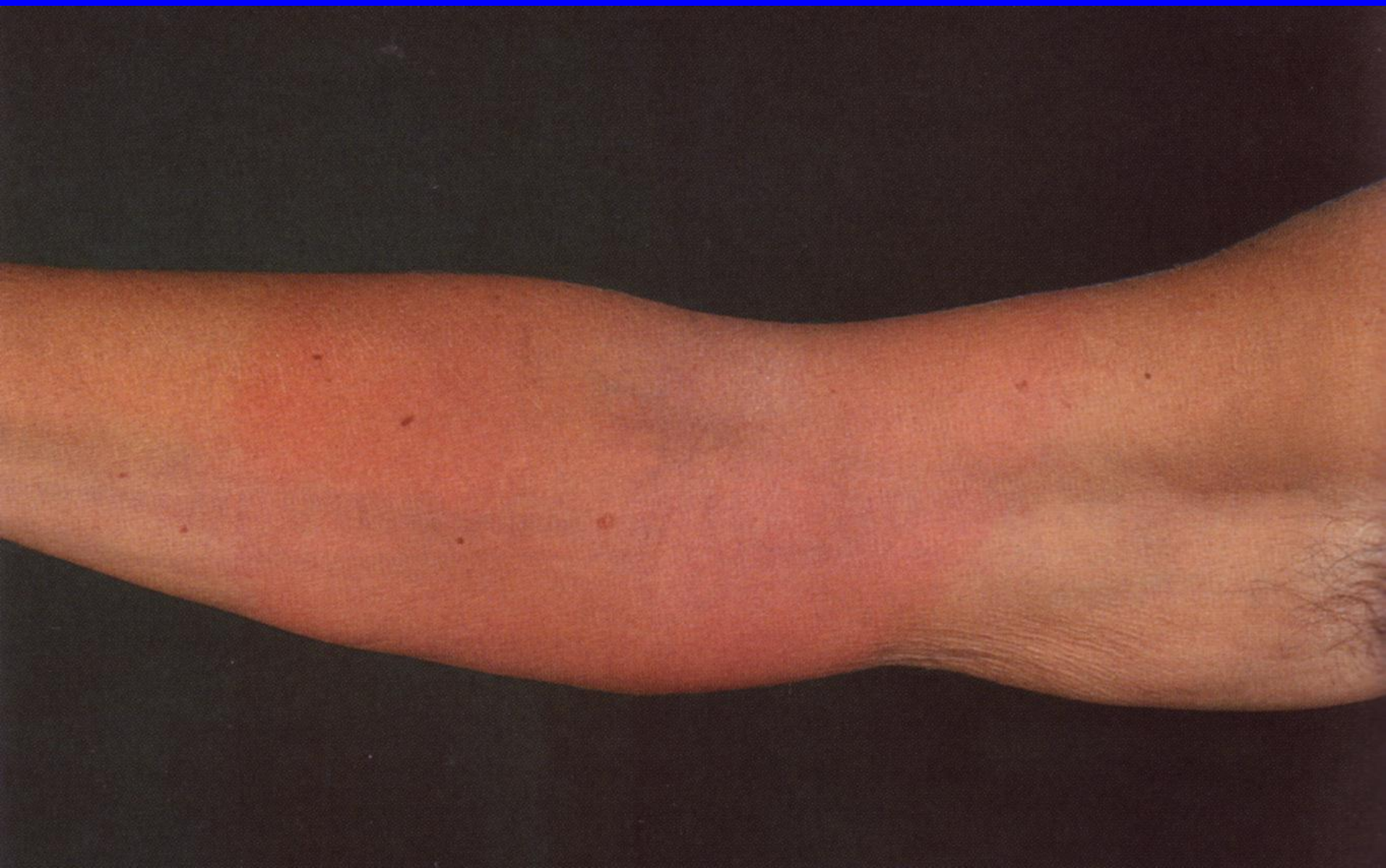
# **Dermatoborrelióza (kožní postižení)**

- **V časném lokalizovaném stádiu:  
erythema migrans (EM)**
- **V časném diseminovaném stádiu:  
erythema migrans multiplex (EMM)  
a  
borreliový lymfocytom (BL)**
- **V pozdním stádiu:  
acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)**

# Kožní manifestace LB I.

- **Erythema migrans (EM) – dříve erythema chronicum migrans - skvrna oválného či kruhovitého tvaru, i několik desítek cm v průměru (nejméně 5 cm v průměru dle definice americké CDC), objevuje se za 3-30 dní (maximálně do 90 dnů) po přisátí klíštěte. Nebolestivé, ostře ohraničené, postupně od centra bledne. Objeví se u 30-80 % infikovaných.**
- **Naproti tomu reakce kůže na přisátí klíštěte je malé homogenní zarudnutí, přítomné max. do 3 dnů po sání.**







# Kožní manifestace LB II.

- **Erythema migrans multiplex (EMM) – ve 2. stadiu se mohou objevit leze podobné EM, které migrují, jsou vícečetné a většinou drobnější než EM.**
- **Lymfadenosis benigna cutis (borreliový lymfocytom, BL) – červené, nebo červenofialové nebolestivé zduření na ušním lalůčku a boltci, prsní bradavce, skrotu, na nose, nebo axile.**







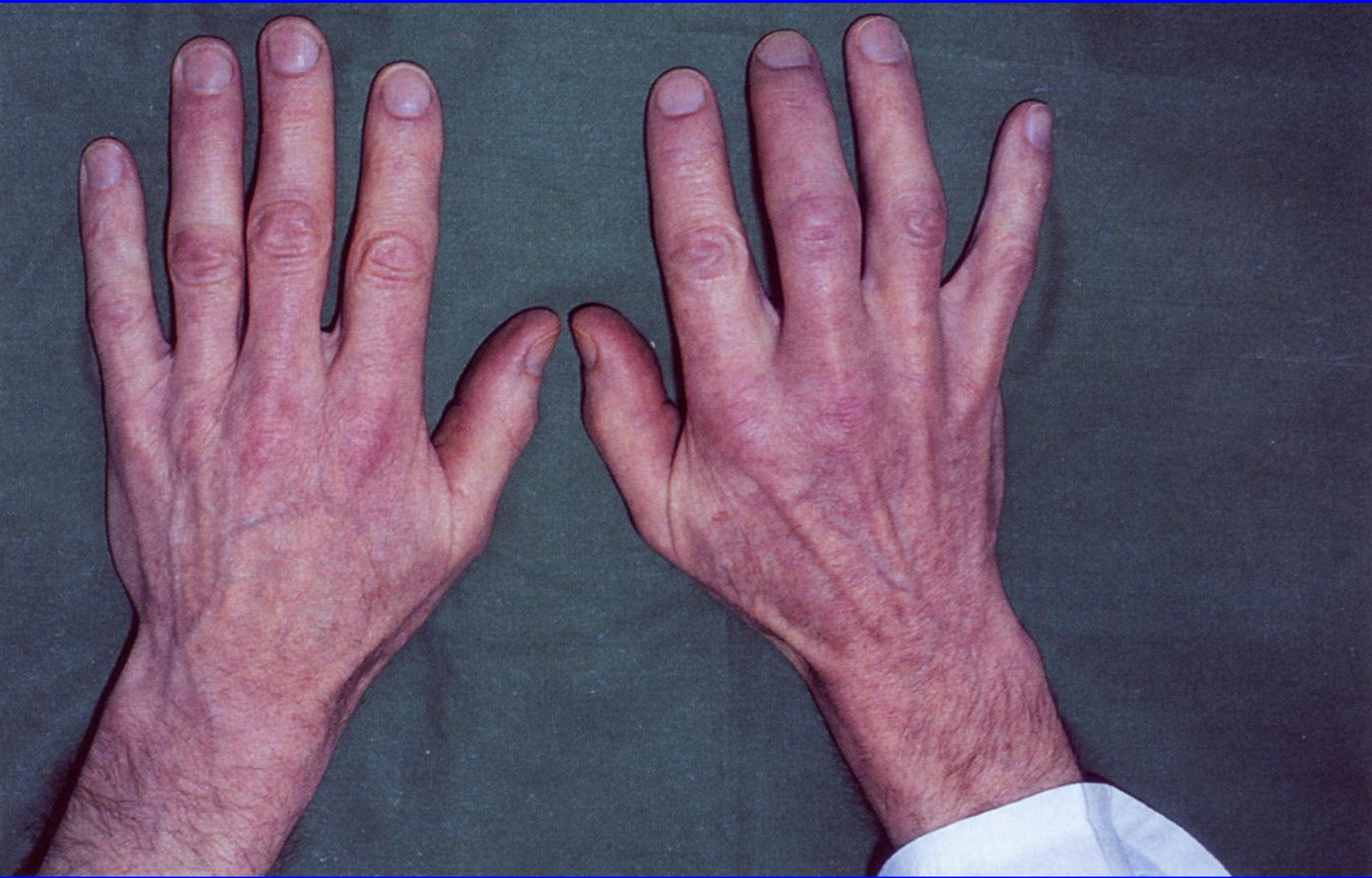
# Kožní manifestace LB III.

- **Acrodermatitis chronica atrophicans –**  
ve 3. stadiu LB může být postižena kůže končetin, kdy v první fázi (*stadium erytematózní*) je kůže mírně zarudlá, napnutá, mohou se tvořit fibrotické uzly nad kostními prominencemi.  
V další fázi (*stadium atrofické*) ubývá elastických vláken, kůže se stává tenčí a zranitelnější, zarudnutí bledne, barva kůže se mění v naředlou nebo namodralou, mohou se objevit i hyperpigmentace. Kůže připomíná „pomačkaný cigaretový papír“.
- ACA je častější ve vyšším věku a u žen. Kultivačně či pomocí PCR prokázána jako původce *B. afzelii*.











# Neuroborrelióza

- Časná neuroborrelióza (ve 2. stádiu)

***Postižení periferního NS*** – nejčastěji se manifestuje jako meningoradikuloneuritida (Garin-Bujadoux-Bannwarthův syndrom) = asymetrické postižení provázené kořenovými bolestmi, parézami a parestéziemi. Periferní neuritidy jsou nejčastěji v kraniální lokalizaci (léze lícního nervu, n. abducens, případně i jinde). Mohou být i plexitidy.

***CNS manifestace*** – serózní meningitida, vzácně spojená s lehce probíhající difúzní encefalitidou.

- Pozdní neuroborrelióza (ve 3. stádiu)

***Periferní formy*** – chronické radikulopatie, mononeuropatie a polyneuropatie

***Centrální manifestace*** – chronická encefalitida s disperzními projevy, projevy kognitivního, sensorického, motorického či jiného deficitu.

# Atypická neurologická forma LB

Atypický průběh LB může imitovat řadu neurologických a psychiatrických onemocnění: amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, záchvatovitá onemocnění, schizofrenní psychózy, fibromyalgie **nebo** pseudotumor cerebri.

# Lymeská karditida

Postižení srdce patří k méně častým postižením. Dochází k němu ve stadiu časně diseminace. Léčbu má provádět kardiolog!!

- *Poruchy srdečního rytmu, AV blok 1. až 3. st.*
- *Myokarditida*
- *Perikarditida*

# Muskuloskeletální forma LB

- **Ve 2. stádiu dochází k artritidám drobných kloubů, tendovaginitidám, myositidě nebo burzitidě**
- **Ve 3. stádiu pozdní perzistence dochází k postižení velkých kloubů (kolenní, loketní, ramenní) – lymeská artritida (LA). Obvykle jde o oligoartritidu se zánětem synoviální výstelky, často je kloubní výpotek.**



# Oční forma LB

- V časně fázi **obvykle konjunktivitida**
- V pozdějších stádiích – i **uveitida, keratitida a episkleritida,** **raretně orbitální myozitida. Diplopie může být příznakem léze okohybných nervů při neuroborrelióze.**

# LB v dětském věku

- Probíhá většinou příznivě
- Přejít do chronicity je výjimečný
- Typická je paréza n. facialis a Bannwarthův syndrom
- EM bývá pozorováno méně často než v dospělosti

# Diagnostika LB I.

- **Přímá diagnostika:**

**průkaz borrelií nebo jejich komponent *metodami mikroskopickými, histologickými, kultivačními nebo PCR.*** Vhodný materiál pro přímou diagnostiku: synoviální tekutina, biopsie tkání, likvor.

- **Nepřímá diagnostika:**

**průkaz specifických protilátek, některé testy buněčné imunity, mediátory imunitní reakce.**

Protilátky IgM se tvoří v nejvyšší míře 3.-6. týden od přisátí klíštěte, poté jejich hladina v krvi většinou klesá. IgG protilátky dosahují nejvyšších hladin v 6.-10. týdnu od přenosu infekce, potom jejich koncentrace zvolna klesá.



# Diagnostika LB II.

- U EM, méně často u bor. lymfocytomu nemusí být protilátky prokazatelné. ATB léčba může další syntézu utlumit. Asi 50 % pacientů s EM nemá prokazatelné protilátky
- Pacienti s neuroborreliózou mají většinou sérové specifické protilátky prokazatelné.

Hlavní diagnostickou oporou je průkaz lokální (intrathekální) syntézy specifických protilátek v likvoru – jak ve třídě IgG (častěji), tak IgM.

Protilátkový index (AI, antibody index) je výpočet zohledňující hladinu specifických protilátek v likvoru vůči séru při současném stanovení imunoglobulinů a albuminu v obou tekutinách.

# Diagnostika LB III.

- Základem sérologické diagnostiky je ELISA a Western blot (WB) - *prokazuje protilátky proti jednotlivým antigenním komponentám borrelií, WB má vyšší specifitu než ELISA*
- Tvorba IgM protilátek začíná obvykle ve 3.-4. týdnu po primoinfekci – v době EM nemusí být IgM vytvořeny!!
- IgM někdy perzistují dlouhou dobu a jejich detekce nemusí znamenat aktivitu procesu.
- Třeba vždy laboratorní nálezy korelovat s klinickým obrazem!!!
- Při jasném klinickém obrazu mohou být protilátky negativní.

# Sérologická diagnostika LB

Dvoustupňové testování:

**Orientační vyšetření s rozlišením protilátek třídy IgM a IgG se provádí ELISA testy.**

**Při pozitivitě nebo hraničním výsledku v ELISA testu třeba provést confirmaci metodou Western blotting (WB) opět s rozlišením IgM a IgG.**

**Pouze test, který je takto confirmován, lze považovat za pozitivní.**

# Interpretace sérologických testů

- Přestože během imunitní odpovědi jsou nejprve syntetizovány IgM a posléze IgG protilátky, nelze z této dynamiky dělat diagnostické klinické závěry.
- IgM odpověď je pouze přechodná a až u 50 % postižených může chybět úplně. Díky relativně vysoké prevalenci specifických protilátek v populaci ČR lze v případě jejich positivity diagnózu onemocnění LB zodpovědně zvažovat pouze v případě, že jsou i relevantní klinické příznaky.
- Existují séronegovní případy LB.
- Naopak protilátky mohou být prokazatelné různě dlouhou dobu po infekci – ve třídě IgG, ojediněle i IgM a z jejich perzistence nelze usuzovat na aktivitu resp. intenzitu infekce - jsou známkou proběhlé imunitní reakce.

# Další metody v diagnostice LB

- Elektronmikroskopický průkaz - pouze výzkumně - za určitých okolností mohou borrelie přežívat intracelulárně nebo jako L-formy či cystické formy.
- Chemokin CXCL13 je B lymfocyty atrahující protein. Nejvyšší koncentrace v likvoru v časně fázi infekce, často před počátkem syntézy specifických protilátek. Jeho hladiny v likvoru klesají poměrně rychle s průběhem onemocnění.  
*Test může být přínosný:*
  - u časně NB
  - u séronegativních pacientů
  - pro kontrolu účinnosti léčby

# Léčba LB I.

- Indikovaná pouze při jasné klinické symptomatologii podpořené lab. nálezy
- Kausální léčba = ATB
- Symptomatická léčba = analgetika, antiedematózní léčba, vitaminy, anxiolytika, antidepresiva

# Léčba LB II.

- ATB léčba by měla být zahájena při všech klin. manifestacích LB.

- **S výjimkou aminoglykosidů jsou na borrelie v podstatě účinná všechna ATB.**

- Délka podávání:

**Dolní hranice 10-14 dnů pro léčbu časných lokalizovaných forem (EM, BL).**

**Pro ostatní formy obvykle 14-21 dnů.**

**U chronických forem a kloubní formy 21-28 dnů.**

- *V žádném případě není indikováno zahájení ATB terapie pouze na základě pozitivního sérolog. nálezu bez klinických známek onemocnění!!!*

# Přehled antibiotik doporučených k léčbě lymeské borreliózy (LB) (Doporučený postup diagnostiky a léčby LB SIL ČLS JEP z r. 2018)

Antibiotikum	Diagnóza	Délka léčby (dny)	Dávkování - dospělí	Dávkování - děti
<b>Perorální aplikace</b>				
<b>Doxycyklin<sup>1</sup></b>	Kožní LB,NB,LA,LK	10-14	2x 100 mg nebo 1x 200 mg/d	4 mg/kg/d <sup>1)</sup>
<b>Amoxicilin<sup>2</sup></b>	Kožní, LA, LK	10-14	3x 500-1000 mg/d	50 mg/kg/d
<b>Fenoxymethylpenicilin<sup>2</sup></b>	EM, EMM, BL	10-14	3x 1-1,5 mil. IU/d	80-100 tis. IU/kg/d
<b>Cefuroxim-axetil</b>	EM,EMM,BL,LA,LK	10-14	2x 500 mg/d	30 mg/kg/d
<b>Azitromycin<sup>3</sup></b>	EM, EMM, BL	5	1. den: 2x 500 mg 2.-5. den: 1x 500 mg	1. den: 20 mg/kg 2.-5.den: 10 mg/kg
<b>Klaritromycin<sup>3</sup></b>	EM, EMM, BL	10-14	2x 500 mg/d	15 mg/kg/d
<b>Intravenózní aplikace</b>				
<b>Ceftriaxon</b>	NB, LA, ACA, LK	14-28	1x 2 g/d	50-75 mg/kg/d
<b>Cefotaxim</b>	NB, LA, ACA, LK	14-28	3x 1 g/d	150-200 mg/kg/d
<b>Benzylopenicilin (penicilin G)</b>	NB	14-28	4-5 mil. IU à 4-6 hod.	200-400 tis. IU/kg/d

LB = lymeská borrelióza, EM = erythema migrans, EMM = erythema migrans multiplex,  
BL = borreliový lymfocytom, LA = lymeská artritida, LK = lymeská karditida, NB = neuroborrelióza

<sup>1</sup> doxycyklin není doporučen u dětí do 8 let věku, u dětí mladších jen výjimečně, kde není jiná bezpečná volba; není vhodný u těhotných

<sup>2</sup> penicilin i amoxicilin přecházejí do mateřského mléka, nejsou vhodné v době kojení

<sup>3</sup> azitromycin a klaritromycin - riziko prodloužení QT intervalu a následný rozvoj ventrikulární arytmie a ventrikulární tachykardie typu torsade de pointes; azitromycin není vhodný u těhotných



# Léčba LB III.

- U pac. s lymeskou karditidou cefalospirin III. gen. 14-28 dnů.
- U postižení n. optici – léčba 14-21 dnů.
- U dětí do 8 let věku není doporučen doxycyklin, lékem volby peniciliny a cefalosporiny. Při alergii na peniciliny léčíme makrolidy nebo cefalosporiny II. a III. gen.
- Z makrolidových ATB především azitromycin nebo klaritromycin.
- V léčbě pac. s neuroborreliózou při alergii na peniciliny a cefalosporiny lze použít i fluorchinolony.
- V graviditě je KI doxycyklin, azitromycin doporučen jen při nemožnosti využít jiný léčebný režim, vhodná jsou betalaktamová ATB. Při časně lokalizované a diseminované kožní formě podání per os, u nervové či kloubní formy i.v.

# Preventivní podání ATB po přisátí klíštěte

**Statisticky prokázána účinnost jednorázového podání 200 mg doxycyklinu do 72 hod po přisátí klíštěte. Vzhledem k nízkému riziku přenosu rutinní používání se nedoporučuje**

NEJM 2001;345:79-84

## ***Výjimky:***

- **Klíště sálo prokazatelně > 36 hodin**
- **Promořenost klíšťat borreliemi v dané lokalitě > 20%**
- **Podání doxycyklinu není KI (děti do 8 let, gravidita, alergie)**

Med. Pro Praxi 2007;5:200-2003

# Postborrelióзовý syndrom

- Po léčbě LB je popisován výskyt různých subjektivních obtíží: únava, bolesti hlavy, poruchy spánku, kognitivní deficit, parestázie, myalgie a další.
- Pokud obtíže přetrvávají déle než 6 měsíců, označujeme jako Post-Lyme Disease Syndrome, PLDS nebo Post-Lyme Disease Treatment Syndrome, (PLDTS).
- **Není k dispozici žádný laboratorní test k jednoznačné diagnostice.**
- **Ani standardní, ani dlouhodobá ATB léčba nepřináší pozitivní efekt jiný než placebový.**
- **Doporučeno provést všechna nezbytná vyšetření a tlumit obtíže symptomaticky.**

# Vakcíny proti LB

- LYMERix™ (rOspA, při výrobě použity americké kmeny *B. burgdorferi* s.s.), poskytuje jen krátkodobou imunitu, v humánní med. se již nepoužívá, pouze ve veterinární med.
- Vyvíjí se evropská varianta vakcíny (firma Pfizer) – ochrana proti *B. afzelii*, *B. garinii* a *B. burgdorferi* s.s. Protilátky by měly působit již v místě vstupu infekce.

Vakcína by měla obsahovat rekombinantní OspA antigeny ze 4 borrelií (3 major species + *B. bavariensis*). Očkovací schéma probíhající klin. studie: 0, 28 dní, 6 měsíců (9-12 m) buď 30 µg nebo 60 µg a booster 4. dávka za 6 až 12 měsíců.

# Tularémie - historie

- 1910 etiologické agens poprvé identifikoval Mc Coy jako původce onemocnění sýslů v okolí městečka Tulare v Kalifornii
- 1911 Mc Coy a Chapin mikroba izolovali a nazvali *Bacterium tulareense*
- 1914 Whery a Lamb izolovali tohoto mikroba u zajíců a upozornili na možnost jeho přenosu na člověka
- 1921 izoloval E. Francis v USA ve státě Utah stejného mikroba z krve a hnisu zvětšených lymfatických uzlin osob, trpících chorobou deer-fly-fever a pojmenoval nemoc tularémie. Na jeho počest je původce nazván *Francisella tularensis*.

# Tularémie – historie v ČR

- 1936 první epidemie v okolí Břeclavi a Valtic, popsaná J. Drbohlavem v r. 1937. Onemocnělo v podzimních a zimních měsících 290 osob většinou ulceroglandulárními a glandulárními formami po manipulaci s tularamickými zajíci.
- Po roce 1948 se o výskytu tularémie u nás nesmělo publikovat - byl by ohrožen lukrativní export zajíců do západních zemí.
- 1954 mohl uveřejnit A. Kazmar zprávu o epidemii tularémie, které v sezóně 1952-53 postihla v západních Čechách zemědělce, manipulující se suchým krmivem a stelivem. Poprvé převládaly primární plicní formy nad zevními formami.

# Tularémie – historie v ČR

- 1959-60 epidemický výskyt 125 onemocnění s převahou plicních forem u pracovníků stejných profesí na jižní Moravě
- 1961-62 dosud největší epidemie s epicentrem v okresech Znojmo a Třebíč. 736 případů, opět výrazná převaha plicních forem.
- Od podzimu 1964 do jara 1969 na jižní Moravě 3 epidemie, při kterých poprvé u nás zachycen a podrobně prozkoumán výskyt profesionální tularémie ve studených provozech 4 cukrovarů. Přenos byl infikovaným aerosolem, který vznikl při „elfování“ – tj. praní a řezání kontaminované cukrové řepy.

# Tularémie – historie v ČR

- V listopadu 1978 kuriózní lokální epidemie alimentární cestou akvírované tularémie v DD (domov důchodců) ve Velkém Újezdě (okres Třebíč). Postihla 131 obyvatel a zaměstnanců DD, médiem přenosu byl mošt vyrobený pouhým vylisováním spadanych jablek, kontaminovaných tularemickými drobnými myšovitými hlodavci. Převládaly oroglandulární a abdominální formy onemocnění a jejich kombinace.



# Tularemia

- Je známo více než 100 druhů obratlovců z řad savců, ptáků, obojživelníků i ryb a přibližně stejný počet druhů bezobratlých, u kterých cirkuluje *F. tularensis* buď přímým kontaktem nebo prostřednictvím vektorů – nejčastěji klíšťat, ale i komáry rodu *Aedes* a *Culex*, ovády a bodavými mouchami.
- Infekce proniká do organismu kožní oděrkou, neporušenou kůží, spojivkou, sliznicí dýchacího i zažívacího traktu a to buď přímým kontaktem se sekrety či tělními tekutinami na tularémii uhynulých nebo nemocných zvířat, nebo pomocí vektorů (klíšťata, voda, prach, aerosol, sekundárně kontaminovanými předměty, či potravinami, nápoji apod.).

# Tularémie – epidemiologie

- **Na člověka se nákaza nejčastěji přenáší při manipulaci s tularemickými zvířaty (nejčastěji zajíci) drobnou oděrkou nebo i neporušenou kůží, sliznicí GIT po požití nedostatečně tepelně zpracovaného pokrmu z tularemického zvířete, **nebo** pitím kontaminovaného nápoje, **včetně mléka. Infekce může proniknout i dýchacím traktem** při vdechnutí infikovaného prachu nebo aerosolu, **který vzniká při zpracování hospodářských produktů.****
- **Epidemie obvykle v pozdních podzimních a zimních měsících po dlouhém teplejším „babím“ létě.**
- **Transmisivně klíšťaty přenášená onemocnění – v pozdních jarních a letních měsících.**





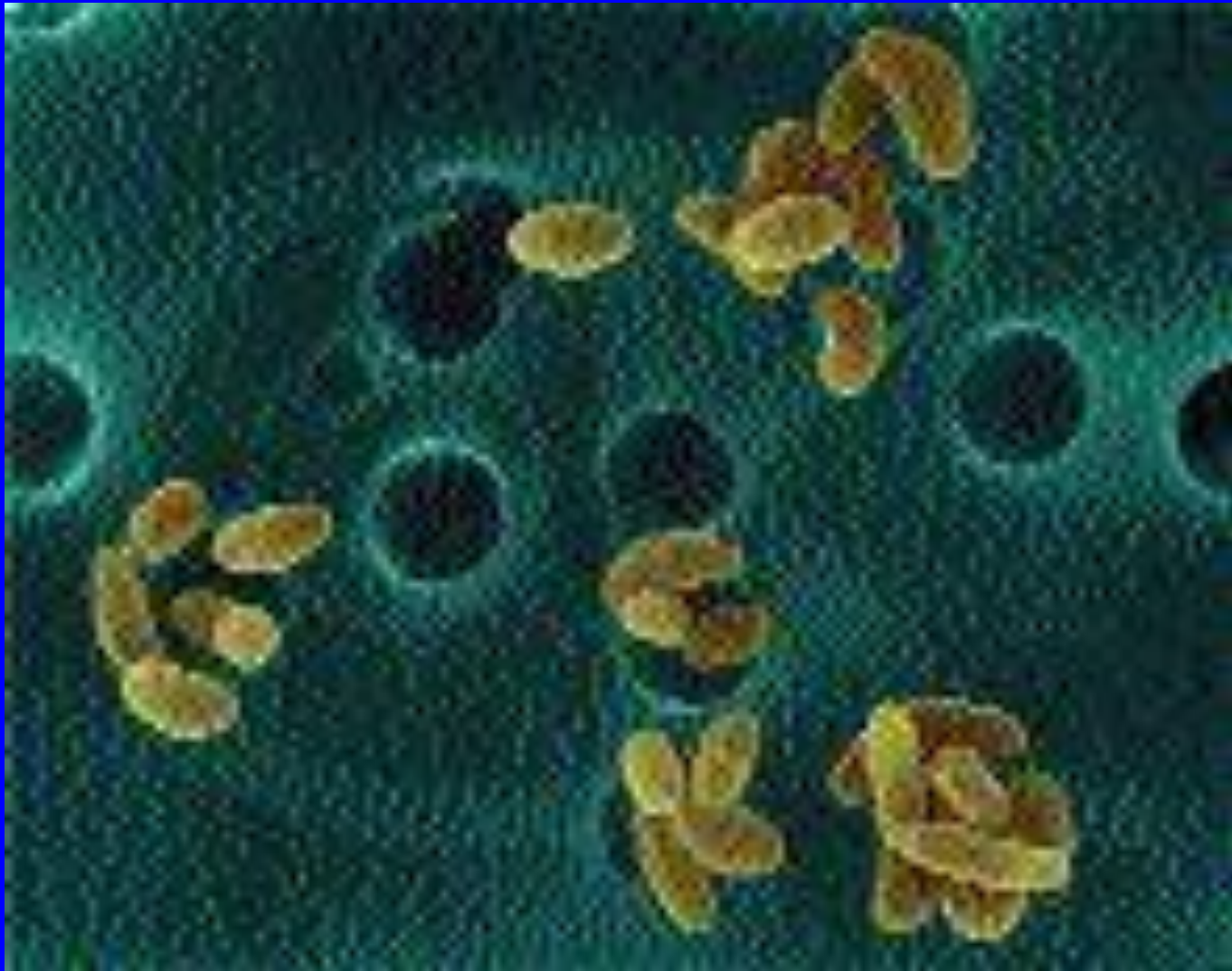


# *Francisella tularensis*

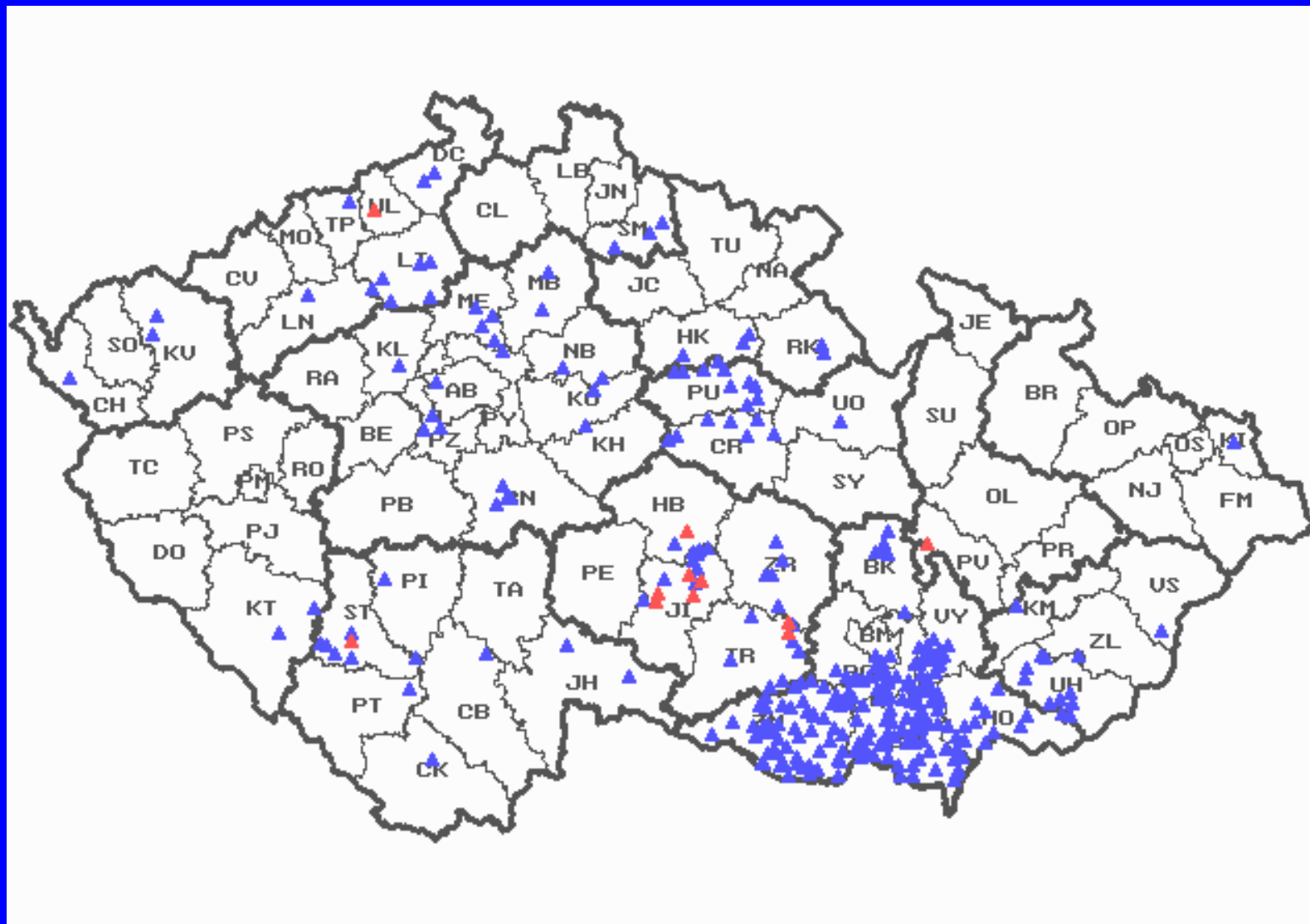
- Gramnegativní kokobacil 0,1-0,5  $\mu\text{m}$ , nejlépe roste na Mc Coyově půdě a Francisově agaru. Nejvnímavější laboratorní zvířata – myš, křeček a morče.
- Čtyři varianty či podtypy:
  1. *F. tularensis* ssp. *tularensis* – rozšířená hlavně v USA, Kanadě a Mexiku
  2. *F. tularensis* ssp. *palearctica* – rozšířená v Evropě, na Sibiři a Blízkém východě
  3. *F. tularensis* ssp. *mediasiatica* – rozšířená ve středoasijských republikách bývalého SSSR
  4. *F. tularensis* ssp. *japonica* – podobná evropské variantě, vyskytuje se v Japonsku.



***F.tularensis* is G- cocobacillus,  
Francis agar is used for cultivation**

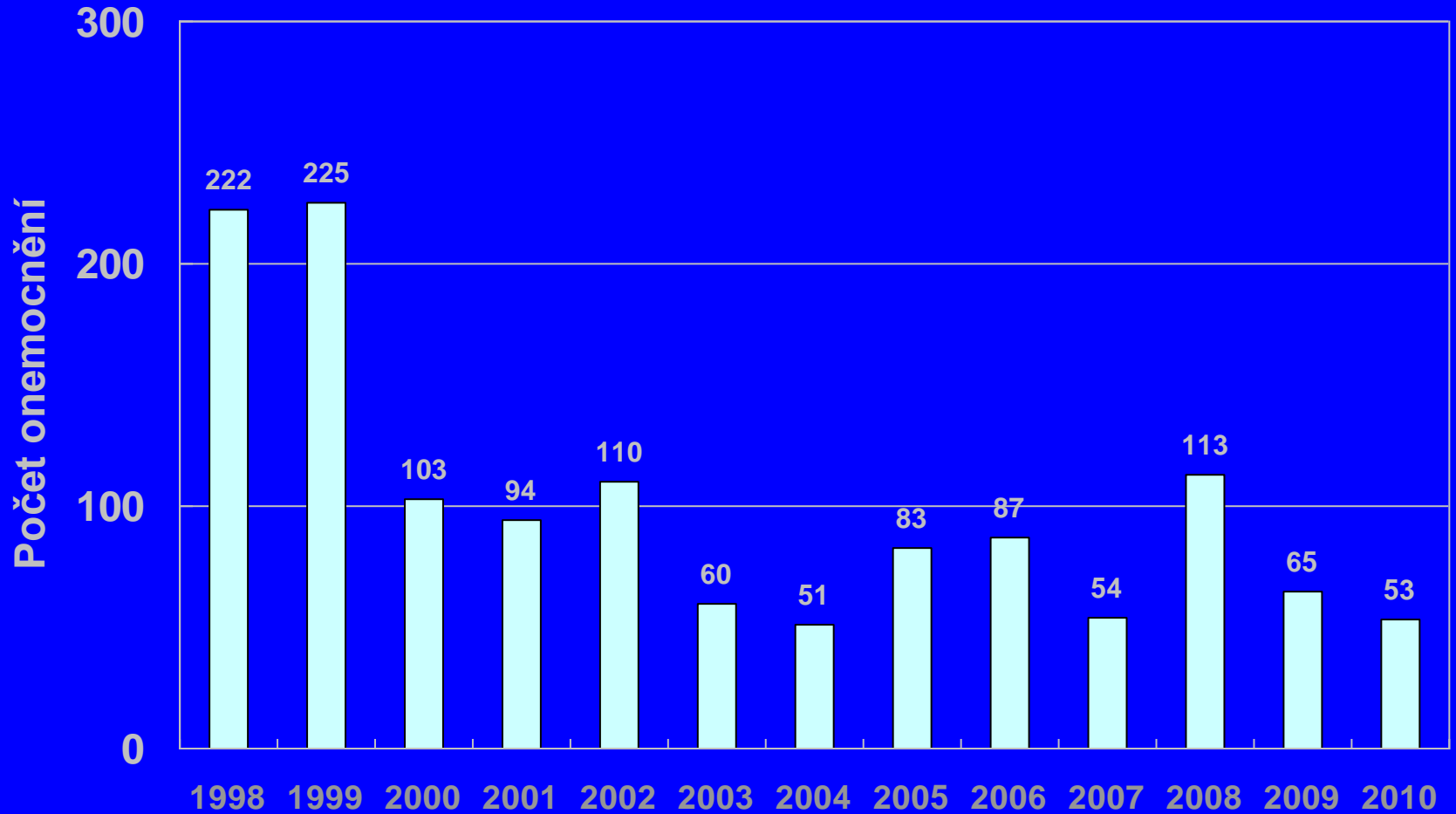


# Ohniska tularémie zvířat – rok 2009



**Nově vzniklá ohniska - červeně**

# A21 Tularémie





# Klinické formy tularémie

- *Formy zevní*
  - ulceroglandulární
  - glandulární
  - oroglandulární
  - okuloglandulární
- *Formy vnitřní*
  - plicní
  - abdominální
- *Forma primárně lymfohematogenně generalizovaná*
- *Smíšené, **event.** kombinované formy*



**Fig. 165 Tularaemia.** Irregular ulcer at the site of the initial lesion. In the common ulceroglandular form of tularaemia, caused by *Francisella tularensis*, there is an infected nodule at the site of inoculation which later ulcerates, with local lymph node enlargement. Courtesy of Dr T. F. Sellers, Jr.

# Clinical Syndromes of Tularemia



Patient with ulceroglandular tularemia



Cervical lymphadenitis in patient with pharyngeal tularemia



Chest radiograph of patient with pulmonary tularemia (Radiograph shows bilateral pneumonitis and left pleural effusion)

# Diagnostika tularémie

- **Opírá se o komplexní zhodnocení epidemiologické anamnézy, klinického obrazu a výsledků sérologického vyšetření (aglutinace, KFR)**
- **Specifické protilátky se objeví koncem 2., nejčastěji až ve 3. týdnu onemocnění!!!**

# Terapie tularémie

- **ATB – nejčastěji doxycyclin + gentamicin**
- **Další ATB – spiramycin, v poslední době fluorované chinolony a rifampicin**
- **Doba podávání ATB – 10 až 14 dní**
- **Důležitou podmínkou úspěšnosti ATB léčby je její včasné zahájení**
- **Kolikvující lymfatické uzliny třeba včas chirurgicky ošetřit – t.j. extirpace, event. incidovat a drénovat. Pouhé vypunktování hnisu k sanaci nestačí (nebezpečí tvorby píštělí)!!**



## ***Ulceroglandulární forma tularémie***

***St.p. extirpaci zvětšených uzlin (nebyla regrese při léčbě)***





# Toxoplasmóza (morbus Janků)

- Původce *Toxoplasma gondii* – intracelulární parazit
- Inkubační doba 5-20 dnů
- Etiopatogeneze. Definitivním hostitelem je v přírodě kočka a některé kočkovité šelmy. Kočky se nakazí pozřením infikovaného masa nebo oocyst z výkalů jiné infikované kočky. U kočky probíhá pohlavní stadium vývoje parazita. Lidé jsou vedlejším, přechodným mezihostitelem. Exkrementy infikovaných koček obsahují oocysty, které přežívají v půdě déle než rok. Vylučování oocyst trusem kočky trvá 2-3 týdny jen při jejím prvním nakažení. Při novém nakažení již oocysty nevylučuje.

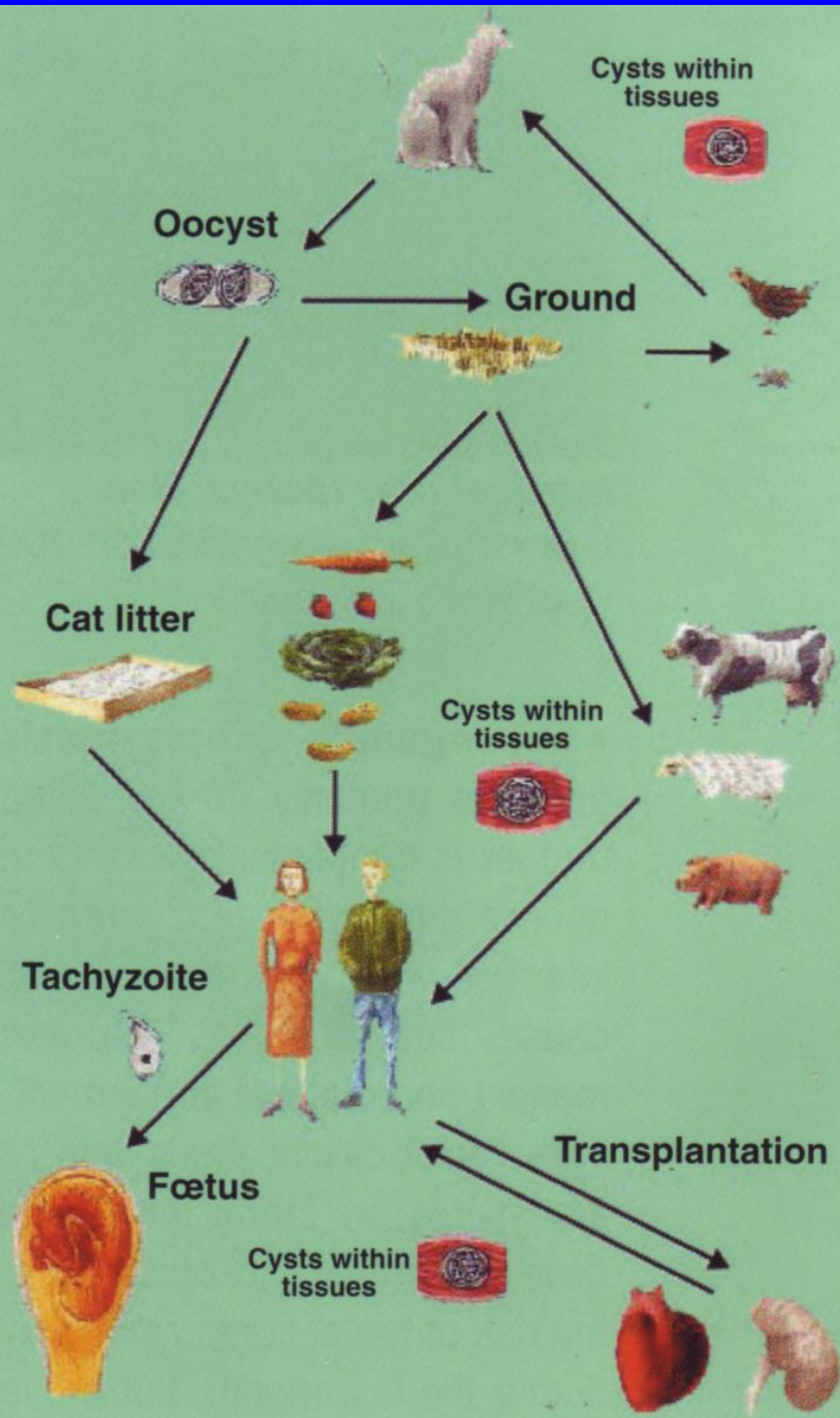
# Toxoplasmóza

## 3 životní formy *T. gondii*:

- Tachyzoit – vegetativní forma
- Bradyzoit – klidová forma, zůstává v organismu po celý život v podobě tkáňových cyst
- Oocysty – velmi odolné, vylučuje je trusem kočka (definitivní hostitel)

# Toxoplasmóza – cesty nákazy

- **K nákaze člověka dochází nejčastěji alimentární cestou – požívání syrového nebo nedovařeného masa, sekundárně kontaminovanými potravinami či pitnou vodou.**
- **Méně obvyklý způsob infekce – geofagie (u dětí) a kontakt s kontaminovanou půdou nebo přímo se zvířetem.**
- **Výjimečně – proniknutím sliznicí dýchacího ústrojí, spojivkovým vakem, sliznicí urogenitálního traktu, porušenou kůží. Vzácně krevní transfuzí, transplantátem, v laboratorních podmínkách.**
- **Transplacentárně během intrauterinního vývoje.**



# Toxoplasmóza - diagnostika

- K sérologickému průkazu protilátek třeba nejméně dvou metod: **KFR, NIFR a ELISA (IgG, IgM, IgA a IgE)**
- **Avidita IgG protilátek** – nízké hodnoty jsou u primoinfekce - je nebezpečná pro plod!!
- **Detekce DNA *T. gondii*** z amniové tekutiny metodou PCR
- **Komparativní WB IgG mezi krví matky a plodovou vodou**
- **Izolační pokus na myši** (z plodové vody)

# Toxoplasmóza – klinický obraz I.

- **Až 90% nálezů probíhá inaparentně**
- **Primoinfekce v graviditě může způsobit – potrat, předčasný porod či porod mrtvého plodu. Klasické změny při vrozené, kongenitální toxoplasmóze = *Sabinova triáda* (hydrocefalus, kalcifikace v mozku a chorioretinitida). *Sabinova tetráda* – navíc křeče. Dále může být: mikrocefalie, mikroftalmus, ikterus, hepatosplenomegalie, atrofie optiku, katarakta, strabismus, myokarditida, purpura, psychomotorická retardace, poruchy sluchu a zraku. Nejvíce nebezpečný je 1. trimestr gravidity!!**

# Toxoplasmóza – klinický obraz II.

- **Pouze 10-20 % toxoplasmových infekcí bývá symptomatických a probíhá pod obrazem uzlinového syndromu se zvětšením krčních a šíjových uzlin. Uzliny nebývají příliš velké a nikdy nekolikvují. Průvodními jevy může být malátnost, únava, bolesti hlavy a subfebrilie. Nejčastější příčina uzlinového syndromu v ČR je toxoplasmóza!!!**
- **Oční forma toxoplasmózy – projevuje se jako akutní granulomatózní uveitida nebo jako akutní chorioretinitida. Většinou probíhá pod obrazem jednostranné akutní nebo recidivující léze.**



# Toxoplasmóza – klinický obraz III.

- **Vzácně dochází k** postižení CNS nebo periferního nervového systému, kůže (**exantémy, vaskulitidy**), postižení kloubů **či jiných orgánů** (hepatitis, myokarditis, pneumonitis).
- **U imunosuprimovaných a imunodeficitních může primární infekce způsobit** diseminovanou horečnatou formu s postižením různých orgánů včetně CNS.
- **Reaktivace latentní infekce, především u HIV infikovaných, se projevuje jako** mozková forma toxoplasmózy, **event. smrtelná toxoplasmová pneumonie.**

# Toxoplasmóza - terapie

Léčíme:

- **Těhotné ženy s akutní toxoplasmózou**
- **U potvrzené či vysoce pravděpodobné kongenitální formy**
- **U oční formy**
- **U jiného orgánového postižením (vzácně):  
hepatitida, myokarditida, pneumonitida**
- **U viscerálních postižení**
- **U imunokompromitovaných pacientů**
- **U dětí do 5 let věku**

**Asymptomatické formy u imunokompetentních dospělých nejsou k terapii indikovány**

# Toxoplasmóza v graviditě I.

- Pokud z provedených vyšetření vyplývá, že se žena poprvé nakazila až v průběhu gravidity, nebo těsně před ní (2-4 týdny, někteří udávají až 3 měsíce i déle před otěhotněním), měla by být dispenzarizace infektologem a měl by být zahájen adekvátní a efektivní diagnosticko-terapeutický postup, vedoucí k detekci možné fetální infekce.
- Provedení amniocentézy musí být před zahájením terapie (pyrimethamin+sulfadiazin). Ne dříve než v 16. t. gravidity (ideálně po 18. t.)
- Vyšetření plodové vody:
  - průkaz DNA *T. gondii* (metodou PCR)
  - vyšetření protilátek metodou KFR, NIFR a ELISA
  - komparativní WB IgG mezi krví matky a plodovou vodou (v NRL v Praze)
  - izolační pokus na myši (v NRL v Praze)

# Toxoplasmóza v graviditě II.

- Pravidelné sono vyšetření (ideálně 1x za 2-4 týdny) = nedílná součást sledování vývoje infekce u plodu.  
Lze odhalit: růstovou retardaci, hydrops, polyhydramnion, ascites, poškození CNS (hydrocefalus, mikrocefalii, intrakraniální či hepatální kalcifikace), hepatosplenomegalii, větší patologii placenty.
- V případě nejasností při sono – lze zvážit MR.
- Nález vývojové vady může být indikací k doporučení interrupce.
- Pokud dojde k otěhotnění později, než za 6-9 měsíců po nákaze – riziko fetální infekce nevýznamné a nejsou indikovány terapeutická ani diagnostická opatření (pokud je pacientka imunokompetentní).

# Toxoplasmóza v graviditě III.

- Hlavní léky používané u gravidních:
  - spiramycin (Rovamycine tbl.)
  - pyrimethamin (Daraprim tbl.) – relativně KI do 16.-18. t. gravidity pro možnou teratogenitu. Nežádoucí účinky: myelotoxicita, hepatotoxicita, alergické reakce.
  - sulfadiazin (Sulfadiazin tbl.) – KI v 1. trimestru a v posledních 4-6 t. před porodem. Nežádoucí účinky: myelosuprese, alergické reakce, fotosenzitivita, GI intolerance, akutní GN, resp. krystalurie.
  - acidim folinicum (Calcium folinate, Leucovorin Ca) – derivát kys. listové (redukovaný folát). Při léčbě pyrimethaminem významně snižuje jeho myelotoxicitu. Podává se 4-6 hod po požití pyrimethaminu.

# Toxoplasmóza v graviditě IV.

- Terapie v prvních 15-18 t. gravidity:

Pokud je akutní infekce prokázána, ale nejsou známky fetální nákazy  
– preventivní terapie spiramycinem.

Pokud se objeví známky fetální infekce (nejčastěji na sonu)  
– zvážit interupci.

- Terapie po 16.-18. t. gravidity:

Pokud byla fetální infekce verifikovaná, či je vysoce pravděpodobná a není indikována interupce –  
nasadit pyrimethamin+sulfadiazin+ac. folinicum.

Další možnost je střídání v 3 týdenních cyklech až do porodu kombinace pyrimethamin+sulfadiazin s monoterapií spiramycinem.

Pokud fetální infekce nebyla potvrzena (negat. amniocentéza) nebo se nedělala a sono kontroly v normě – spiramycin až do konce gravidity.

# Toxoplasmóza v graviditě V.

- U pacientek imunodeficitních, **kteře prodělaly toxoplasmózu v minulosti a jejich imunodeficit je přítomen v době gravidity (HIV/AIDS, malignity, transplantační program, vysokodávkovaná imunosupresivní léčba, biologická léčba apod.), nelze riziko kongenitální toxoplasmózy vyloučit, přestože není **vysoké** – preventivní terapie spiramycinem, prenatální diagnostika i prenatální terapie.**
- U pacientek s infekcí HIV/AIDS – **se sledují hodnoty CD4+**  
**Při poklesu CD4+ pod 200 bb/μl:**  
profylaxe co-trimoxazolem (**s opatrností v 1. trimestru**).



# Kongenitální toxoplazmóza

- Asymptomatická forma – vzniká nejčastěji při primoinfekci matky po 30. t. gravidity.

Novorozenec je klinicky zdravý, nemá žádné příznaky kongenit. toxoplasmózy, ale může dojít s latencí několika let k pozdnímu rozvoji symptomatologie (chorioretinitida, čí mírný stupeň psychomotor. retardace).

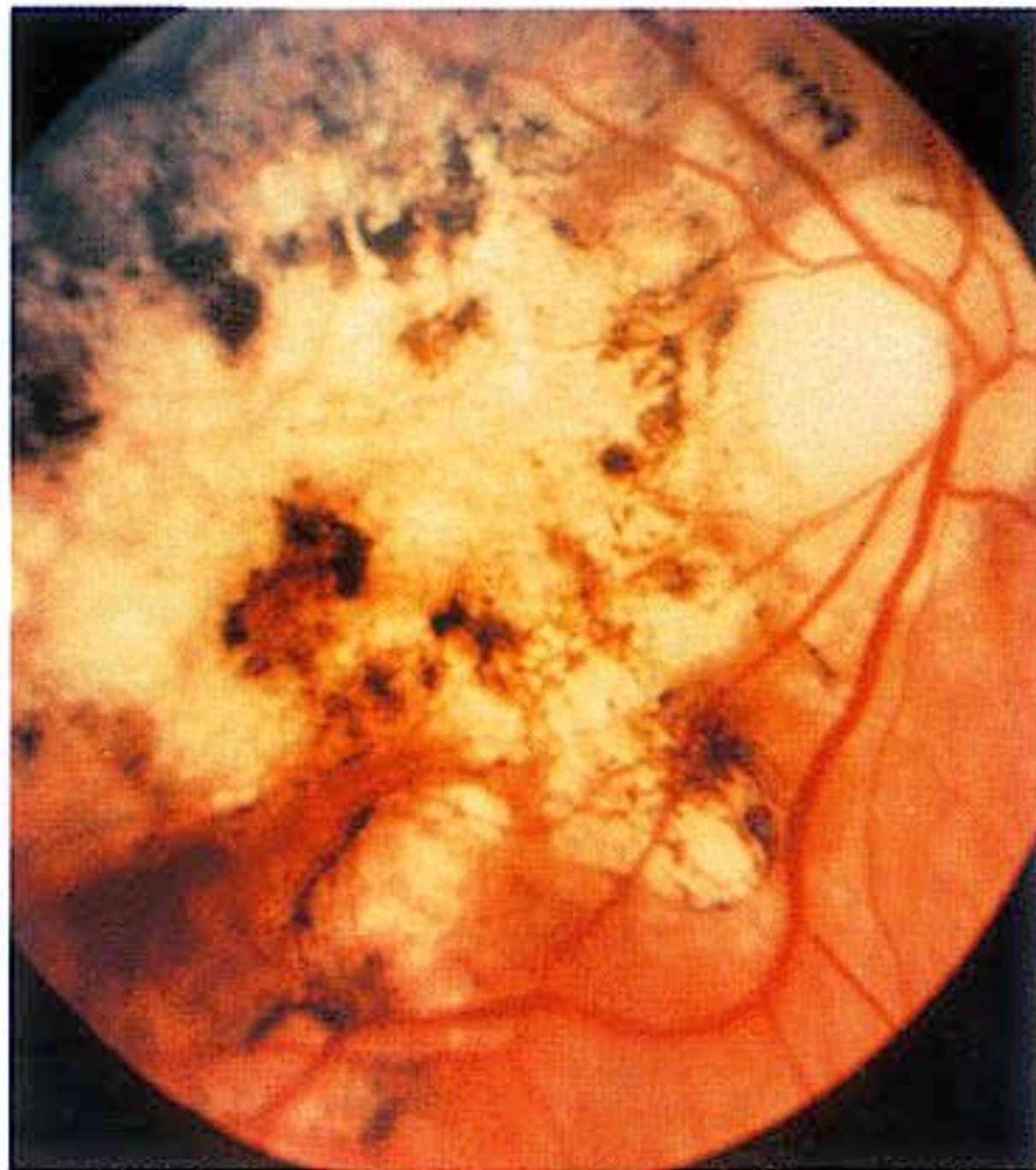
- Symptomatická forma kongenit. toxoplasmózy – vzniká nejčastěji při primoinfekci do 30. t. gravidity.

Nejčastější je postižení CNS (různé stupně mentální a psychomotor. retardace, hydrocefalus, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, epilepsie, encefalitida), chorioretinitida, mikroftalmus, strabismus, slepota, porucha sluchu, anémie, trombocytopenie, petechiální exantém, intersticiální pneumonie, myokarditida, hepatosplenomegalie, ikterus, lymfadenopatie, hypotermie a mnoho dalších. Klasickou Sabinovu triádu vídáme zřídka.









**Fig. 158 Toxoplasmosis.** Fundus photograph showing large areas of chorioretinitis with irregular scarring and pigmentation. Ocular toxoplasmosis is usually the result of congenital infection; infected infants may appear normal at birth but reactivation of the disease can produce chorioretinitis in later childhood or early adult life. The appearance is diagnostic, with a focal destructive chorioretinitis which leaves well-defined, heavily pigmented scars.

# Léčba kongenitální toxoplazmózy

- Asymptomatická forma:

*pyrimethamin+sulfadiazin (vždy s ac. folinicum)*

prvních 6 t., potom 4-6 týdenní cykly monoterapie

*spiramycinem* střídavě s dvojkombinací

*pyrimethamin+sulfadiazin*. Celková délka léčby 1 rok.

- Symptomatická forma:

*pyrimethamin+sulfadiazin (vždy s ac. folinicum)*

prvních 6 měsíců, potom 4-6 týdenní cykly monoterapie

*spiramycinem* střídavě s dvojkombinací

*pyrimethamin+sulfadiazin*. Celková délka léčby 1 rok.

# Získaná toxoplasmóza u dětí

- **Probíhá většinou bezpříznakově, nebo jako uzlinová forma.**
- **U viscerálních postižení, očních forem a imunokompromitovaných – vždy indikována léčba.**
- **V některých doporučeních je indikace k terapii akutní toxoplasmózy u všech dětí do 5 let, včetně asymptomatických. Důvod: rizikovost tohoto věkového období – vyvíjí se imunitní systém.**
- **U starších dětí léčba jen u symptomatických forem s viscerálním postižením (encefalitida, myokarditida, pneumonitida apod.) a u oční formy.**



# Oční toxoplasmóza (toxoplasmová chorioretinitida)

- Probíhá jako akutní či recidivující chorioretinitida, většinou postiženo jen jedno oko. Často je komplikovaná vitritidou či rozvojem hemoragií.
- Může být důsledkem kongenitální toxoplasmózy nebo postnatálně získané infekce.
- Diagnostika patří do rukou zkušeného oftalmologa.
- Sérologie má až druhořadou výpovědní hodnotu.
- Léčba: pyrimethamin + sulfadiazin  
nebo  
pyrimethamin + klindamycin  
Léčbu kombinujeme s ac. folinicum a kortikoidem

# Problematika toxoplasmózy u imunokompromitovaných (non-HIV pozitivních) I.

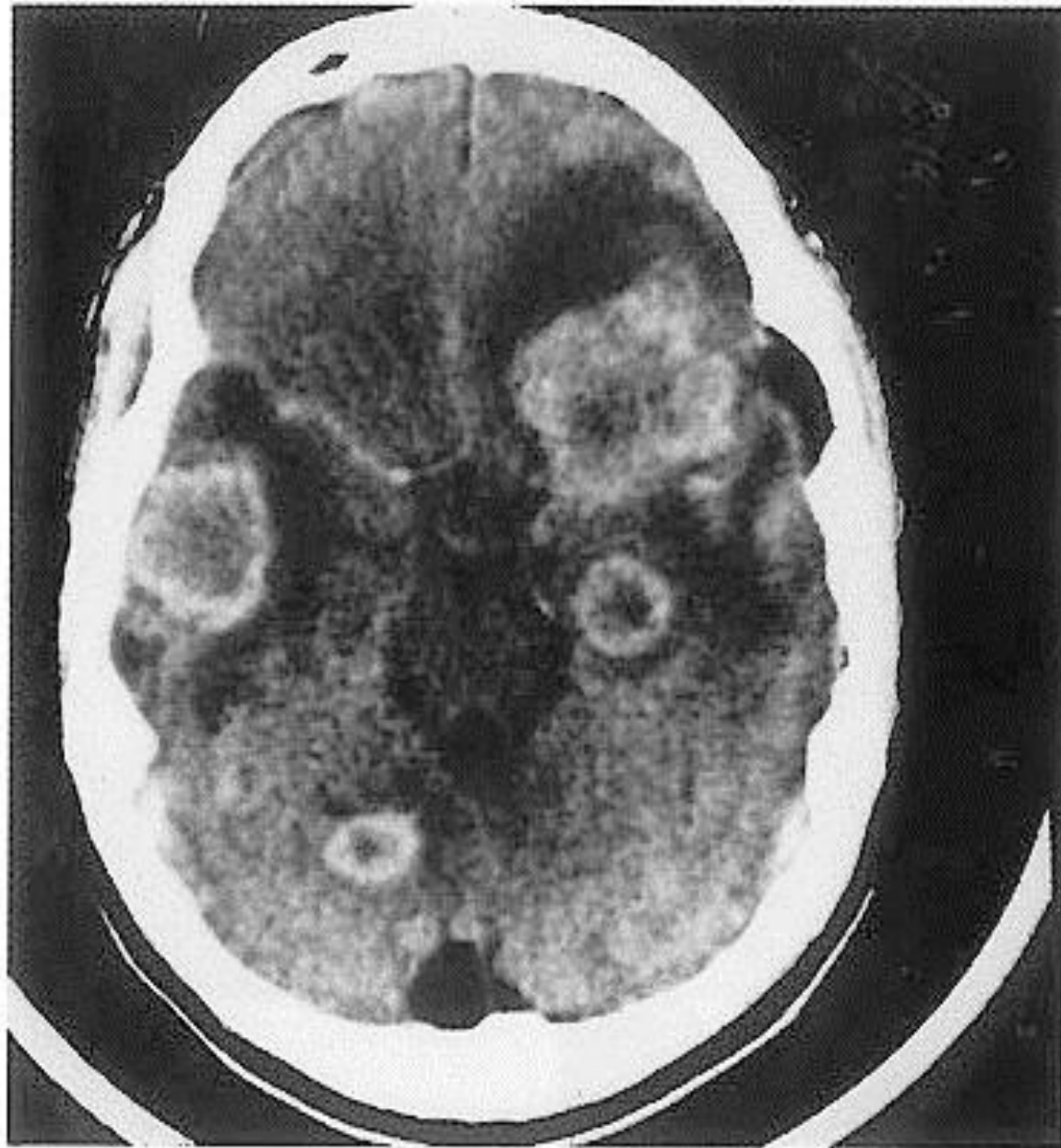
- Zdroj infekce je ve většině případů endogenní = z reaktivovaných bradyzoitů, deponovaných po proběhlé infekci ve tkáních.
- Kritická hodnota pro možnost reaktivace **latentní toxoplasmózy** je pokles CD4+ T lymfocytů pod 100 bb/ $\mu$ l.
- Hrozí u pacientů s významným poklesem imunity:
  - krevní malignity
  - před či po transplantaci kmenových bb. kostní dřeně
  - biologická léčba
  - vysokodávkovaná imunosuprese
  - méně často: **solidní tumory, vrozená imunodeficience, osoby po transplantaci solidních orgánů**

## Problematika toxoplasmózy u imunokompromitovaných (non-HIV pozitivních) II.

- **Klinický obraz: nejčastěji mozková forma toxoplasmózy (nekrotizující ložisková encefalitida – na rozdíl od HIV+ bývá jediné ložisko). Méně často: myelitida, pneumonitida, myokarditida či chorioretinitida.**
- **V primární profylaxi k zábraně reaktivace se doporučuje (minimálně s 2 týdenním předstihem) u pacientů s anamnestickým titrem protilátek použít:**  
co-trimoxazol 960 mg p.o. 1x denně či ob den  
**event.:** pyrimethamin + dapson  
**nebo**  
pyrimethamin + atovaquon

# Toxoplasmová encefalitida u HIV pozitivních I.

- **Velká oportunní infekce u HIV+**
- **Jde o reaktivaci latentní infekce**
- **Terapie - nejúčinnější je kombinace:**  
pyrimetamin (Daraprim) bolus 200 mg per os, dále 50-100 mg/den (1x/d) per os  
+ sulfadiazin (Sulfadiazin) 4(-6) g/den (4x/d) per os
- **Vzhledem k hematotoxicitě pyrimetaminu bývá nutno přerušit léčbu zidovudinem a přidat kalcium folinát (Leucovorin Ca). Nevhodná je kyselina listová – je to kompetitivní antagonist pyrimethaminu.**
- **Stejně účinná léčba – kombinace pyrimethamin + klindamycin (Dalacin) 2,4-4,8g/d (4x/d) i.v., nebo 1,8-2,4 g/d (4x/d) per os. Nevýhoda – vyšší riziko recidivy při přechodu na supresivní terapii.**



**Fig. 42** Cerebral toxoplasmosis. CT scan showing multiple ring-enhancing hypodense lesions, in the left frontotemporal, right temporal, right occipital and left uncal regions, with surrounding cerebral oedema. Toxoplasma encephalitis is the most common opportunistic infection of the central nervous system in patients with AIDS.

# Toxoplasmová encefalitida u HIV pozitivních II.

- Délka útočné fáze léčby 6 (4-8) týdnů
- Při edému mozku dexamethazon 2-4x8mg/d i.v. 5 dní
- *Primární profylaxe* při poklesu CD4+ pod 100-150/ $\mu$ l co-trimoxazol 3x960 mg/týden nebo 1x480 mg/d
- *Sekundární profylaxe* po prodělané toxoplasmové encefalitidě – monoterapie pyrimethamin 50 mg/d nebo kombinace pyrimethaminu 25-50 mg/d se sulfadiazinem 4x0,5-1 g/d či klindamycinem 3-4x300-450 mg/d.

# Toxoplasmová encefalitida u HIV pozitivních III.

- **Neléčená, nebo špatně léčená vždy fatální**
- **Sérologické testy mají značně omezenou vypovídací hodnotu – nedochází k žádné výrazné změně hladin protilátek (IgG je +, ale ne výrazně, IgM většinou negat.)**
- **Vzácně je extracerebrální postižení u HIV+ pac.:**
  - \* **myelitida**
  - \* **chorioretinitida**
  - \* **pneumonitida**



# Toxoplasmóza - prevence

- Zavádět v rámci možností preventivní sérologická vyšetření na toxoplasmózu u všech gravidních **při první návštěvě v prenatální poradně**. Sledovat v dalším průběhu těhotenství hlavně séronegativní ženy – **třeba včas odhalit případy, které nutno léčit**.
- **Provádět** profylaktickou léčbu k zábraně reaktivace a rozvoji manifestního onemocnění u imunosuprimovaných a po transplantaci.