

Cestovní medicína: paraziti stále aktuálnější



Odborný seminář v Lékařském domě v Praze

Úterý 7. dubna 2009 od 13.30 hod.

Koordinátor: MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.

Pořádá:

Česká parazitologická společnost

a

Společnost pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP

www.parazitologie.cz

Systemové helmintické infekce a syndrom eozinofilie u cestovatelů

Stejskal F.

Oddělení tropické medicíny 1. LF UK a FN Na Bulovce, Infekční oddělení nem. Liberec

Úvod

Helmintózy patří mezi nejrozšířenější lidská onemocnění. V tropech a v oblastech s nízkým hygienickým standardem je infikováno střevními helminty kolem 3,5 miliardy obyvatel, což je více než polovina lidstva. Schistosomózy a filariózy patří mezi nejzávažnější tropické infekce. V endemických oblastech schistosomóz žije kolem 600 milionů obyvatel, v riziku infekce filáriemi více než 1 miliarda. Téměř 300 mil. lidí je nakaženo schistosomózou a kolem 130 mil. trpí lymfatickými filariózami a onchocerkózou (Tab. 3 a 5). Tyto helmintózy působí chronické infekce s nízkou mortalitou v akutní fázi, ale závažnými chronickými následky. Střevní schistosomóza může vyústit v jaterní a plicní fibrózu, močová schistosomóza v hydronefrózu a karcinom močového měchýře. Pacienty postižené lymfatickými filariózami invalidizuje chronický lymfedém („elefantiáza“), onchocerkóza způsobuje dermatitidu a poškození zraku. Tyto choroby obvykle probíhají u turistů a cestovatelů mírně nebo zcela bez příznaků (asymptomaticky). Často je jediným ukazatelem systémových helmintóz zvýšení eozinofilů v krevním rozpočtu. Normální hodnota eozinofilů v periferní krvi je 0 – 350/mm³ (μl) a v kostní dřeni je 0,5 – 4% metamyelocytů. Eozinofilie je přítomna, je-li více než 500 eozinofilů v 1 μl krve. Jestliže počet eozinofilů přesahuje 1500/mm³ po dobu více než 6 měsíců hovoří se o hypereozinofilním syndromu. Žádná protozoární infekce nevyvolává významnou eozinofilii. Ani střevní helmintózy v luminální fázi (enterobióza, askarióza, trichurióza, ankylostomóza, taenióza) obvykle nezpůsobují eozinofilii. Ta je typicky spojena s migrací dospělců nebo larev helmintů tkáněmi hostitele. V akutní fázi je eozinofilie obvykle vyšší, u septických pacientů nebo u osob s imunodeficitem se nemusí vytvořit vůbec.

Eozinofilie je přítomna u tkáňových helmintóz, kdy dochází k migraci dospělců nebo larválních stádií parazitických červů vnitřními orgány a tkáněmi hostitele. Tato migrace vyvolá systémovou imunní odpověď. V akutní fázi se může projevit horečkou se zimnicí a třesavkou, nevolností, bolestmi svalů, kloubů a hlavy. Někdy jsou přítomny dýchací potíže (kašel, dušnost a bolesti na hrudi) a kožní exantémy. V laboratoři může být kromě eozinofilie zvýšené celkové IgE, další imunoglobuliny a imunokomplexy. Závažnou komplikací tkáňových helmintóz je ektopická lokalizace migrujících červů nebo jejich larválních stádií do oka, CNS a další vnitřní orgánů. Problémem při kontrole těchto infekcí je obtížná dostupnost preparátů, které se používají k léčbě. Benzimidazoly mebendazol a albendazol nejsou na schistosomózy a filariózy účinné. Antihelmintika jako praziquantel, diethylkarbamazin, thiabendazol a ivermektin nejsou v ČR registrovány.

Filariózy

Filariózy jsou tropické infekce vyvolané vlasovci, parazitickými nematody ze skupiny Filaroidea. Dospělí červi žijí v tkáních nebo lymfatických cévách obratlovců. Samičky produkují živé mikroskopické larvičky – mikrofilárie, jež se vyplavují periodicky do periferní krve nebo jsou přítomny v kůži (*Onchocerca volvulus*). V přenašečích (hmyz z řádu *Diptera*) probíhá další vývoj v infekční larvy 4. stádia, které jsou po nasátí schopné přenosu na nové hostitele. Nejvýznamnější lidské filariózy jsou uvedeny v tabulce 3. V posledních letech se v

Evropě šíří *Dirofilaria immitis*, a *D. repens*, parazité psů, kteří mohou vzácně vyvolat i onemocnění člověka, jak bude uvedeno ve dvou příspěvcích.

Tab. 1: Nejčastější příčiny eozinofilie

Infekční

- Helmintózy s invazí do tkání
- Migrační fáze střevních helmintóz
- Systémové mykózy (kokcidiodomykóza, aspergilóza)
- Rekonvalescence po virových infekcích (spalničky)

Alergie (asthma bronchiale, atopický ekzém – typicky elevace IgE)

Lékové reakce (sulfonamidy)

Kolagenózy a další autoimunní onemocnění

Nádorová onemocnění (zvláště hemoblastózy a některé karcinomy - Grawitz)

Tab. 2. Parazitární příčiny eozinofilie

SKUPINA	ONEMOCNĚNÍ
Trematoda (motolice)	Schistosomóza
	Jaterní fasciolóza
	Paragonimóza
Cestoda (tasemnice)	Cysticerkóza
	Hydatidóza (eozinofilie je u 20% jaterních cyst)
Nematoda (hlístice)	Larvální toxokaróza
	Lymfatické filariózy
	Loaóza
	Onchocerkóza
	Trichinelóza
	Angiostrongyloidóza
	Strongyloidóza
	Migrační fáze askariózy, ankylostomózy

Lymfatické filariózy

Lymfatické filariózy (wuchererióza, brugióza) jsou vyvolány několika druhy filárií rodu *Wuchereria* a *Brugia*. K přenosu dochází při sání samiček komárů rodů *Anopheles*, *Aedes*, *Culex* aj. Vyskytují se v tropických a subtropických oblastech Afriky, Asie, Pacifiku a Ameriky (Tab.3). Dospělí červi žijí lymfatických cévách, kde samičky produkují živé mikroskopické larvičky – mikrofilárie, jež se vyplavují periodicky v nočních hodinách do periferní krve. Příznaky nemoci vznikají v důsledku imunitní či alergické reakce organismu na přítomnost parazitů ve tkáních. U lymfatických filarióz infekce působí zablokování toku lymfy z horní či dolní končetiny, skróta, vulvy, čímž dochází k elefantiáze postižených částí těla, která může nabýt až bizardních podob. Histologicky dochází k hypertrofii a fibrotizaci podkožní tkáně, nodulárním a papilomatózním změnám kůže s hyperkeratózou a ulceracemi. Z celkových reakcí je nejzávažnější hypereozinofilní plicní syndrom, vyvolaný přítomností mikrofilárií v plicích.

Asi u třetiny infikovaných osob dochází pouze k **asymptomatické infekce**, která může být doprovázena mikrofilariemií (přítomností mikrofilárií v periferní krvi v nočních hodinách). Tito lidé jsou důležitým rezervoárem infekce. Akutní **filariová horečka** má

intermitentní charakter, trvá 3-7 dní a je doprovázena zimnicí, třesavkou, profúzním pocením, bolestmi hlavy, kostí, kloubů, nevolností, někdy i kašlem a dušností. Horečka často připomíná malarický záchvat a může se opakovat až 10-krát ročně i řadu let po návratu z endemické oblasti. Objektivně lze zjistit lymfadenitidu (inquinální, axilární, epitrochanterickou apod.) s výraznými bolestmi postižených uzlin, hepatosplenomegalii, vysokou eozinofilií a elevaci IgE. Zduření uzlin a otoky končetin mohou přetrvávat týdny. U mužů je typické zduření skróta s funiculitidou, epididymitidou, orchitidou a hydrokélou. Při chronických infekcích vzniká elefantiáza postižených končetin, skróta, vulvy apod. Postihuje-li lymfedém orgány malé pánve, může se lymfa drénovat do močových cest nebo do střeva za vzniku chylurie nebo průjmů. Dalšími komplikacemi elefantiázy jsou bakteriální superinfekce a artritidy.

Diagnostika je založena na průkazu mikrofilárií v periferní krvi pomocí tzv. tlusté kapky (v nativním nebo preparátu obarveném Giemsou). Vyšší výtěžnost mají koncentrační metody. Knottova centrifugace využívá zlyzování 1 ml nesrážlivé krve v 10 ml formalínu a vyšetření sedimentu v mikroskopu. Ke koncentraci lze použít též membránové filtry s póry průměru 3 µm (Millipore, Nucleopore), na něž se nanese lyzovaná krev. U symptomatických pacientů jsou mikrofilárie v periferní krvi přítomny zřídka, u nich má význam serologické vyšetření nebo přímý průkaz filariových antigenů v krvi.

Léky volby lymfatických filarióz jsou **diethylkarbamazin (DEC)** a **ivermektin** (Tab. 4). DEC i ivermektin zabíjí mikrofilárie, nepůsobí však spolehlivě na dospělé červy, jejich účinnost zvyšuje současné podání albendazolu. Léčba může být provázena alergickými reakcemi. U pacientů s elefantiázou je důležitá podpurná léčba (elevace dolních končetin v noci, bandáže, elastické ponožky a hygiena dolních končetin).

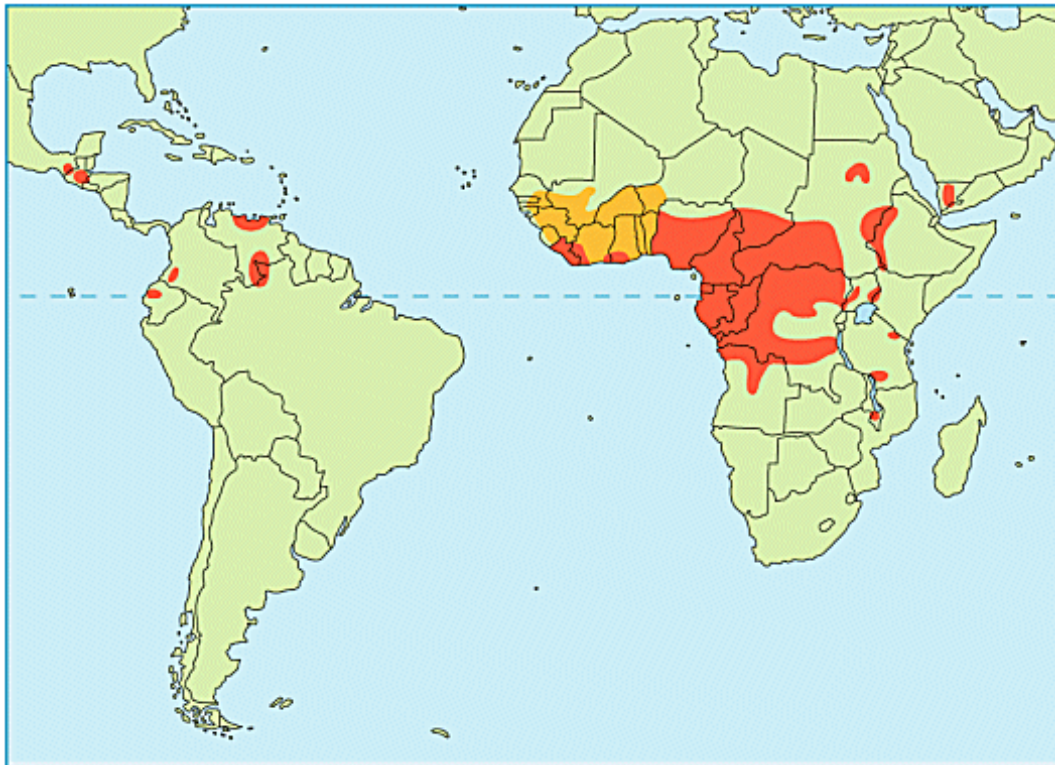
Tab.3: Přehled klinicky významných filarióz

Druh	Rozšíření	Onemocnění	Počet infikovaných	Mikrofilárie	Vektor	Rezervoár
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Tropy a subtropy	Lymfatické filariózy	115 mil.	v krvi, v noci	Komáři	Člověk
<i>Brugia malaya</i> , <i>B.timori</i>	J.v. Asie Pacifik Indonézie	Lymfatické filariózy	13 mil.	v krvi, v noci	Komáři	Člověk opice, psi
<i>Onchocerca volvulus</i>	Afrika, Stř., Již. Amerika	Dermatitida, slepota	18 mil.	kůže, oko	Muchničky (<i>Simulium</i>)	Člověk
<i>Loa loa</i>	Záp., Centr. Afrika	Kalabarské boule, oční loáza	20-30 mil. (v endemických oblastech)	v krvi, ve dne	Ovádi (<i>Chrysops</i>)	Člověk
<i>Mansonella perstans</i> <i>M.streptocerca</i> <i>M.ozzardi</i>	Afrika, J.A. Centr. Afr. Latin. Am.	Dermatitida, alergické reakce	-	krev, kůže	Komárci rodu <i>Culicoides</i> , komáři	Různá zvířata

Onchocerkóza (původce *Onchocerca volvulus*)

Onchocerkóza je dosud endemická ve 30 zemích subsaharské Afriky, Střední a Jižní Ameriky (Obr. 1). Maximum výskytu je v africkém onchocerkovém pásu, který se táhne od Senegalu na západě až po Etiopii na východě. Mnohem méně případů je hlášeno z Jemenu, Saudské Arábie a Latinské Ameriky (Brazílie, Venezuela, Kolumbie, Ekvádor, Mexiko, Guatemala, Salvador, Honduras). V endemických oblastech žije kolem 85 mil. obyvatel, 18 mil. lidí na světě je infikováno, 4 milióny z nich mají kožní projevy a 2 milióny mají vážné poškození zraku nebo jsou slepí. Ročně v důsledku onchocerkózy oslepne kolem 270 000 osob.

Onchocerkózu přenáší samičky muchniček (rod *Simulium*; anglicky „blackflies“) při sání. Rezervoárem infekce jsou lidé. Larvy, mikrofilárie, se vyvinou v dospělé červy a jejich shluky vytváří subkutánní noduly (onchocerkomata). V nich dochází ke kopulaci a samičky během svého života, který trvá až 20 let, nakladou miliony larev (mikrofilarií). Mikrofilárie migrují do kůže a podkoží, kde vyvolávají chronický zánět, dermatitidu, kožní hyperkeratózu, ztrátu elasticity a atrofii. Při postižení oka dochází ke slepotě.



Obr. 1. Rozšíření onchocerkózy (program na kontrolu onchocerkózy žlutě)

Onchocerkóza má inkubační dobu kolem 8 měsíců. Dermatitida se v akutní fázi projevuje drobnými svědicími papulkami, vesikulami až pustulami na trupu a horních končetinách. Později se na hlavě, končetinách a trupu nad kostmi tvoří 1-3 cm velké podkožní noduly, onchocerkomata, jež obsahují desítky až stovky dospělých červů ve vazivovém pouzdře obklopeném tekutinou a leukocyty. Mikrofilárie mohou vycestovat i do oka, což vede ke sklerozující keratitidě, iridocyklitidě a asi u 0,5 % infikovaných osob tak dochází po 10 letech k oslepnutí. Onemocnění se též nazývá říční slepota, protože se muchničky zdržují podél řek a rychle tekoucích potoků, kde se vyvíjejí jejich larvy. V chronické fázi dermatitidy dochází k tvorbě velkých svědicích papulárních lézí, k hyperpigmentaci, lichenifikaci, hyperkeratóze, atrofii kůže, ale též zvětšení lymfatických uzlin a inguinálním herniím (onchocerková lymfadenopatie, „hanging groins“). Kožní depigmentace („leopardí kůže“) jsou typické ve východní Africe.

Podobné kožní projevy, ale podstatně mírnější, může vyvolat infekce *mansonelami* (Tab. 5). *Loaóza* se klinicky projevuje horečkou, vyrážkou a migrujícím podkožním zduřením a edémy trvajících několik hodin až dnů. Ty mohou dosáhnout velikosti slepičího vejce (tzv. kalabarské boule nebo též kamerunské edémy). Nejčastěji se vyskytují na horních končetinách a v obličeji. Při migraci dospělých červů do oka dochází k zarudnutí spojivky, fotofóbie, a vzniku periorbitálních edémů. Mikrofilárie se u loaózy objevují v periferní krvi během dne (*microfilaria diurna*).

Diagnostika onchocerkózy je založena na průkazu dospělých červů v odstraněných subkutánních nodulech nebo mikrofilárií v kůži v biopsii nebo v 1 – 3 mm velkém vzorku epidermis získaném skalpelem a přeneseném do fyziologického roztoku. Pohybující se larvy mohou být viditelné oftalmoskopem v oční spojivce. Sérologické vyšetření má význam u cestovatelů, kteří nežijí v endemických oblastech. Protilátková odpověď je u všech filarióz zkřížená. V akutní fázi onemocnění je v krvi přítomná eozinofilie, ostatní laboratorní vyšetření bývají v normě.

U onchocerkózy je lékem volby **ivermektin** (Stromectol, tbl. 3 mg) v jednorázové dávce 150 µg/kg, léčbu je nutné opakovat každých 6 – 12 měsíců po dobu 15 – 20 let (doba života dospělých červů). **Diethykarbamazin** (DEC) se podává 1.-2. den v dávce 25 - 50 mg a 3. - 9. den 100 mg do celkové dávky 1,3 g (30 mg/kg). Léčba může být provázena u 1 - 10% pacientů různě těžkými alergickými reakcemi (pruritus, vyrážka a otoky kůže - Mazzottioho reakce), jež. snižuje podání kortikoidů. V Africe, v oblastech, kde je riziko současné infekce *O. volvulus* a *Loa loa*, je ivermektin kontraindikován, neboť může vyvolat těžkou encefalopatii u osob s počtem mikrofilarií *L. loa* vyšším než 2000 - 5000 na µl. U onchocerkózy se doporučuje chirurgicky odstranit podkožní noduly s dospělými červy na hlavě, neboť to snižuje riziko rozvoje onchoftalmie. V posledních letech se doporučuje častější podávání ivermektinu (každé 3 měsíce), neboť to vede k rychlejšímu ústupu svědění a dermatitidy.

Tab. 4: Přehled terapie filarióz

Infekce	Lék volby	Alternativa
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Diethykarbamazin 1.-3. den: 1-3 mg/kg, 1x denně 6 mg/kg/den ve 3x denně, celkem 10-14 dnů	Ivermektin: 400 µg/kg v jedné dávce
<i>Brugia malayai, B. timori</i>	Diethykarbamazin 1.-3. den: 1-3 mg/kg, 1x denně 3-6 mg/kg/den ve 3x denně, celkem 6-12 dnů	Ivermektin: 200 µg/kg v jedné dávce
Onchocerkóza	Ivermektin: 150 µg/kg, opakovat á 6 – 12 měsíců	Diethykarbamazin 1.-2. den: 25-50 mg 3.-9. den: 100 mg Celkem max. 1,3 g (30 mg/kg)
Loáza	Diethykarbamazin 1. den: 1 mg/kg 1x denně 2. den: 1 mg/kg 2x denně 3. den: 2 mg/kg 2x denně 4.-21.den: 2-3 mg/kg 3xd.	Kombinovat s kortikoidy!

Před 20 lety objevili McLaren and Kozek přítomnost symbiotických intracelulárních α2-proteobakterií rodu *Wolbachia* (řád Rickettsiales) v různých tkáních dospělých filarií. Wolbachie jsou pro vývoj mikrofilarií nezbytné a jejich eliminace vede k zástavě embryogeneze. Bylo prokázáno, že se wolbachie též podílí na patogenezi onemocnění, zvláště rozvoji keratitidy. Na myším modelu onchocerkové keratitidy, kdy jsou solubilní extrakty nematodů injikovány do korneálního stroma, bylo demonstrováno, že dominantní zánětlivá odpověď v rohovce je způsobena proti wolbachii. U infikovaných osob zánětlivá a imunitní

odpověď na infekci způsobí úmrtí a degeneraci dospělých červů a uvolnění molekul podobných endotoxinu z wolbachii. Ty potom aktivují TLR4 receptory na keratocytech a dalších epiteliálních buňkách rohovky.

Nový terapeutický přístup je založen na eliminaci symbiotických bakterií antibiotiky, což vede k úmrtí nebo alespoň ke sterilizaci dospělých samiček. Ve studii v Ghaně bylo 63 pacientů s onchocerkózou léčeno dávkou 100 mg **doxycyklinu** denně po 6 týdnů a po 3 nebo 6 měsících přeléčeno ivermektinem. Po 2 – 18 měsících byla onchocerkomata extirpována a vyšetřena imunohistochemicky a pomocí PCR. Analýza prokázala depleci wolbachii a mikrofilárií u dospělých červů během 6 měsíců. Významná redukce počtu bakterií a inhibice embryogeneze přetrvávala až 18 měsíců po podání doxycyklinu. Nedošlo k závažným nežádoucím reakcím na léčbu. Podobný efekt proti *Wolbachia* jako doxycyklin mají rifampicin a chloramphenikol.

Program na kontrolu a eliminaci onchocerkózy v nejvíce postižených oblastech v západní Africe byl zahájen v roce 1974 (Obr. 1). Je založena na plošné distribuci ivermectinu 1 – 2 krát ročně v postižených oblastech a na hubení přenašečů pomocí insekticidů.

Schistosomóza

Tab. 5: Původci lidských schistosomóz

Původce	Rozšíření	Lokalizace	Rezervoár	Mezihostitel
Močová schistosomóza:				
<i>S. haematobium</i>	Afrika, Blízký, Střední Východ	Vény močového měchýře	Člověk	Rod <i>Bulinus</i>
Střevní schistosomózy:				
<i>S. mansoni</i>	Afrika, Arabský poloostrov, Jižní Amerika, Karibik	V. mesenterica inferior	Člověk (paviáni, krysy)	Rod <i>Biomphalaria</i>
<i>S. intercalatum</i>	Střední a západní Afrika	V. mesenterica inf.	Člověk, primáti	Rod <i>Bulinus</i>
<i>S. japonicum</i>	Dálný Východ, Čína, J.v. Asie	V. mesenterica superior a inf.	Člověk, dobytek, psi, prasata, potkani	Rod <i>Oncomelania</i>
<i>S. mekongi</i>	Laos, Kambodža	V. mesenterica superior a inf.	Člověk, psi,	Rod <i>Tricula</i>

Schistosomóza (bilharzióza) je nejrozšířenější a nejzávažnější helmintóza. Lidská onemocnění vyvolává pět druhů schistosom (Tab. 5): močovou schistosomózu působí druh *Schistosoma haematobium* (Afrika, Arabský poloostrov), střevní formy vyvolávají druhy *S. mansoni* (Afrika, Blízký a Střední Východ, Jižní Amerika, Karibik), *S. japonicum* (Čína, jihovýchodní Asie, Pacifik), *S. mekongi* (povodí řeky Mekong v Laosu a Kambodži) a *S. intercalatum* (západní a centrální Afrika). Většinou se jedná o antroponózy (lidské infekce), kde je hlavním rezervoárem nemocný člověk, jež vylučuje vajíčka stolicí nebo močí. U infekce *S. japonicum* mohou jako rezervoár sloužit některá domácí zvířata (prasata, dobytek, psy). Infekční stádia, cercárie, se vyvíjí ve specifických mezihostitelých, tropických sladkovodních plžích (Tab. 5). Cercárie, které pronikají neporušenou kůží, jsou infekční po dobu 36 - 48 hodin. Člověk se nakazí při koupání v zamořených nádržích a pomalu tekoucích řekách nebo kontaktem s kontaminovanou sladkou vodou při mytí. Cercárie se rychle

transformují ve schistosomuly, které jsou transportovány cévami přes pravé srdce do plic a dále do portálního oběhu, kde dospívají. Oplozené samičky migrují do venózních pletení močového měchýře (*S. haematobium*) nebo do mezenterických žil, kde kladou vajíčka. Těch může být i několik tisíc za den a jsou hlavním patogenetickým faktorem schistosomózy.

Klinicky se průnik cercárií kůži může projevit svědivou, makulopapulózní **cercáriovou dermatidou** („swimmer's itch“), která se objevuje několik minut až hodin po infekci a po několika dnech spontánně odezní. U obyvatel endemických oblastí je tato reakce poměrně vzácná, častěji se vyskytuje u turistů, zvláště při infekcích *S. mansoni* a *S. japonicum*. V mírném pásmu je cercáriová dermatitida vyvolána ptačími druhy schistosom, které se v kůži dále vyvíjet nemohou. Za 1 – 3 měsíce po infekci se dostavuje **akutní schistosomóza** (horečka katayama), která představuje hypersenzitivní, imunitními komplexy zprostředkovanou reakci vůči vyvíjejícím se červům. Projevuje se vysokou horečkou se zimnicí, třesavkou, pocením, nechutenstvím, bolestmi hlavy, někdy i průjmy, bolestmi břicha a kašlem. Je doprovázena hepatomegalií, lymfadenopatií a někdy urtikariální vyrážkou. V krevním obraze je vysoká eozinofilie, v séru elevace IgM, IgE, IgG a imunokomplexů. Léčba je symptomatická, v lehčích případech se podávají nesteroidní antiflogistika (NSAID), při těžším průběhu prednison v dávce 0,5 - 1 mg/kg/den. Praziquantel na larvální stádia není účinný.

Po několika měsících může onemocnění při těžších infekcích přejít do orgánově specifických projevů. **Močová schistosomóza** se projevuje tupou bolestí v podbříšku, dysúrií a polyúrií. Hematúrie, která je zpočátku mikroskopická, může přejít do hematúrie makroskopické. V pozdní fázi se v močovém měchýři tvoří granulomy, noduly, polypy a dochází k ulceracím, jež jsou příčinou krvácení. Krev je hlavně v posledních porcích moči. V močovém měchýři se tvoří konkrementy a jsou častěji popisovány bakteriální, zvl. salmonelové, infekce močových cest. Chronické dráždění vyvolává metaplazii epitelu, který se může transformovat v karcinom močového měchýře spinocelulárního typu. Tvorba granulomů ve stěně močového měchýře a ureterů vede ke vzniku hydroureterů, hydronefrózy až k renálnímu selhání. **Střevní schistosomóza** se v časně fázi projevuje bolestmi břicha, slabostí, nechutenstvím a subfebriliemi. Těžší infekce mohou připomínat dyzenterický syndrom s křečemi v břiše, tenezmy, průjmem s příměsí krve a hlenu. V pozdní fázi se ve střevní stěně tvoří polypy či nádoru podobné útvary, bilharziomy. Dochází k anemizaci, maligní transformace však při střevní schistosomóze popisována není.

Orgánové komplikace dlouhodobé schistosomózy jsou především spojeny s infekcemi *S. mansoni* a *S. japonicum*. Vajíčka, jež se nedostanou do střevního lumen jsou portálním oběhem zanesena do jater, kde vyvolávají granulomatózní a fibromatózní zánětlivé změny. Dochází k jaterní periportální fibróze (Symmersova fibróza), což postupně vede k portální hypertenzi a splenomegálii. Tvoří se ascites, portokavální anastomózy s typickým caput medusae, pavoučkové névy a jícnové varixy. Hypersplenismus vede k pancytopenii a pacienty ohrožuje těžké krvácení. Portokaválními anastomózami se vajíčka mohou dostat z portálních vén do vena cava inferior, dále přes pravé srdce do plicní cirkulace a embolizovat do plic. Zde se okolo vajíček tvoří granulomy. Arteriitida a obstrukce plicních cév může vyústit do plicní fibrózy, jež vede k prekapilární plicní hypertenzi s následným cor pulmonale. Vajíčka mohou být zanášena do dalších orgánů, např. do kůže, genitálií či dělohy, což může vést ke sterilitě. Závažná je ektopická lokalizace v CNS a v očích, která se projevuje meningoencefalitidou, epilepsií, paraplegií či poškozením zraku.

Diagnostika schistosomóz spočívá v nálezů vajíček v moči nebo ve stolici. Lze vyšetřit roztlakové preparáty po biopsii sliznice močového měchýře, tlustého střeva nebo jater. Serologie je užitečná u cestovatelů a u osob, které nežili dlouhodobě v endemických oblastech. **Diferenciální diagnóza** močové schistosomózy zahrnuje urolithiázu, tumory a

infekce močových cest. Střevní schistosomóza připomíná amébozu, jaterní schistosomóza pak chronickou malárii, leishmaniózu, jaterní cirhózu apod.

Lékem volby schistosomóz, podobně jako většiny ostatních trematodóz, je **praziquantel** (BILTRICIDE, tbl. 600 mg; CESOL, tbl. 150 mg). Nežádoucí účinky jsou mírné, zahrnují bolesti břicha, nauzeu, zvracení, bolesti hlavy, popř. horečku. Praziquantel je kontraindikován je v prvním trimestru gravidity. Nepůsobí na larvální stádia a je účinný až po 21. dnu od nákazy. K léčbě močové i střevní schistosomózy se používá praziquantel jednorázově v dávce 40 mg/kg - 60 mg/kg (podle druhu schistosomy a oblasti infekce) v jedné či více denních dávkách po jídle. Rezistence na praziquantel není častá a účinnost léčby se pohybuje mezi 70 – 90 %. Praziquantel nepůsobí na nezralá vajíčka, proto je vhodné léčbu po 2 – 4 týdnech zopakovat. Při ektopické lokalizaci vajíček postihující CNS či oko se podává praziquantel ve vysokých dávkách (75 mg/kg po dobu 1-3 dnů) v kombinaci s kortikosteroidy. Starší preparáty jako metrifonát a oxamnichin se dnes již používají zřídka (Tab. 6). Úspěšnost léčby se hodnotí ukončením vylučování živých vajíček stolicí či močí. Mrtvá, vývoje neschopná vajíčka mohou být vylučována i několik měsíců po úspěšné léčbě. Kontroly se provádí za 3, 6 a 12 měsíců po léčbě. Za definitivní vyléčení se považuje vymizení životaschopných vajíček po dobu minimálně 6 měsíců. U pacientů, jež vajíčka nevylučují a diagnóza byla prokázána serologicky, kontrolujeme pokles eosinofilie a IgE. Hladiny specifických protilátek mohou přetrvávat i několik let po úspěšné léčbě. Chronické komplikace schistosomózy se léčí symptomaticky. **Prognóza** závisí na tíži infekce (množství vajíček), imunitní odpovědi a včasnosti léčby.

Tab. 5: Léky používané k terapii schistosomózy včetně starších preparátů

Původce	Praziquantel	Metrifonát	Oxamnichin
<i>S. haematobium</i>	2 x 20 mg/kg	7,5-10 mg/kg (max. 600 mg) opakovat za 2 týdny	Není účinný
<i>S. mansoni</i>	2 x 20 mg/kg	Není účinný	J. Amerika: 15-20 mg/kg ve 2 dávkách Afrika: 40-60 mg/kg během 2-3 dnů
<i>S. intercalatum</i>	2 x 20 mg/kg	-	-
<i>S. japonicum</i>	3 x 20 mg/kg	-	-
<i>S. mekongi</i>	3 x 20 mg/kg	-	-

Prevence: Repelenty, vakcína ani chemoprophylaxe se nepoužívají, jedinou ochranou je zamezení kontaktu s kontaminovanou sladkou vodou (včetně tekoucí a hluboké). Rizikové je i sprchování a mytí. V endemických oblastech se intermitentně podává praziquantel všem obyvatelům při prevalenci vyšší než 30 %. Ke kontrole mezihostitelů se používají moluskocida, nově se zavádí biologický boj, ale vzhledem ke změnám prostředí a budování nových vodních zdrojů se schistosomóza v posledním desetiletí spíše dále šíří. Důležitá je výchova obyvatel k správným hygienickým zásadám, používání latrín a zásobení „bezpečnou“ vodou.

PŘEHLED NEJDŮLEŽITĚJŠÍCH SYSTÉMOVÝCH ANTIHELMINTIK

albendazol (ZENTEL, GSK, tbl. 200 mg, tbl. žvýkáci 100 mg, susp. 20 mg/ml)

Charakteristika: benzimidazolový derivát, inhibitor mikrotubulů; částečně je absorbován trávicím traktem a biotransformován játry na sulfoxid, aktivní metabolit

Indikace: střevní nematodózy, larvální toxokaróza, trichinelóza, larva migrans cutanea, hydatidóza, neurocysticercóza; z dalších parazitóz giardióza (lamblióza), mikrosporidiózy

Nežádoucí účinky: nejsou časté, obvykle nezávažné: nauzea, bolesti břicha, zvracení, průjem, bolesti hlavy; vzácně horečka, vyrážka, vypadávání vlasů

Kontraindikace: těhotenství (nepodávat po 7 dnech od začátku posledního menstruačního cyklu); děti do 2 let

Lékové interakce: praziquantel zvyšuje účinnost albendazolu

Poznámky: při dlouhodobém podávání nutná kontrola jaterních testů a krevního obrazu

diethylkarbamazin - DEC (Diethylcarbamazine, tbl. 50 mg)

Charakteristika: piperazonový derivát, rychle se vstřebává z trávicího traktu a dobře proniká do tkání, vylučuje se převážně močí

Indikace: larvální toxokaróza, lymfatické filariózy, onchocerkóza, loáza, drakunkulóza

Nežádoucí účinky: nechutemství, nauzea, zvracení, bolesti břicha a hlavy; alergické reakce s horečkou, vyrážkou a otoky

Kontraindikace: těhotenství, alergie na DEC; opatrnost při poruchách funkce ledvin a u pacientů nad 65 let

Poznámky: postupné zvyšování dávky a současné podání kortikosteroidů snižuje riziko nežádoucích účinků

ivermektin (STROMEKTOL, MSD, tbl. 6 mg)

Charakteristika: polosyntetický makrocyclický lakton, produkt *Streptomyces ivermectilis*; dobře se vstřebává z trávicího traktu, vylučuje se žlučí, má dlouhý poločas (16 – 35 hodin)

Indikace: filariózy, strongyloidóza refraktilní na léčbu; účinný na ektoparazity (svrab)

Nežádoucí účinky: nauzea, zvracení, bolesti břicha

Kontraindikace: těhotenství

Poznámky: u filarióz účinkuje na mikrofilárie, ne dospělé červy

praziquantel (BILTRICIDE, Bayer, tbl. 600 mg; CESOL, MSD, tbl. 150 mg)

Charakteristika: derivát pyrazinoisochinolinu, ovlivňuje metabolismus Ca^{2+} iontů, dobře se vstřebává z trávicího ústrojí, dobře proniká do tkání včetně CNS, metabolizuje se v játrech a vylučuje převážně močí

Indikace: schistosomóza (bilharzióza), ostatní trematodózy, nižší účinnost při fasciolóze, střevní cestodózy, cysticercóza, (hydatidóza)

Nežádoucí účinky: bolesti břicha, nauzea, zvracení, bolesti hlavy při vysokých dávkách, zřídka vyrážka, svědění

Kontraindikace: první trimestr gravidity, laktace, oční cysticercóza; opatrně u kardiaků, pacientů s těžším postižením jater a neurocysticercóze

Lékové interakce: plazmatické hodnoty praziquantelu snižuje dexametazon a rifampicin

thiabendazol (MINTEZOL, MSD, tbl. 500 mg, susp. 100mg/ml)

Charakteristika: benzimidazolový derivát, rychle se vstřebává trávicím ústrojím, metabolizuje se v játrech, vylučuje se močí (90%) a stolicí (10%); absorbuje se též kůží

Indikace: strongyloidóza, larvální toxokaróza, trichinelóza, larva migrans cutanea

Nežádoucí účinky: anorexie, nauzea poměrně časté; vzácněji závratě, zvracení, průjem, bolesti hlavy, přechodná leukopénie, alergické reakce

Kontraindikace: první trimestr těhotenství; opatrnost u pacientů s poruchou jater a ledvin

Lékové interakce: zvyšuje plazmatické koncentrace teofylinu

Poznámky: tablety mají být rozkousány před polknutím a užity po jídle, thiabendazol nepodáváme pacientům s askariózou, neboť hrozí zvýšená migrace červů

Využití zobrazovacích metod v diagnostice a při sledování pacientů s parazitárními infekcemi.

Štukavcová A.

Radiodiagnostická klinika Fakultní nemocnice na Bulovce

Schistosomosa

Onemocnění způsobené krevními motolicemi z čeledi Schistosomatidae (hlavně *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*)

Výskyt : tropické a subtropické oblasti

Vývoj:

Larvální stádium (MIRACIDIUM) se vyvíjí ve vodním prostředí z vajíček, která vylučuje infikovaný člověk. Mezihostitelem jsou vodní plži, kteří pak vylučují invazeschopné CERKÁRIE do vody. Ty pak penetrují kůži člověka a mění se ve SCHISTOSOMULY, které pronikají do krevního oběhu a cév vnitřních orgánů (včetně jater), kde se mění v dospělé HELMINTY odděleného pohlaví. Dospělí jedinci pak vytváří vajíčka.

Patologické procesy v jaterním parenchymu sledovatelné sonograficky (UZ):

S. mansoni postihuje plexy VMS a vytvořená vajíčka se ukládají ve střevní stěně. Část deponovaných vajíček je cestou *v. portae* importována do oblasti jater, kde se usazuje v portálních sinech a indukuje granulomatosní reakci a tvorbu depozit v extracelulární matrix podél poškozeného řečiště. Pokračování tohoto procesu pak vyústí do obrazu periportální fibrosy (PPF). Histologické studie tohoto procesu prokazují, že při terapii je tento proces reversibilní – resorpce kolagenu a granulomatosní reakce podél poškozených portálních sinusoid. Extracelulární matrix má dynamické vlastnosti, které umožňují syntézu, ale i resopci kolagenu a zánětlivé tkáně v periportálních prostorech.

Protože UZ obraz PPF, hodnocených šířkou stěny sekundárních větví portálního řečiště velice dobře koreluje s histologickým obrazem postižení periportálního prostoru granulomatosní zánětlivou reakcí, může tato metoda poskytnout nepřímé, ale validní zhodnocení změn při začátku a pokračování terapie a to průkazem parciální neb úplné regrese PPF. Proto byla vytvořen WHO systém hodnocení stágingu periportální fibrosy způsobené schistosomální infekcí.

PBWT (portal branch wall thickening):

Je prakticky stejná u neinfikovaných jedinců jak v endemických tak i neendemických oblastech a její hodnota je u zdravých jedinců závislá jen na váze (0.52) a věku jedince (0.3) Měření PBWT na UZ je charakterizovaná jako vzdálenost mezi vnitřní a zevní částí šířky stěny periportálního echogenního prstence a to na 2-3 sekundárních větvích porty mimo jejich větvení.

Měření střední PBWT v endemických oblastech (Etiopie)

- A. normální sonografický nález na jaterním parenchymu
- B. 2,7mm (0.6)incipientní (možná) PPT
- C. 3,8mm (0.7)..... pravděpodobná PPT
- D. 3,9mm (0.5).....střední PPT
- E. 5,6mm (1.3)pokročilá PPT
- F. nad 5,6mm - pokročilá PPF - se známkami portální hypertenze

X,Y,Zdalší difuzní postižení jater.....steatosa, cirhosa

Obraz PPF (WHO klasifikace)

A. normální UZ obraz jater

B. minimální zesílení stěny periportálních a segmentárních větví

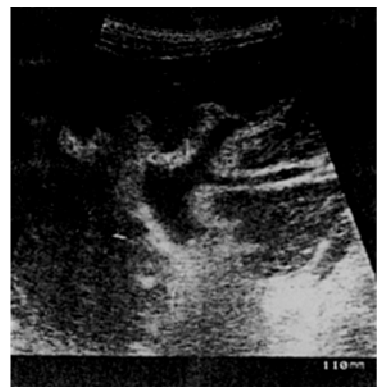
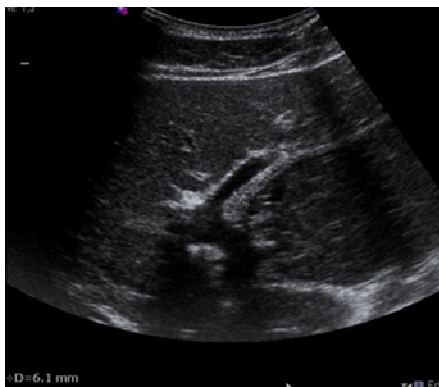
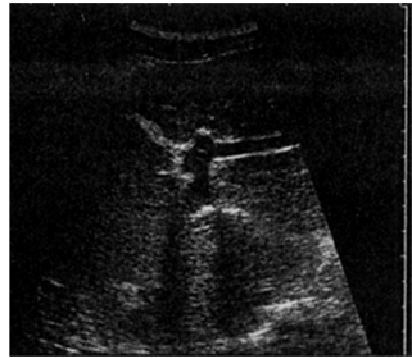
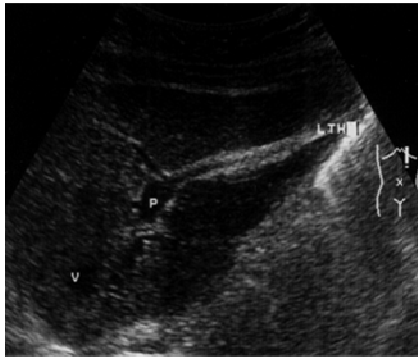
C. echogenní prsteneček kolem cév na příčném řezu a na podélném řezu vznik echogenních „trubek“ paralelně s portálním řečištěm

D. D. Echogenní okružní lemující bifurkaci VP a hlavních větví, rozšiřování stěny hlavních portálních žil

E. E. Hyperechogenní plošky kolem cév s lehkou expanzí do okolního parenchymu jater

F. F. Hyperechogenní proužky a pásy expandující do okolí sekundárních větví a zarámovávající bifurkaci porty ve fibrosní tkáni

G. X,Y,Z..... obraz cirhózy, steatosisy, jiné hepatobiliární choroby



Hydatidosa

Echinococcus granulosus (tasemnice měchožil zhoubný)

Vývoj:

Člověk je meziphostitelem (larvální stadium) a většinou je infikován náhodně od psových šelem (vylučují vajíčka se stolicí do prostředí). Vajíčka dostávající se do GIT meziphostitele, onkosféry se uvolňují v duodenu z embryonálních obalů a pronikají do krevního a lymfatického oběhu a ním do různých tkání meziphostitele, kde se larvy vyvíjejí a vytvářejí cystické útvary (HYDATIDA = MĚCHOŽIL), které během několika týdnů dosahují velikosti cca 2cm. V této cystě se tvoří sekundární měchýřky a v nich se vytváří zárodky tasemnice (PROTOSKOLEXY). Parazit dokončuje svůj vývoj pokud jsou protoskolexy požití definitivním hostitelem.

RTG zobrazení umožňuje zhodnocení životaschopnosti parazitů

Aktivní stadium

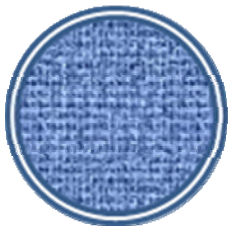
CL

cystická léze bez zobrazení její stěny
(tzv. jednoduchá nekomplikovaná cysta)



CE1

cysta s patrnou stěnou a vnitřními echy
(obraz vznášejících se sněhových vloček)



CE2

cysta s patrnou stěnou a vnitřní septací



Přechodné stadium

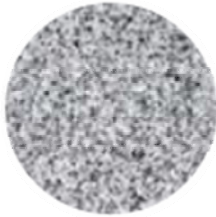
CE3

cysty, které mohou obsahovat separované laminární membrány, případně jsou částečně kolabovány



Inaktivní stadium
CE4

nehomogenní masa ohraničená zevní stěnou
cysty



CE5

cysta jakéhokoliv tvaru s tenkými
kalcifikacemi v její stěně



Onchocerkosa

- Filariosa podkožní
- Onemocnění vyvolané Vlasovcem kožním (*Onchocerca volvulus*)
- Afrika a Latinská Amerika – tropické a subtropické oblasti
- Přenašeč muchničky rodu *Simulium*
- Mikrofilárie (mikroskopické larvy) cirkulují v krvi nebo se koncentrují v podkožním tkanivu.
- Charakteristickým příznakem je vznik fibrosních tumorů v podkožní tkáni, obsahující dospělé parazity
- Onchodermatitida – svědící erytém, změny pigmentace, hyperkeratosa
- Onchoftalmie – chronická konjunktivitida, sklerotizující keratitida, záněty čočky, atrofická chorioretinitida, chronická papilitida a atrofie očního nervu vedoucí ke ztrátě zraku (říční slepota)

Alveolární hydatidóza – nově se objevující onemocnění.

Kolářová L.¹ & Hozáková-Lukáčová L.²

¹NRL pro tkáňové helmintózy, IPVZ Praha, I. LF UK, Praha;

²Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

Alveolární hydatidóza nebo-li echinokokóza (AE) patří mezi alimentární zoonózy severní polokoule, které je vyvoláno larválními stadii tasemnice druhu *Echinococcus multilocularis*. Až do 90. let minulého století patřila AE ve střední Evropě patřila ke vzácně se vyskytujícím onemocněním, které bylo diagnostikováno zejména ve Švýcarsku, Rakousku, Německu a Francii. Od poloviny 90. let však dochází nejen k mírnému nárůstu incidence v uvedených zemích, ale i k jeho průkazu v zemích nových; vedle Polska, Slovenska a Maďarska (Eckert a Deplazes, 2004) se s ním setkáváme také v České republice (Skalický a kol., 2008; Lukáčová a kol., 2009).

Dospělé tasemnice žijí v tenkém střevě masožravců (např. liška, pes, kočka). S jejich trusem jsou vylučována vajíčka, která jsou bezprostředně po defekaci schopná infikovat mezihostitele v nichž proběhne larvální vývoj. K přirozeným mezihostitelům patří zejména hlodavci, náhodným mezihostitelem však může být i člověk. V jejich zažívacím traktu se z vajíček uvolňují larvy, které pronikají střevem a krevním nebo lymfatickým řečištěm migrují prakticky vždy do jater, kde vytvářejí cystu (hydatida). Hydatida difúzně prorůstá do okolní tkáně a destruuje ji; růst cysty připomíná nádorové bujení. Zdrojem růstu cysty jsou germinativní buňky, které jsou přítomny na periferii hydatidy; exogenním pučením se tyto buňky uvolňují a krevním řečištěm metastazují do orgánů dutiny břišní, retroperitonea, ale i do plic, mozku a kostí. Současně s periferním nárůstem hydatidy dochází v jejím středu k nekróze a kalcifikaci. U neléčených pacientů můžeme detekovat jedno i více ložisek s různou velikostí (od několika mm až po 20 cm) (Amman a Eckert, 1996).

Růst hydatidy a rozvoj klinických příznaků je odvislý na imunitním stavu postiženého jedince. U imunokompetentních osob je pomalý a inkubační doba dlouhá. Počáteční fáze infekce je vždy asymptomatická a trvá 5-15 let. Prvními příznaky bývají ikterus, bolesti v epigastriu, únavnost a váhový úbytek; u asymptomatických pacientů může být jako první projev AE náhodně zjištěna hepatomegalie (Amman a Eckert, 1996). Imunosuprese (např. v důsledku HIV infekce) vede k zrychlenému růstu alveokoka a fatálnímu průběhu onemocnění (Kern a kol., 2003).

Z diagnostického hlediska AE mají zásadní význam zobrazovací metody, sérologická a u nejasných případů i histologická vyšetření. Metodou volby je vyšetření UZ a CT, jimž lze prokázat u rozvinuté formy AE heterogenní hypoechogenní masu s nekrotickými ložisky a kalcifikacemi; ložiska nemají zřetelně vyvinutou parazitární stěnu a jejich okraje nejsou pravidelné. Použijeme-li obě metody současně, je třeba vzít v úvahu, že vzácně získáváme shodné výsledky; ty se prokazují jen v 42 % pacientů (Reuter a kol., 2000). MR je přínosná pro zobrazení patologických změn v hepatálním cévním řečišti a v přilehlých orgánech, avšak není spolehlivá při průkazu kalcifikovaných ložisek (Pawlowski a kol., 2001). Zobrazovací metody mají význam nejen pro stanovení diagnózy, ale i pro hodnocení účinnosti léčby. V porovnání s uvedenými metodami však dosahujeme nejlepších výsledků pomocí PET, kterou lze sledovat účinnost léčby benzimidazoly; při úspěšné léčbě zaznamenáváme pokles vychytávání fluorodeoxyglukózy, což signalizuje nižší aktivitu parazitárního ložiska (Ehrhardt a kol., 2007). Příznivý výsledek může přispět k ukončení dlouhodobé terapie u neoperabilních ložisek (Stumpe a kol., 2007). Kontrolní PET se provádí s odstupem 12-18 měsíců. Přes svou citlivost mají však zobrazovací metody své limity: i přes negativní PET

byly v některých případech prokázány rekurence onemocnění i za několik let po ukončení léčby (Stumpe a kol., 2007). Proto je nezbytné provádět v pravidelných intervalech (v intervalu 1x za rok) opakované kontroly pacientů i po ukončení terapie (Pawlowski a kol., 2001).

Vyšetření zobrazovacími metodami jsou doplňována sérologickým vyšetřením. Sérologie má nezastupitelný význam v počáteční fázi AE (tzn. v době, kdy jsou ložiska malá a tudíž obtížně detekovatelná zobrazovacími metodami) a používá se i pro kontrolu úspěšnosti chirurgické léčby. V případě, že byla hydatida zcela odstraněna, hladiny specifických protilátek pozvolna v průběhu několika měsíců klesají. Pro hodnocení účinnosti konzervativní léčby však mají sérologické testy omezený význam neboť i v situaci, kdy dojde k úhynu hydatidy, mrtvý parazitární útvar, přetrvávající velmi dlouhou dobu (i několik let), je zdrojem antigenů, které stimulují imunitní odpověď (Reuter a kol., 2000).

Při úvodních sérologických vyšetřeních se využívají zejména ELISA testy s různými typy antigenů. Získané výsledky vždy interpretujeme s ohledem na údaje anamnestické, klinický průběh a výsledky zobrazovacích metod. V případě negativních sérologických výsledků a setrvávajícím podezření na AE je možné ve vybraných případech vyšetření PCR, kterým detekujeme parazitární DNA nebo RNA v biologickém materiálu získaném diagnostickou punkcí. Při tomto typu vyšetření je však třeba mít na zřeteli, že hrozí riziko diseminace parazitárních buněk (Myjak a kol., 2003).

Základní laboratorní vyšetření mají při podezření na AE limitovaný význam. Eozinofilie obvykle chybí, hyperimmunoglobulinemie (přítomná u většiny pacientů) je důsledkem polyklonální protilátkové odpovědi. Zatímco sledování specifických protilátek má malý význam pro kontrolu konzervativní léčby, přínosnější může být sledování hladin celkového IgE; při úspěšné terapii jeho hladina během několika měsíců klesá (Lukáčová a kol., 2009). O nezbytnosti terapie AE svědčí skutečnost, že neléčené případy jsou až ve 100% smrtelné (Torgerson a kol., 2008). Terapie spočívá v chirurgickém odstranění parazitárních ložisek v kombinaci s chemoterapií benzimidazoly (albendazol, mebendazol), které se podávají již před operací a ještě nejméně 2 roky po zákroku (Reuter a kol., 2000). U neoperabilních případů je léčba benzimidazoly dlouhodobá až celoživotní (Pawlowski a kol., 2001).

Potěšitelné je, že při konzervativní léčbě nedochází k podstatnému zkrácení života pacientů. Úspěšná léčba vede ke stabilitě či regresi nálezu na zobrazovacích metodách, poklesu hladin celkových IgE protilátek, stabilitě či poklesu specifických protilátek proti antigenům *E. multilocularis* a při nepřítomnosti nežádoucích účinků léčby (Reuter a kol., 2000). Problémem zůstává léčba benzimidazoly v těhotenství pro jejich teratogenní účinky.

Přestože lesní plody mohou být kontaminovány vajíčky tasemnic, není zřejmé, jak významný je jejich sběr a konzumace neboť nebylo dosud objasněno, zda-li nahodilé pozření malého počtu vajíček tasemnic vede k rozvoji AE. Současné studie naznačují, že největšímu riziku AE jsou vystaveny osoby trvale žijící a pracující v oblastech s endemickým výskytem *E. multilocularis* (např. farmáři), přičemž riziko infekce je výrazně vyšší u těch osob, které zároveň chovají psy a kočky, jež mohou být rezervoárem infekce (Kern a kol., 2003). Osobám trvale vystaveným riziku infekce jsou proto doporučována preventivní kontrolní vyšetření zahrnující např. sérologická vyšetření a vyšetření ultrazvukem (Pawlowski a kol., 2001). Do roku 2006 byl v České republice popsán pouze jeden případ humánní AE; jednalo se 74letou ženu z okresu Klatovy (Šlais a kol., 1979). Od roku 2006 u nás bylo zaznamenáno celkem 6 případů AE (Skalický a kol., 2008; Lukáčová a kol., 2009; databáze NRL pro tkáňové helmintózy, nepublikováno). S ohledem na současný nárůst populace lišek v celé Evropě lze předpokládat zvýšené riziko AE, ke kterému došlo v souvislosti s vakcinací těchto zvířat proti vzteklině, jež v minulosti jejich populaci výrazně decimovala (Romig a kol., 2006). V ČR byly tasemnice prokázány u lišek, psů a koček (přehled viz Kolářová a kol.,

1999). Během 1997-1998 dosahovala prevalence u lišek místy až 63,6 %; podobně jako v jiných evropských zemích byl prokázán nakažený lišky i ve městech (Martínek a kol, 2001). Na základě uvedeného můžeme tedy předpokládat, že se s AE budeme setkávat na našem území častěji než v minulosti.

Literatura

- Amman, R., Eckert, J.** Cestodes: Echinococcus. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 25: 655-689, 1996.
- Eckert, J., Deplazes, P.** Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a Zoonosis of Increasing Concern. *Clin. Microbiol. Rev.* 17:107-135, 2004.
- Ehrhardt, A.R., Reuter, S., Buck, A.K., Haenle, M.M., a kol.** Assessment of disease activity in alveolar echinococcosis: a comparison of contrast enhanced ultrasound, three-phase helical CT and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Abdom. Imaging* 2007.
- Kolářová, L.** *Echinococcus multilocularis*: new epidemiological insights in Central and Eastern Europe. *Helminthologia* 36: 193-200, 1999.
- Kern, P., Bardonnat, K., Renner, E., Auer, H., Pawlowski, Z., Ammann, R.W. a kol.:** European Echinococcosis registry: human alveolar echinococcosis, Europe, 1982-2000. *Emerg. Infect. Dis.* 9: 133-139., 2003.
- Lukáčová L., Kolářová L., Rožnovský L., Hiemer I., Denemark L., Čuřík R., Dvořáčková J.** Alveolární echinokokóza – nově se objevující onemocnění? *Čas. lék. českých* 2009, v tisku.
- Martínek K., Kolářová L., Červený J.** *Echinococcus multilocularis* in carnivores from the Klatovy district of the Czech Republic. *J. Helminthol.* 75: 61-66, 2001.
- Myjak, P., Nahorski, W., Pietkiewicz, H., von Nickisch-Roseneck, M. a kol.** Molecular confirmation of human alveolar echinococcosis in Poland. *Clin. Infect. Dis.*, 37: 121-5, 2003.
- Pawlowski, Z.S., Eckert, J., Vuitton, D.A., Ammann, R.W., Kern, P. a kol.** Echinococcosis in humans: clinical aspects, diagnosis and treatment. In: Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS eds. *WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern*. Paris: Office Internationales des Epizooties. 2001; pp. 20-71.
- Reuter, S., Jensen, B., Buttschoen, K., Kern, P.** Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. *J. Antimicrob. Chemother.* 46: 451-456, 2000.
- Romig, T., Dinkel, A., Mackenstedt, U.** The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitol. Int.* 55: 187-191, 2006.
- Skalický, T., Třeška, V., Martínek, K., Mukenšnábl, P., Sunar, A., Liška, V., Špidlenová, A.** Alveolární hydatidóza – vzácný případ jaterního postižení v české republice. *Čes. slov. gastroent. hepatol.* 62: 30-33, 2008.
- Stumpe, K.D.M., Renner-Schneiter, E.C., Kuenzle, A.K., Deplazes, P.** F-18-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography of *Echinococcus multilocularis*. Liver Lesions: Prospective Evaluation of its Value for diagnosis and Follow-up during Benzimidazole Therapy. *Infection* 35: 11-18, 2007.
- Torgerson, P., Schweiger, A., Deplazes, P., Pohar, M., Reichen, J., Ammann, R., Tarr, P., Halkik, N., Müllhaupt, B.** Alveolar echinococcosis: From a deadly disease to a well- controlled infection. Relative survival and economic analysis in Switzerland over the last 35 years. *J. Hepatol.* 49: 72-77, 2008.

Případ dirofilariózy importované z Řecka

(Stručný úvod do problematiky dirofilarióz u lidí a kazuistika případu)

Ditrich O.^{1,2}, Vítková P.³, Compel V.⁴, Stejskal F.⁵, Votruba M.⁶, Mallátová N.⁷

¹Biologické centrum AV ČR, vvi, Parazitologický ústav, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice

²Přírodovědecká fakulta JU, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice

³Patologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice

⁴Privátní ordinace pro gastroenterologii a internu, Senovážné nám 1616, 37001 České Budějovice

⁵Oddělení tropické medicíny 1. LF UK a FN Na Bulovce, Studničkova 7, 120 00 Praha 2

⁶Oddělení úrazové a plastické chirurgie, Nemocnice Č.B., a.s., B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice

⁷Laboratoř parazitologie a mykologie, Nemocnice Č. B., a.s., B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice

Dirofilariózy patří k takzvaným nově hrozícím infekcím („emerging infectious diseases“). Jde o infekční onemocnění, jejichž šíření je pozorováno celosvětově a je známo, že často úzce souvisí s cestováním lidí, přemísťováním zvířat a s globálními klimatickými změnami, zejména oteplováním. Autochtonní výskyt dirofilariózy psů byl zaznamenán i na našem území (Svobodová a spol. 2005) a lidské infekce byly popsány na Slovensku (Beladičová a Valentová 2005, Babal a spol. 2008, Ondriska a spol. 2008). V Evropě byla řada lidských infekcí popsána zejména ze Středozeří (Genchi a spol. 2001, Cordonnier a spol. 2002, Pampiglione a Rivasi 2000, Pampiglione a spol. 2001).

Dirofilariózy způsobují parazitické hlístice rodu *Dirofilaria* z řádu Spirurida, nadčeledi Filarioidea (filárie). Ve svých životních cyklech střídají savce (většinou šelmu) a krevsají hmyz (většinou komára), který infekci přenáší: nasaje krev s larvami prvního stádia, zvanými mikrofilárie, ty se v jeho malpígičích trubcích vyvinou až do třetího stádia – invazní larvy - a při dalším sání může být infikován další hostitel. Tím je ve většině případů opět šelma, avšak komár může přenést dirofilarie i na člověka. První případ lidské dirofilariózy působené *D. immitis* byl popsán v New Orleans (Faust a spol. 1941) a od té doby byla u lidských pacientů postupně nalezena celá řada druhů (Tab. 1).

Tabulka 1: Přehled druhů dirofilarií, nalezených u člověka, a jejich typických hostitelů.

druh	typičtí hostitelé	geografické rozšíření	lokalizace
<i>D. immitis</i>	psovitě (a kočkovitě) šelmy	Amerika, Evropa, Asie, Austrálie	srdce
<i>D. repens</i>	psovitě šelmy	Evropa, Asie	podkoží
<i>D. tenuis</i>	mýval	severní Amerika	srdce
<i>D. ursi</i>	medvěd baribal	severní Amerika	podkoží
<i>D. striata</i>	kočkovitě šelmy	severní. Amerika	svalovina
<i>D. lutrae</i>	vydra	severní Amerika	podkoží
<i>D. subdermata</i>	dikobraz	Amerika	podkoží
<i>D. spectans</i>	vydra (rod <i>Pteronura</i>)	jižní Amerika	srdce

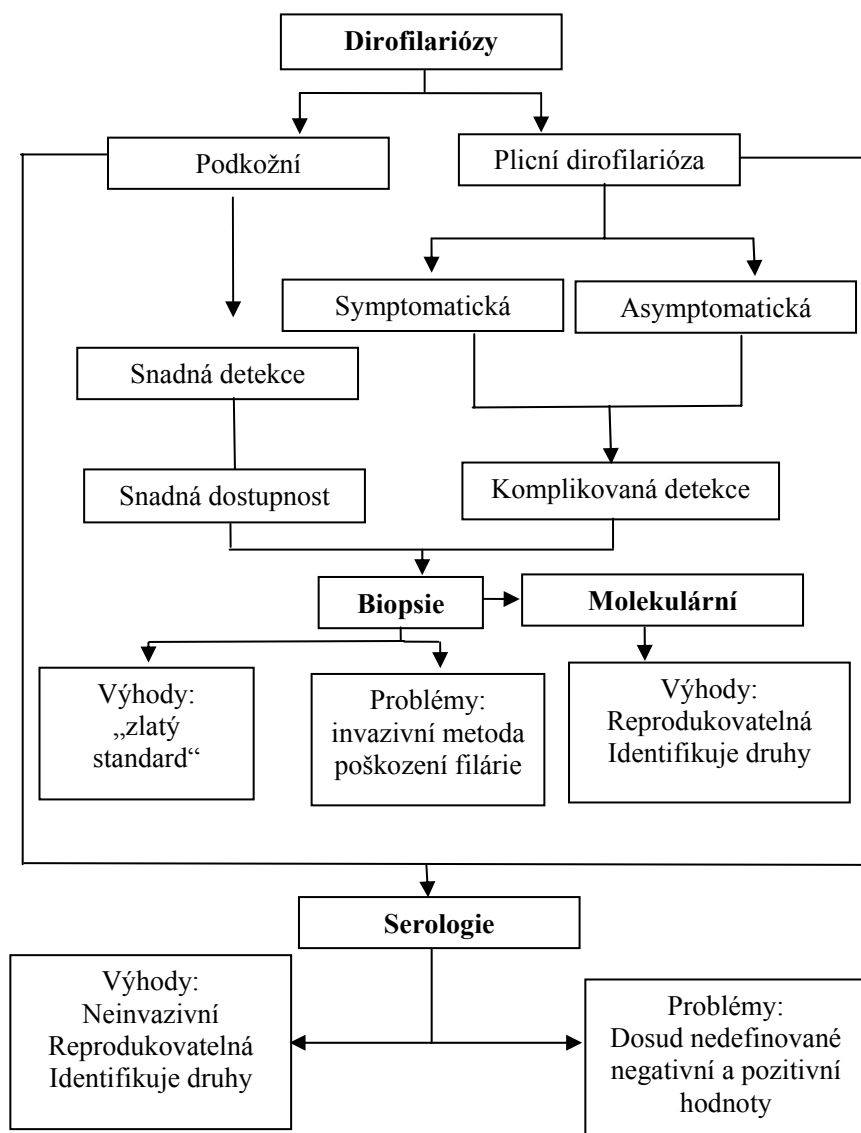
Nejčastějšími přenašeči jsou komáři rodu *Aedes*, *Anopheles* a *Culex*, u druhu *D. ursi* muchničky. Kromě uvedených dobře dokumentovaných nálezů bývají ještě z člověka uváděny pochybné druhy *D. lousianensis* a *D. magalhaesi*. V tabulce jsou druhy seřazeny podle četnosti infekcí člověka, infekce působené *D. immitis* jsou však u psů i lidí nejčastěji asymptomatické a zůstávají neodhaleny, séroprevalence je však v některých oblastech vysoká (Espinoza a spol. 1993, Muro a spol. 1991, 1999, Prieto a spol. 2000). Nejčastějším druhem působícím symptomatickou dirofilariózu je *D. repens*. Lokalizace dirofilarií v člověku jako v netypickém hostiteli se často liší od lokalizace v hostiteli typickém. *Dirofilaria immitis* působí u člověka kardiopulmonární infekce, projevující se posléze jako plicní noduly (Cordero a spol. 1992, Tsung a Liu 2003) a vyskytuje se i v podkoží. Ostatní druhy bývají nalézány také v podkoží a zvláštní afinitu mají k oku, kde působí infekce spojivky, očního

víčka a dokonce i sklívce. Byly však popsány i případy plicní infekce působené *D. repens* (Rivasi a spol. 2006). Ve většině případů v lidském organismu dirofilárie nedosáhnou dospělosti a skončí ve čtvrtém larválním stádiu; pokud dospějí, bývají většinou osamoceny a nemohou se pářit. Většinou u člověka nedosahují svých maximálních velikostí (*samice D. immitis* až 30 cm, *D. repens* 18 cm, samci méně než poloviční), přesto mohou přesahovat 10 cm i více. V lidské krvi se tak na rozdíl od krve přirozených hostitelů většinou neobjevují mikrofilárie, výjimkou je případ lidské infekce působené *D. repens* popsáný ve Francii (Nozais a spol. 1994). Patologické účinky a symptomy jsou tak působeny samotnou přítomností velkých helmintů ve tkáni. Kardiopulmonární infekce se projevují paradoxně mnohem méně výrazně, než infekce v podkoží a nejvýraznější bývají infekce oční. Přestože se dříve tvrdil opak, infekce dirofiláriemi vyvolávají poměrně silnou imunitní odpověď a ta může souviset s některými dalšími příznaky lokalizovanými mimo postižené místo.

Přítomnost specifických protilátek v krvi lze využít i při diagnostice dirofilariózy, avšak značné množství případů je diagnostikováno *ex post* v bioptickém materiálu získaném při chirurgickém zákroku. Terapie dirofilariózy spočívá v chirurgickém odstranění helminta a okolní nekrotické tkáně, někdy se doporučuje podání antihelmintik (ivermectin a diethylcarbamazin).

Nejvýznamnější problémy diagnostiky jsou shrnuty na schématu 1.

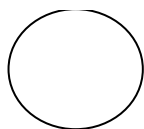
Schéma 1: Diagnostika dirofilariózy lidí (Muro et al. 1999, upraveno).



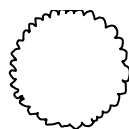
Diagnostickým problémem může být rozlišení jednotlivých druhů dirofilárií, obzvláště v případech retrospektivní diagnostiky, pokud není materiál vhodně uchován. Pokud je materiál čerstvý nebo správně fixovaný, lze s výhodou využít molekulárně biologickou diagnostiku založenou na PCR (Genchi a spol. 1993, Rivasi a spol. 2006). Pokud nemohou být využity ani molekulární ani serologické metody, využívají se morfologické znaky a do určité míry i anamnestické údaje (geografická oblast, v níž byl pacient infikován). Na predilekční lokalizaci se naopak spolehnout nelze. Z morfologických znaků se využívá typický povrch kutikuly na předním konci a zejména povrch kutikuly ve střední části těla: zatímco podrod *Dirofilaria*, kam patří *D. immitis*, jej má hladký, pro podrod *Nochtiella*, kam patří ostatní druhy uvedené v tab. 1, jsou typické podélné kutikulární hřebeny viditelné i na průřezu na histologických preparátech a přítomné i na kutikule larválních stádií (Gutierrez 2000). Tento jednoduchý rozlišovací znak je znázorněn na schématu 2.

Schéma 2.: Kutikula dvou podrodů rodu *Dirofilaria* na příčném průřezu helmintem.

podrod *Dirofilaria*



podrod *Nochtiella*



Případ infekce dirofilárií, se kterým jsme se setkali se podobá stovkám případů popsaných v literatuře. Přesto považujeme za užitečné se o něm zmínit. I když je to zatím první případ lidské dirofilariózy u nás, lze předpokládat, že zdaleka není případem posledním a odborná veřejnost by na ně měla myslet.

Kasuistika – žena rok nar. 1982:

Cestovní anamnéza: Pracovala v hotelu na Korfu v Řecko od konce května 2007 do 9.10.2007. Poštípána hmyzem byla opakovaně, ale přetrvávající eflorescenci v místě poštípání nezaznamenala.

NO: Koncem prosince 2007 se objevily první potíže: bolesti šlach na ruku a bolesti zad. Byla vyšetřena praktickým lékařem a léčena na rehabilitaci. V lednu 2008 byl diagnostikován zánět šlach na PDK. Na kůži se začaly objevovat erytematózní, okrouhlé skvrny s edémem, který vytvářel až boule. Jejich velikost se měnila, průměr byl maximálně asi 10 cm. Migrovaly po těle z oblasti pravého ramene, přes loket až na zápěstí, potíže odezněly během asi 10 dnů, ale vrátily se úporné migrující bolesti zad, které omezovaly pohyb.

Potíže byly dlouhodobé, pokračovaly do dubna, kdy se objevila boule ve skalpu, poté boule na obličeji, na tváři pod okem, dále velká boule na nose, postupně na obou spáncích. Posléze, kolem 23. 4. 2008 se vytvořila boule na čele, která byla ve srovnání s předchozími zarudlejší, teplejší a bolestivější, její velikost se měnila a dosahovala průměru až 8 cm. Pacientka byla odeslána na chirurgii k exstirpaci tohoto útvaru. Tam bylo vysloveno podezření na lipom a 19.5. byla provedena excize. V bioptickém materiálu byl nalezen tenký objekt dlouhý téměř 7 cm, který byl odeslán na patologii. Tam byl zpracován klasickou histologickou technikou a obarven hematoxylinem – eosinem. Na řezech byly podélné a šikmé řezy objektem připomínajícím parazitickou hlístici, proto byly vzorky odeslány do parazitologické laboratoře. V ní bylo vysloveno podezření na filariózu a histologický preparát byl odeslán ke konzultaci na Parazitologický ústav AV ČR v Českých Budějovicích, kde byl parazit určen jako nedospělá dirofilárie z podrodu *Nochtiella*, pravděpodobně *Dirofilaria repens*. Pacientka současně prodělala tonzilitidu s vysokou horečkou (40 °C) a výrazným zvětšením podčelistních uzlin vlevo.

Vybrané laboratorní výsledky:

5/2008: FW 6/17; KO: leu 7 200/μl; **eozinofily 0,06 % (432/ μl)**

Vyšetření buněčné imunity v normě, autoprotilátky negativní, ASLO mírně zvýšený

RTG VDN, kost skalní, S+P: přiměřený nález

Serologie larvální toxokarózy negativní

10/6/2008: Mírně zvýšená sedimentace; v KO mírná eozinofilie, a mírně prodloužené koagulace

22/7/2008 (2měsíce po extirpaci nodulu):

Subj.: Na čele v místě operace se objevila drobná bulka průměru 5 mm, jinak bez potíží

AA: senná rýma - alergie na pyl a prach

Výsledky: KO: leu 4 800/μl; **eozinofily 0,08 % (384/ μl)**

Imunologie: IgG 10.70 g/l; IgA 1.79 g/l; IgM 1.86 g/l; **cIgE: 572 MJ/ml**, ostatní v normě

Sérologie tkáňových helmintóz včetně filariózy: negativní (NRL pro tkáňové helmintózy, prof. Kolářová) Krevní nátěry na mikrofilárie negativní

11/09/2008: B748 Jiná filarióza

Subj.: Na čele (v místě, kde byla odstraněna dirofilarie) se opět intermitentně objevuje otok velikost hrášku, který trvá maximálně 1-2 dny , celkově bez potíží, občas pocit, že nemůže dodechnout, kašel neguje.

Výsledky: KO: leu 5 600/μl; **eozinofily 0,02 % (112/ μl)**

24/03/2009: Imunologie: IgG 10.70 g/l; IgA 1.79 g/l; IgM 1.86 g/l , ostatní v normě

Subj.: Potíže postupně odezněly bez dalšího terapeutického zásahu.

cIgE: 226 MJ/ml ostatní vyšetření v normě

Sérologie filariózy: subhraniční titry (NRL pro tkáňové helmintózy, prof. Kolářová)

Z uvedených výsledků je patrné, že pacientka byla pravděpodobně infikována jediným exemplářem dirofilárie při letním pobytu v Řecku. Přesto byl vliv infekce na zdravotní stav až překvapivě výrazný a zdaleka nešlo o klinicky němou infekci. Ošetřující lékaři dávají do souvislosti s infekcí i zánětlivé změny a silné bolesti na různých částech těla, které přetrvávaly více než 9 měsíců. V souladu s literárními údaji infekce vyvolala mírnou eosinofilii, avšak na rozdíl od většiny nových literárních údajů nevyvolala signifikantní tvorbu specifických protilátek.

Lze předpokládat, že podobných případů u nás bude přibývat, jak kvůli šíření samotného parazita, tak kvůli stále rostoucímu cestování lidí a transportu domácích mazlíčků, zejména psů a koček na velké vzdálenosti (dovolené, výstavy, prodej, plemenitba). Cestovatelé by se měli chránit před komáry i v nemalarických oblastech. Odborná veřejnost by měla s rizikem dirofilariózy počítat a myslet na ni zejména v případech stěhujících se podkožních lézí. Pokud je při chirurgickém zákroku helmint izolován, doporučujeme kontaktovat parazitologickou laboratoř, případně jej fixovat alkoholem, aby se usnadnila jeho molekulární diagnostika.

Literatura:

- Babal P, Kobzová D, Novák I, Dubinský P, Jalili N (2008) First case of cutaneous human dirofilariosis in Slovak Republic. Bratisl Lek Listy 109: 486-488
- Beladičová, V, Valentová D (2005) Prvý záchyt dirofilárii na Slovensku. In: Holková R., Totková A, Klobušický M. (ed). XII. Aktuálne problémy humánnej parazitológie. Bratislava: 11 – 12.
- Bronshtein AM, Supriaga VG, Stavrovskii BI, Sabgaida TP, Luchshev VI, Korotkova GI, Legon'kov IuA, Firsova RA, Darchenkova NN, Starkova TV, Zhukova LA, Bugrov AN (2003) Human dirofilariasis in the Moscow region. Med Parazitol (3): 51-6
- Cordero M, Muro A, Simon F, Tapia JL, Espinoza E (1992) Are transient pulmonary nodules a common event in human dirofilariosis? Clinical Investigator 70: 437-440
- Cordonnier C, Chatelain D, Nevez G, Sevestre H, Gontier MF, Raccurt CP (2002) Problèmes soulevés par le diagnostic de la dirofilariose humaine à distance d'une région enzootique connue. Rev Med Intern 23: 71-76
- Espinoza E, Cordero M, Muro A, Lorente F, Simón F (1993) Anti-*Dirofilaria immitis* IgE: Seroepidemiology and seasonal variation in an exposed human population. Trop Med Parasitol 44: 172-176
- Faust EC, Thomas EP, Jones J (1941) Discovery of human heartworm infection in New Orleans. J Parasitol 27: 115-122
- Genchi C, Venco L, Magnino B, Di Sacco B, Perera L, Bandi C, Pignatelli P, Formaggini L, Mazzucchelli M. (1993) Aggiornamento epidemiologico sulla filariosi del cane e del gatto. Veterinaria. 2, suppl., 5-11

- Genchi C, Kramer LH, Prieto G (2001) Epidemiology of canine and feline dirofilariasis: a global view. In: Heartworm infection in humans and animals (F Simón and C Genchi, eds.), Ediciones Universidad de Salamanca, pp 218
- Gutierrez Y (2000): Diagnostic Pathology of Parasitic Infections with Clinical Correlations. 2nd Edition. New York: Oxford University Press: 1 - 769
- Milanez de Campos J R, Barbas CSV, Filomeno LTB, Fernandez A, Minamoto H, Filho JVB, Jatene FB (1997) Human Pulmonary Dirofilariasis Analysis of 24 Cases From Sao Paulo, Brazil, CHEST 112: 729-33
- Muro A, Cordero M, Ramos A, Simón F (1991) Seasonal changes in the levels of anti-*Dirofilaria immitis* in an exposed human population. Trop Med Parasitol 42: 371-374
- Muro A, Genchi C, Cordero M, Simon F (1999) Human dirofilariasis in the European Union. Parasitol Today 15: 386-389
- Nozais, J.P., Bain, O., Gentilini, M., (1994) Un cas de dirofilariose sous-cutanée à *Dirofilaria (Nochtiella) repens* avec microfilarémie en provenance de Corse. Bull. Soc. Pathol. Exotique 87, 183-185.
- Ondriska F, Lengyel D, Miterpáková M, Valentová D, Beladičová V, Lengyelová A, Strehárová A, Dubinský P (2008) Další případ humánnej dirofilariózy v SR. Sborník abstraktů: VIII. české a slovenské parazitologické dny, Sezimovo Ústí. 2008: 71
- Orihel TC, Eberhard ML (1998) Zoonotic filariasis. Clinic Microbiol Rev 11: 366-388
- Pampiglione S (1995) Un cas probable de dirofilariose humaine sous-conjonctivale observé par *Amatus lusitanicus* dans le Midi de la France au XVIe siècle. Parasite 2: 92
- Pampiglione S, Rivasi F (2000) Human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nochtiella) repens*: an update of world literature from 1995 to 2000. Parassitologia 42: 235-254
- Pampiglione S, Rivasi F, Angeli G, Boldorini R, Insensati RM, Pastormerlo M, Pavesi M, Ramponi A (2001) Dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in Italy, an emergent zoonosis: report of 60 cases. Histopathology 38: 344-354
- Prieto G, Cancrini G, Muro A, Genchi C, Simón F (2000) Seroepidemiology of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in humans from three areas of Southern Europe. Res Rev Parasitol 60: 95-98
- Rivasi F, Boldorini R, Criante P, Leutner M, Pampiglione S (2006) Detection of *Dirofilaria (Nochtiella) repens* DNA by polymerase chain reaction in embedded paraffin tissues from two human pulmonary locations. APMIS: 566 - 573
- Svobodová Z, Svobodová V, Beladičová V, Valentová D (2005) Filariózy psů – aktuální onemocnění přenášená komáry. Veterinářství 55: 546-551
- Tsung SH, Liu CC (2003) Human pulmonary dirofilariasis in Taiwan. J Formos Med Assoc 102 42-5
- Vélez ID, Montoya MN, Prieto G, Morchón R, Simón F (2001) Epidemiology of human dirofilariasis. In: Heartworm infection in humans and animals (F. Simón and C. Genchi, eds.). Ediciones Universidad de Salamanca, 218 pp.

Dirofilarióza na Slovensku

^{1,8}Jalili N., ²Ondriska, F., ³Babál, P., Kozbová, D., ⁴Novák, I., ⁵Lengyel, D., ⁶Miterpaková, M., ⁶Dubinský, P., ⁷Valentová, D., ⁷Beladičová, V.

¹Mikrobiologický ústav LF UK a FN, Bratislava

²HPL, spol. s r.o. Parazitologické odd., Bratislava

³Ústav patologickej anatómie LF UK a FN, Bratislava

⁴Chirurgická klinika FN-Staré mesto, Bratislava

⁵NsP Trnava, odd. ortopedie, Trnava

⁶Parazitologický ústav SAV, Košice

⁷Štátny veterinárny a potravinársky ústav, Bratislava

⁸Národné referenčné laboratórium pre tropické choroby, VŠZaSP Sv. Alžbety, Bratislava.

Dirofilariózy psov, ktoré sú prenášané komármi, spôsobujú ochorenie aj u človeka. Dônedávna predstavovali závažný zdravotný problém u psov najmä v Kanade, Afrike, Austrálii, Ázii a v južnej Európe. Vplyvom globálneho otepľovania začali prenikať aj do strednej Európy vrátane SR. Na území Európy najčastejšie cirkulujú dva druhy: *Dirofilaria immitis*, pôvodca pľúcnej a srdcovej formy ochorenia (Gratz, 2004) a *Dirofilaria repens* primárne lokalizovaná v podkoží (Genchi, 2003). Medzi ďalšie filárie, ktoré sú schopné infikovať psov a mačky patria *Acanthocheilonema (Dipetalonema) reconditum*, *A. (Dipetalonema) dracunculosis*, a *Cercopithifilaria (Dipetalonema) grassii*.

Mezihostiteľmi a zároveň vektormi dirofilarií sú rôzne druhy komárov. Dospelé červy *D. immitis* sú veľké 3,5 - 31 cm. Primárne sú lokalizované v pľúcach, avšak pri silnej infekcii sa dostávajú do pravého srdca. Klinicky sa pľúcna dirofilarióza prejavuje kašľom, dušnosťou a typickým srdcovým šelestom. Pri úhyne červov môže dôjsť k upchaniu ciev a k zlyhaniu srdca. Dospelá samička rodí živé mikrofilárie, ktoré cirkulujú v periférnej krvi a ktorá sú nasjaté komármi, potenciálnymi prenášačmi. U komára mikrofilárie penetrujú do epitelu mesenterónu, kde vnikajú do malpigických trubíc (Cancrini & Gabrielli, 2007). Mikrofilárie sa vyvíjajú do 3. larválneho štádia, k čomu je potrebná minimálna teplota prostredia 14 °C počas 1 mesiaca; pri vyššej teplote (≥ 26 °C) je vývoj skrátený na 14 dní. Transformácia na dospelého červa prebieha v srdci a artériách pľúc hostiteľa a vyžaduje niekoľko mesiacov. Po viac ako 6 mesiacoch dospelé samičky produkujú larvy.

Najčastejšou formou ľudskej dirofilariózy je podkožné nodulárne ochorenie spôsobené druhom *Dirofilaria repens*. Menej často je tento druh lokalizovaný v oku, prípadne v iných orgánoch (Theis a spol., 2005). Infekcia u človeka je často nesprávne diagnostikovaná ako malígny tumor. Liečba je iba chirurgická. Človek je považovaný za príležitostného hostiteľa, u ktorého nedochádza k dokončeniu životného cyklu parazita. Mikrofilariémia nie je prítomná vzhľadom na nemožnosť kopulácie parazita, ako sa ukázalo v biopsiách odobratých z podkožných uzlíkov (Pampiglione & Rivasi 2000). Ochorenie prebieha vo väčšine prípadov asymptomaticky (Genchi, 2003; Pampiglione a spol., 1995). Z literatúry je známych viac ako 400 prípadov dirofilariózy u ľudí (Gratz, 2004). Tieto počty sa prudko zvyšujú (Pampiglione & Rivasi, 2000). Ľudske infekcie spôsobujú nasledujúce druhy: *D. immitis*, *D. repens*, *D. striata*, *D. tenuis*, *D. ursi* a *D. spectans*. V súvislosti s ochorením človeka sú v Európe významné iba druhy *D. immitis* a *D. repens*. Kým *D. immitis* sa v Európe vyskytuje iba sporadicky, druh *D. repens* bol identifikovaný v súvislosti s chorobou u človeka častejšie. V Európe je väčšina prípadov ľudskej dirofilariózy hlásená z Talianska (až 70 % z doteraz zistených), Francúzska (17 %), Španielska (15 %) a Grécka (9 %) (Genchi, 2003). Sporadicky je táto parazitóza diagnostikovaná aj v stredoeurópskych štátoch (Maďarsko, Švajčiarsko) (Trotz-Williams & Trees, 2003).

Výsledky a diskusia

Psia dirofilarióza bola opakovane zaznamenaná v SR po r. 2005 (Beladičová & Valentová, 2005; Svobodová, 2005; Miterpáková, 2007). Nakoľko do roku 2007 nebol na území SR diagnostikovaný žiadny prípad ľudskej kožnej dirofilariózy, hoci bol jeden prípad ľudskej dirofilariózy izolovaný pri vitreoretinálnom náleze z výchoného Slovenska v roku 1992 (Vasilková a spol., 1994), domnievame sa preto, že tieto prípady sú prvými prípadmi ľudskej kožnej dirofilariózy v SR.

Klinická diagnóza parazitózy takmer vždy zlyháva, okrem niektorých prípadov lokalizovaných pod konjunktívou, kde oftalmológ môže pozorovať nematóda, konštatujúc, že konjunktíva je transparentná a je schopný diagnostikovať „parazitózu spôsobenú helmintom“, ktorá sa niekedy mylne považuje za loaózu. V prípadoch pľúcnej infekcie klinický obraz pripomína rakovinu alebo sarkoidózu.

V prípade podkožných foriem sa najčastejšie stanovuje diagnóza ako seboroická cysta; iné diagnózy zahrňujú lipómy, kožnú cystu, fibroadenóm, dentálne abscesy, muskulárny hematóm, traumou vyvolanú abláciu temporálneho svalu, kolagenózy, angioedém, atypický Belisetov syndróm, periodické choroby, *larva migrans*, rekurentnú tromboflebitídu, reumatické choroby, herpetické keratitídy, cysty šliach, neuróm, neurofibrómy, inguinálnu lymfadenitídu, cervikálnu lymfadenitídu, filariózu spôsobenú druhom *Wuchereria bancrofti*, onchocerkózu, loaózu, tumor príušných žliaz (Jelinek a spol., 1996).

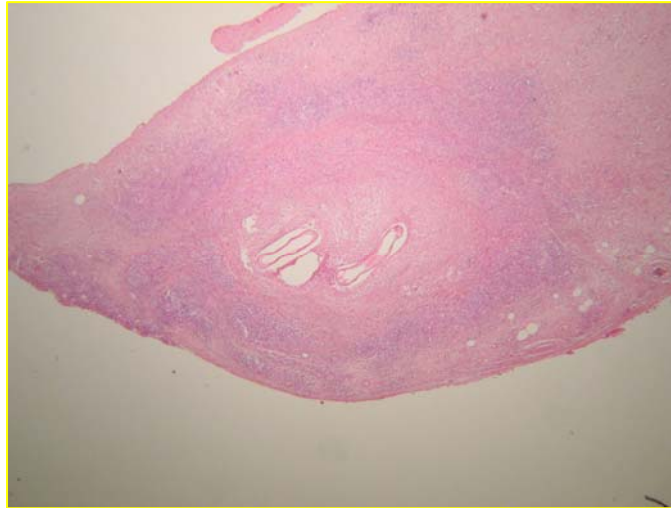
Posledné štúdie odhalili rozšírenie endemickej dirofilariózy z tropických a subtropických oblastí do oblasti mierneho pásma (napr. niektoré časti strednej Európy). Najnovšie je Švajčiarsko považované za oblasť s endemickým výskytom tejto choroby. Od roku 1995 bolo diagnostikovaných 372 prípadov ľudskej dirofilariózy v uvedených štátoch: Bulharsko, Francúzsko, Grécko, Maďarsko, Taliansko, Rumunsko, Srbsko, Slovinsko, Španielsko, Ukrajina; v Afrike: Keňa a Tunisko; v Ázii: Gruzínsko, India, Irán, Izrael, Kazachstan, Malajzia, Rusko, Srí Lanka, Turecko, Turkménsko a Uzbekistan. Najpostihnutejšími krajinami sú: Taliansko (117 prípadov), Srí Lanka (101 prípadov), Rusko (61 prípadov), Ukrajina (23 prípadov) a Francúzsko (23 prípadov). V niekoľkých prípadoch nájdených v Rakúsku a Nemecku, išlo o importovanú nákazu. V Belgicku, kde sa parazit nikdy predtým nevyskytol, bola zaregistrovaná kuriózna epizóda dirofilariózy (van den Ende a spol., 1995), kde boli nakazení traja členovia jednej rodiny; predpokladá sa, že sa nakazili prostredníctvom komárov dovezených v batožine z endemickej oblasti resp. z blízkeho medzinárodného letiska nachádzajúceho sa v blízkosti ich bydliska. V Maďarsku bolo zaznamenaných celkom 30 prípadov ľudskej dirofilariózy v rokoch 2001-2007 a z toho 14 prípadov iba v roku 2007 (Kucsera a spol., 2007; Kucsera a spol., 2008).

Na základe výsledkov európskych štúdií sa zistilo, že sa endemická oblasť výskytu dirofilariózy (oblasť Stredozemného mora) postupne rozširuje do severnejšieho pásma (Trotz-Williams & Trees, 2003). Na Slovensku boli v roku 2005 potvrdené nálezy dirofilárií u niekoľkých psov (okres Komárno a Vysoká pri Morave) (Beladičová & Valentová, 2005). V roku 2007 bol diagnostikovaný prvý kožný prípad ľudskej dirofilariózy zo SR (Babal a spol., 2008) a v roku 2008 bol zaznamenaný druhý ľudský prípad (Ondriska a spol., 2008).

Kazuistika – prvý prípad

60 ročný pacient je z Malaciek, kde bolo v r. 2005 zaznamenaných 6 prípadov psej dirofilariózy, spôsobenej rovnakým druhom (*D. repens*). Pacient pracoval na svojej chate v lesnom poraste, kde bol opakovane poštipávaný komármi. Po 3 týždňoch jeho ľavé predlaktie opuchlo na 3 dni. Po 2 mesiacoch, keď došlo k ďalšiemu opuchu na 3 dni, navštívil chirurgickú ambulanciu s 2 elastickými podkožnými uzlíkmi veľkosti 6 a 7 mm na predlaktí, ktoré boli chirurgicky odstránené.

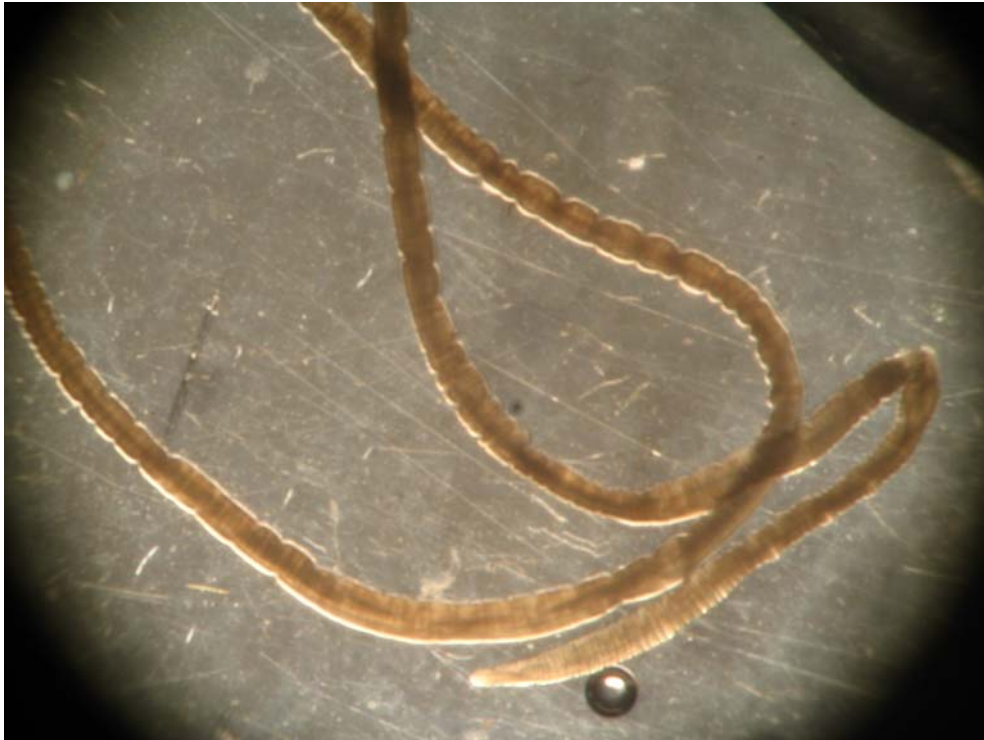
Odobratý materiál bol spracovaný rutinnou formol-parafinovou metódou. Histologické rezy 5 μm hrubé boli farbené hematoxylínom a eozínom. Vo svetelnej mikroskopii bol jeden granulóm bez morfolo­gicky identifikovateľného parazita, iba s nekrotickým materiálom v centre. Druhý granulóm obsahoval zachovaného nitkovitého červa hrúbky 100 μm s morfológiou zodpovedajúcou samcovi *Dirofilaria repens* (Obr. 1). Pri kontrole 3 mesiace po chirurgickom odstránení nodulov bol pacient bez problémov.



Obrázok 1. Histologický rez podkožným granulómom okolo živej dirofilarie. Hematoxylin a eozin, zväčšenie 100x. (Foto: Pavel Babál)

Kazuistika – druhý prípad

37 ročná pacientka prišla dňa 13.12.2008 na vyšetrenie na ortopedickú ambulanciu v Seredi. Udala, že má asi 2 týždne „hrčku“ na ľavej ruke. Obdobnú hrčku mala aj v oblasti pravého rebrového oblúka, zvýšenú teplotu nemala, na dovolenke bola v zahraničí len raz, pred 16 rokmi v Grécku. V objektívnom náleze v strede dorza ľavej ruky nad extenzorom 3. prsta bola hmatná rezistencia veľkosti hrášku, začervenalá a výrazne palpačne citlivá, bez evidentnej fluktuácie. USG vyšetrenie ukázalo prítomnosť hypoechogénneho útvaru o priemere cca 1 cm. Útvar bol dobre ohraničený od okolia, bez evidentnej tekutinovej kolekcie, napriek tomu sme skusmo hrčku punktovali, avšak bez aspirácie akéhokoľvek obsahu. Pri extrakcii ihly z hrčky sa s ihlou objavila aj časť útvaru, ktorý imitoval šicí materiál, napr. silónové vlákno. Tento útvar sme ľahko, bez akéhokoľvek odporu extirpovali a odoslali na ďalšie vyšetrenie. Lokálny nález na ľavej ruke do 3 týždňov kompletne regredoval. „Šicí materiál“ (obr. 2) extrahovaný z útvaru na dorze ľavej ruky sme identifikovali na základe morfológie ako *Dirofilaria* sp. Červ nebol úplný, do laboratória bol zaslaný iba cca 5 cm fragment. Morfolo­gickou analýzou i determináciou genómu parazita metódou PCR sme potvrdili druh *Dirofilaria repens*. PCR bola realizovaná v PÚ SAV v Košiciach. V rezistencii v oblasti pravého rebrového oblúka sme červa nenašli.



Obrázok 2. *Dirofilaria repens*. Foto: Mrva, Ondriska

Záver

Vplyvom globálneho otepľovania začali prenikať aj do strednej Európy vrátane SR pôvodcovia niektorých tropických chorôb (dirofilariózy psov, prenášané komármi, ktoré spôsobujú ochorenie aj u človeka). Psia dirofilarióza bola opakovane zaznamenaná v SR po r. 2005. Hoci bol jeden prípad ľudskej dirofilariózy izolovaný pri vitreoretinálnom náleze z výchoného Slovenska v roku 1992, donedávna nebol na území SR diagnostikovaný žiadny prípad podkožnej ľudskej dirofilariózy. Tieto prípady ľudskej dirofilariózy sú prvými v SR. Bude preto potrebné upozorniť ošetrujúcich lekárov, aby v diferenciálnej diagnostike mysleli aj na dirofilariózu, ktorá sa často mylne diagnostikuje ako malígne tumory. Vzhľadom na to, že prenášače sú komáre z rodov *Anopheles*, *Aedes*, *Ochlerotatus*, a *Culex*, ktoré sa bežne vyskytujú aj v SR, je možné predpokladať, že sa pôvodcovia dirofilarióz rozšíria aj do iných teplých oblastí Slovenska.

Summary

Dirofilariosis is a zoonotic disease, which is caused by many species of the genus of *Dirofilaria*. The causative agent, which is the dog heart worm is recognized as dangerous canine disease in many parts of the globe. The following species infect dogs and cats in Europe: *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens*, *Acanthocheilonema (Dipetalonema) reconditum*, *A. (Dipetalonema) dracunculosis*, and *Cercopithifilaria (Dipetalonema) grassi*. The parasites are transmitted by arthropods, which acts either as a vector. In human the parasites do not usually reach the adult stage but microfilaremia is absent because of mating impossibility as has been shown in biopsies taken from subcutaneous nodules. Human dirofilariosis is caused by *D. immitis* or *D. repens* has been reported from many parts of the world including European countries. Most cases were reported from Italy, followed by

France, Spain and Greece. Sporadically, this parasitosis is detected in central European countries such as Hungary and Switzerland.

In this paper we present two cases of human dirofilariosis in Slovakia. The clinical manifestation was a typical subcutaneous granuloma with the adult worm in the center. The identification of the first cutaneous case *Dirofilaria repens* was made based on morphological appearance of the parasite. The patient 60 years old, lived in the area where in 2005 six cases of canine dirofilariosis caused by the same species were reported. The identification of the second cutaneous case as *Dirofilaria repens* was made by morphological analysis and determination of parasite genom by PCR, which was realized in the Parasitological Institute of the Slovak Academy of Sciences in Košice.

Acknowledgment: This paper was supported by projects VEGA, No. 2/7186/27 and Project of 2007/35-UK-20 Ministry of Health of the Slovak Republic.

Literatúra

1. Babal, P., Kobzova, D., Noval, I., Dubinsky, P., Jalili, N. First case of cutaneous dirofilariosis in Slovak Republic. *BLL*, 109 (11), (2008), 486-488.
2. Beladičová, V. - Valentová, D. Prvý záchyt dirofilárií na Slovensku. In: *Holková, R., Totková, A., Klobušický, M. (ed). XII. Aktuálne problémy humánnej parazitológie*. Bratislava (2005), s. 11 – 12.
3. Cancrini, G. - Gabrielli, S. Vectors of *Dirofilaria* nematodes: biology, behaviour and host/parasite relationships. In: *Genchi C., Rinaldi L., Cringoli G. Mappa parassitologie 8 – Dirofilaria immitis and Dirofilaria repens in dog and cat and human infections*. (2007), p. 48 – 56.
4. Genchi, C. Epidemiology and distribution of Dirofilariosis in Europe: state of the art. In: *Helminthologische fachgespräche - Helminthological colloquium*. Programme and lectures (Abstracts), Vienna. November 14, 2003, p. 6 - 9.
5. Gratz, N. G. The mosquito infections of Europe. In: *European Mosquito Bulletin*. No. 17 (2004), p. 1-7.
6. Jelinek, T., Schulte-Hillen, J. Lodcher, T. Human dirofilariosis. *Int. J Dermatol* 35 (1996), p. 872-875.
7. Kucsera, I. - Szénási Z. - Danko, J. Review of human dirofilariosis diagnosed at the Department of Parasitology, National Center for Epidemiology, Budapest, Hungary. In: *Genchi, C., Rinaldi L., Cringoli G.: Mappa parassitologica 8 – Dirofilaria immitis and Dirofilaria repens in dog and cat and human infections*, (2007), p.197.
8. Kucsera, I., Szénási Z., Danko, J. Review of human dirofilariosis in Hungary. In: Annual Meeting of the Hungarian Society for Microbiology, October 15-17, 2008, Keszthely, Hungary.
9. Miterpáková, M. - Antolová, D. – Dubinský, P. Dirofilarioza /objavila sa na Slovensku ďalšia nebezpečná zoonóza? In: *Slovenský veterinársky časopis*. Vol. 2 (2007), 108 – 110
10. Ondriska, F., Lengyel, D., Mitterpáková, M., Valentová, D., Beladičová V., Lengyelová A., Strehárová, A., Dubinský, P. Další prípad humánnej dirofilariózy v SR. Zborník abstraktů VIII. České a slovenské parazitologické dny, ISBN 80-86778-07-X, 2008, s. 71.
11. Pampiglione, S. - Canestri Trotti, G. - Rivasi, F.. Human dirofilariosis due to *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens*: a review of world literature. In: *Parassitologia*. Vol. 37 (1995), p. 149-193.
12. Pampiglione, S. - Rivasi, F. Human dirofilariosis due to *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens*: an update of world literature from 1995 to 2000. In: *Parassitologia*. Vol. 42 (2000), p. 231-254.
13. Svobodová, S. - Svobodová, Z. - Beladičová V. – Valentová, D. First case of canine dirofilariosis in Slovakia: a case report. In: *Veterinary Medicine – Czech*. Vol. 50, no.11 (2005), p. 510-512.
14. Theis a spol. Public health aspects in the United States. In: *Veterinary Parasitology*. Vol. 133, no. 2-3 (2005). p. 157-180.
15. Trotz-Williams, L. A. - Trees, A. J. Systematic review of the distribution of the major vector-borne parasitic infections in dogs and cats in Europe. In: *The Veterinary Record*. Vol 152, no 4 (2003), p. 97-105.
16. van den Ende, J. - Kumar, V. - van Gompel A. - van den Enden, E. - Puttemans, A. - Geerts, M. - Levy, J. - Colebunders, R. - Eberhards, M. Subcutaneous dirofilariosis caused by *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* in a Belgian patient. *Int J Dermatol* 34 (1995), p. 274-277.
17. Vasilková D., Klinsbauer T., Juhás F., Uhlíková J., Uhlíková M., Hübner J., Koňaková G. Izolácia dirofilária *repens* pri vitreoretinálnom náleze. *Čs. Oftalmol* 48 (4) (1994): 271-277.

POZNÁMKY