

3. VIROLOGIE, PARAZITOLOGIE, MYKOLOGIE

1. Čeled' Reoviridae.....	3
2. Čeled' Picornaviridae.....	5
3. Čeled' Orthomyxoviridae	10
4. Čeled' Paramyxoviridae	15
5. Čeled' Rhabdoviridae	19
6. Čeled' Retroviridae	21
7. Čeled' Togaviridae	25
8. Čeled' Flaviridae	28
9. Čeled' Coronaviridae	32
10. Čeledi Polyomaviridae a Parvoviridae	34
11. Čeled' Adenoviridae	36
12. Čeled' Herpesviridae	38
13. Čeled' Poxviridae	47
14. Původci virových hepatitid	50
15. Priony.....	55
16. Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Chilomastix mesnili	57
17. Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum, babesie	60
18. Améboidní prvoci	64
19. Původci malárie	67
20. Trypanosomy a leishmanie	69
21. Motolice.....	73
22. Tasemnice	76
23. Hlístice	79
24. Parazitičtí členovci	83
25. Morfologie, rozmnožování a rozdělení hub.....	87
26. Dermatofyta	91
27. Rod Candida.....	96
28. Rod Cryptococcus a další klinicky významné rody kvasinek	101
29. Vlákňité mikromycety, rod Aspergillus	103
30. Rod Pneumocystis jiroveci, dimorfní mikromycety	107

1. ČELEĎ REOVIRIDAE

- **neobalené segmentované dsRNA-viry**
- pro člověka jsou důležité rody **Orthoreovirus**, **Orbivirus**, **Coltivirus** a **Rotavirus**
- 60 - 80 nm, dvojité až trojitá kapsida, kubická symetrie

ROD ORTHOREOVIRUS

- **původní název reoviry** obsahuje zkratky: **r** - respirační, **e** - enterální, **o** - orphans (sirotci = viry bez nemoci, izolovány z respiračního a trávicího traktu zdravých jedinců)
- kubická symetrie
- vyskytují se ve 3 antigenních typech, všechny typy mají společný **komplementfixační antigen**
- jeden z **povrchových proteinů** účinkuje jako **hemagglutinin** a shlukuje lidské erytrocyty
- poměrně stabilní, hlavně ve vlhkém prostředí - běžně se nachází v odpadních vodách, řekách, rybnících
- v buňkách tvoří typické cytoplasmatické inkluze
- většina osob má proti reovirům protilátky, k infekcím dochází během **dětství** a probíhají téměř vždy **asymptomaticky**
- zcela vzácně mohou u dětí vyvolat **mírné horečnaté onemocnění** horních cest dýchacích nebo trávicího traktu
- k průkazu **izolace** (stolice nebo materiálu postižené tkáně) na **tkáňových kulturách/myších**, průkaz protilátek **ELISA**
- v průkazu je navíc potřeba odlišit reoviry od enterovirů (přítomnost $MgCl_2$ nezvyšuje termostabilitu, u enterovirů ano) + prokázat schopnost aglutinace lidských erytrocytů

ROD ORBIVIRUS

- pojmenován podle vzhledu **prstenčitých kapsomer** (*orbis = kruh*)
- běžně **infikují členovce**, z členovců je přenášeny na rostliny, zvířata a výjimečně člověka
- množí se na **tkáňových kulturách**, patogenní pro **myši**
- u člověka mohou způsobit především **lehká horečnatá onemocnění**, zcela výjimečně meningoencefalitidu
- velmi pravděpodobně u člověka dochází k souběžné infekci orbiviry a virem klíšťové encefalitidy

ROD COLTIVIRUS

- pojmenován podle anglického názvu onemocnění *Colorado tick fever* - **kolorádská klíšťová horečka**
- infekce se vyznačuje **týdny trvajícím virémií**, virus je přítomný v erytrocytech
- protilátky proti viru byly prokázány u nemocných s meningoencefalitidou a polyneuritidou, ale etiologický vztah viru k těmto nemocem nebyl plně prokázán

ROD ROTAVIRUS

- pojmenován podle typického kulatého tvaru virionů (*rota = kolo*)
- 75 nm, **trojitá kapsida** o kubické symetrii
- z povrchu vyčnívají pravidelně uspořádané výběžky tvořeny dimery virového hemagglutininu

Genom, antigenní struktura

- dvouvláknová RNA se skládá z 11 segmentů, každý segment kóduje aspoň 1 strukturální nebo nestrukturální protein - např. **protein VP4** (odpovídá za přilnutí viru na specifický receptor, hemagglutinaci, virulenci a tvorbu neutralizačních protilátek), **protein VP7** (typově specifický protekční antigen, v zevní vrstvě kapsidy), **protein VP6** (skupinově specifický, ve střední vrstvě kapsidy)

→ podle VP6: serologické skupiny A - F, pro člověka nejdůležitější **A, B a C**

→ podle VP4 a VP7: různé sérotypy P a G, pro člověka nejdůležitější **P1A, P1B, G1, G2, G3 a G4**

- segmentace genomu rotavirů však umožňuje tzv. genomické přeskládání (výměna segmentů mezi kmeny), což vede ke vzniku nových antigenních typů (analogie antigenního driftu u chřipky)

Rezistence

- rezistentní na tuková rozpouštědla, stabilní v širokém rozmezí pH 3 - 10, při pokojové teplotě přežijí několik týdnů
- dají se inaktivovat oxidačními činidly (*sloučeniny chloru, formalin, fenolové deriváty, apod.*)

Množení

- množí se v cytoplazmě
- enzym pro replikaci dvouvláknové RNA je součástí virionu (*jelikož buňky dvouvláknovou syntetizovat neumí*)

Patogeneze

- k rotavirům jsou nejvíce vnímavé **střevní buňky** - **receptorem** je **betagalaktosidasa**, navázáním dojde k poruše její funkce → sacharidy z potravy se dostávají nerozštěpené do tlustého střeva, kde jsou štěpeny bakteriemi → produkovaný plyn rozpíná tlusté střevo, dochází k poruše resorpce vody a tedy k **průjům a dehydrataci**
- výjimečně při množení virů vznikají toxické látky, které působí na nervová zakončení ve stěně střeva a aktivují nervový systém, což způsobí zrychlení peristaltiky a zvýšenou sekreci chloridových iontů do lumen střeva
- u dětí s imunodeficity příznaky přetrvávají a průjem se stává chronickým
- na uzdravení se podílí **vrozená imunita** (náhrada zralých buněk na povrchu klků méně diferencovanými a tedy méně vnímavými buňkami + zrychlená střevní peristaltika + tvorba interferonu) i **specifická imunita** (tvorba IgA protilátek)
- vzniklá **specifická imunita** je **krátkodobá**, sekreční protilátky IgA na střevní sliznici mohou po několika měsících vymizet
- **opakované infekce** ale bývají **mírnější až asymptomatické**

Patogenita

- nejdůležitějším původcem **závažných průjů u kojenců a malých dětí** jsou **rotaviry skupiny A**, nejnebezpečnějším příznakem je dehydratace
- některé infekce mohou proběhnout asymptomaticky, známé jsou i **nozokomiální infekce** dětí
- **rotaviry skupiny B** byly popsány jako původci průjů **u dospělých** v Asii; *rotaviry skupiny C se vyskytují vzácně*

Epidemiologie

- **inkubační doba** přibližně **2 dny**
- virus se vylučuje ve velkém množství stolicí, někdy poměrně dlouho (i několik týdnů)
- přenos **fekálně-orální** cestou
- maximum výskytu je na rozdíl od jiných průjmovitých onemocnění **v zimních měsících**

Léčba a prevence

- především **rehydratace**
- pro prevenci vyvinuta vakcína - stažena! (*u několika očkováných dětí vchlípení střeva*)

Laboratorní průkaz

- nemožnost běžné kultivace, pro přímý průkaz slouží **detekce rotavirových partikulí ve stolici** (lze ozřejmit EM)
- rutinně však průkaz antigenů ve vzorku stolice pomocí **latexové aglutinace** nebo metodou **ELISA** (citlivější)
- průkaz protilátek metodou **ELISA** (při první infekci IgM, při reinfekci IgA)

2. ČELED PICORNAVIRIDAE

- **neobalené nesegmentované ssRNA** viry pozitivní polarity
- název odvozen od řeckého *pikos* = *malý*, průměr virionu **27 - 30 nm**
- lineární vlákno RNA má **kladnou polaritu** a funguje tedy jako mRNA
- kulovitá kapsida je složena ze 60 podjednotek, sdružené do 12 pětic
- v každé podjednotce kapsidy se nachází **4 virové proteiny** (VP1, VP2, VP3, VP4), **mezi proteiny je štěrbina** sloužící jako **vazné místo pro receptor** na povrchu vnímavé buňky (*tak úzká, že do ní nepronikne molekula protilátky*)
- syntetizují se a dozrávají **v cytoplasmě**
- značně odolné vůči vlivům zevního prostředí, rezistentní k éteru
- celkem 9 rodů, pro člověka jsou nejdůležitější rody **Enterovirus, Rhinovirus, Hepatovirus a Parechovirus**, dále Cardiovirus, Aphovirus, Erbovirus, Kobuvirus a Teschovirus

ROD ENTEROVIRUS

- druhy rozšířené celosvětově, vyvolávají **velký počet klinicky různorodých onemocnění** člověka i jiných obratlovců
- název dostali podle **schopnosti množit se ve střevě**
- **odolnost**: protože nejsou obalené odolávají dezinfekčním prostředkům na bázi alkoholu, fenolu a detergentů; naopak je spolehlivě ničí aldehydy a oxidační činidla; přítomnost **MgCl₂** (dvojmocných kationtů) je **chrání proti tepelné inaktivaci** (*využívá se k jejich určení*); **stabilní** v kyselém prostředí (**pH 3 - 5**), odolávají tedy vlivu žaludečních šťáv
- podle antigenní struktury a patogenity se dělí na **polioviry, coxsackieviry, echoviry** a novější **enteroviry**

1. Polioviry

- největší neurovirulence z lidských enterovirů
- mohou způsobit **poliomyelitis** = **přenosnou dětskou obrnu**

Antigenní struktura

- podle složení povrchových proteinů kapsidy se dělí na **typ 1, 2 a 3**, nejvyšší neurovirulenci má **typ 1**
- dva specifické antigeny - **N-antigen (kompletní infekční virion)**, vyvolává tvorbu neutralizačních komplementfixačních a precipitačních protilátek) a **H-antigen (prázdná kapsida)**, tvorbu neutralizačních protilátek nevyvolává

Kultivace

- dobře se množí na tkáňových kulturách z buněk primátů (HeLa, buňky opičích ledvin)
- působí typický **enterovirový cytopatický efekt (CPE)** - infikované buňky ztrácejí výběžky, zakulacují se, silněji lámou světlo a nakonec odpadají od stěny zkumavky, pH média se zvyšuje

Patogeneze

- přirozeně patogenní pro člověka
- **vstupují do těla zažívacím traktem**
- **množí se** jednak v buňkách sliznice, jednak **v lymfoidní tkáni** střeva (Peyerovy plaky) a orofaryngu (tonsily)
- po pomnožení vstupují do krve, způsobí virémii a množení v dalších vnímavých tkáních, např. lymfatických uzlinách
- **do CNS** (k motorickým buňkám předních rohů míšních) se dostávají **hematogenně** nebo **nervovou cestou** po předchozím pomnožení v periferních gangliích
- po infekce vzniká **dlouhodobá specifická imunita**

Patogenita

- **v 90 - 95%** případů proběhne infekce **inaparentně**, pouze s pomnožením ve střevě
- ve 4 - 8% klinicky neurčitě horečnaté onemocnění nebo aseptická meningitida
- **v ojedinělých případech (1 - 2%) paralytická forma** - chabé obrny, nejčastěji dolních končetin
- rozvoj paralytické formy ovlivňuje věk (častěji u mladých dospělých), přispět může poranění/námaha/gravidita
- **vzácně** se desítky let po prodělané infekci může dostavit **progresivní postpoliomyelitická svalová atrofie** - nejde o následek, ale degenerativní změny zbylého přetíženého nervovosvalového aparátu

Epidemiologie

- dříve postihovalo především děti, se stoupající úrovní hygieny spíše mladé dospělé (častěji v paralytické formě)
- od 60. let se proti přenosné dětské obrně **očkuje**
- dnes se vyskytuje jen v některých částech Asie a Afriky
- zdrojem infekce je pouze člověk, i asymptomatický, vir se vylučuje nosohltanovým sekretem (jen několik dnů na začátku infekce) a hlavně stolicí (často i řadu týdnů během rekonvalescence)

Léčba

- specifická antivirová léčba není k dispozici
- především potlačení bolesti a svalových spasmů; v minulosti se při obrnách dých. svalů užívaly tzv. železná plíce

Prevence

- **očkování**, ve většině zemí díky němu došlo k eliminaci
 - **inaktivovaná poliovakcína IPV** – obsahuje všechny antigenní typy usmrcené formalinem, u nás pouze pro děti s poruchami imunity
 - **živá atenuovaná orální poliovakcína OPV** - rutinní vakcinace, živé polioviry oslabené pěstováním na tkáňových kulturách, je účinnější, u většiny během 7 dnů vyvolává tvorbu dlouhodobě přetrvávajících protilátek
- očkování se kojenci od 3. měsíce, přeočkovává se po roce

Laboratorní průkaz

- přímý průkaz - jako vzorek slouží stolice, výplach nebo výtěr z nosohltanu, krev a likvor
- virus se **izoluje na tkáňových kulturách** opičích ledvin, identifikuje se **neutralizačním testem** pomocí antisér
- negativní průkaz protilátek po několika dnech a negativní izolační pokus diagnózu vylučují

2. Cocksackieviry (čti koksekyviry)

- rozlišujeme **coxsackieviry A** (poškození kosterního svalstva) a **coxsackieviry B** (napadají hlavně CNS, játra a pankreas)
- lze je kultivovat na lidských a opičích buňkách, některé typy aglutinují červené krvinky
- **receptor CAR** je společný pro coxsackieviry a adenoviry
- u člověka vyvolávají **různá klinická onemocnění** jako:
 - postižení CNS: aseptické meningitidy, zřídka paralytické onemocnění
 - exantémy: různé syndromy provázané vyrážkou, hand-foot-mouth disease
 - respirační infekce: hlavně horních cest dýchacích, zřídka dolních cest
 - postižení svalů: myokarditidy (zvláště závažné u novorozenců), bornholmská nemoc
 - jiné: lymfadenitidy, netypická horečnatá onemocnění
- virus se dlouhodobě vylučuje stolicí, v akutní fázi onemocnění i sekretem z nosohltanu
- infekce se vyskytují celosvětově, s **maximálním výskytem na konci léta**
- zdrojem infekce jsou především děti, přenáší se **fekálně-orální cestou**, vektorem nákazy bývá **kontaminovaná voda**
- přímý průkaz – materiál: stolice, výtěr z nosohltanu nebo krev, izolují se na myších nebo tkáňových kulturách; průkaz protilátek je obtížný kvůli velkému počtu sérotypů a zkříženým reakcím mezi nimi

3. Echoviry

- název obsahuje zkratky: **e** - enterální, **c** - cytopatogenní, **h** - humánní, **o** - orphans (*původně izolovány od zdravých*)
- celkem 30 sérotypů, některé jsou antigenně příbuzné, asi třetina aglutinuje červené krvinky
- k **izolaci** slouží hlavně **buněčné kultury opičích ledvin** nebo **diploidní buňky lidských embryonálních plic**, na obou CPE
- nejsou patogenní pro pokusná zvířata
- u člověka mohou vyvolat **aseptické meningitidy, exantémy, respirační infekce, střevní infekce, necharakteristické horečnaté onemocnění**, zcela výjimečně vážnější onemocnění
- často se izolují ze stolice i nosohltanu zdravých jedinců
- zdrojem infekce je člověk, přenos hlavně **kontaminovanou vodou** (nejhojnější u dětí koncem léta)
- v diagnostice má význam hlavně **přímý průkaz izolací** na tkáňových kulturách

4. Novější enteroviry

- **enterovirus 68** - izolován z případu pneumonie s bronchiolitidou
- **enterovirus 69** - izolován od zdravého jedince
- **enterovirus 70** - izolován z případu akutní hemoragické konjunktivitidy
- **enterovirus 71** - původce paralytických onemocnění podobných dětské obrně, častěji pouze aseptické meningitidy + popsány i případy hand-foot-mouth disease, případy s plicním edémem a krvácením

ROD RHINOVIRUS

- na rozdíl od enterovirů jsou více druhově specifické, nemnoží se ve střevě, pH nižší než 6 je inaktivuje
- relativně stabilní v rozmezí teplot 24 - 37°C
- v nosním sekretu vydrží infekční až několik dní

Kultivace

- náročnější než u enterovirů
- vyžadují lidské diploidní buňky nebo orgánové kultury lidské embryonální trachey
- podmínkou úspěšné kultivace je napodobit podmínky na nosní sliznici - **optimální teplota 33°C, pH 7 - 7,2**, zajistit aby v kultuře docházelo ke **směně tekuté a plynné fáze** (pomocí tzv. rolleru, ve kterém se zkumavky pomalu otáčejí)
- výsledkem je vznik CPE podobného enterovirovému

Patogeneze a patogenita

- u člověka vyvolávají více než 50% případů **infekční rýmy** neboli **běžného nachlazení**
- u malých dětí a starších osob můžou vyvolat bronchitidy, pneumonie, sinusitidy, otitidy
- za některé příznaky nemoci (ucpaný nos, oteklá nosní sliznice, zvýšení sekrece) můžou zánětlivé mediátory, nikoli poškození buněk virem
- **specifická imunita** postihuje pouze sliznici a bývá **krátkodobá**
- k infekci **napomáhá prochlazení**, zejména prochlazení nohou (prochlazení končetin vede k reflexní vasokonstrikci cév nosní sliznice, její teplota se sníží → pokud je přítomen rhinovirus, využije snížené teploty a více se pomnoží + snížená teplota snižuje aktivitu řasinkového epitelu)

Léčba

- léčená rýma trvá 7 dní, neléčená týden ☺
- pro vývoj účinné vakcíny je překážkou velké množství existujících sérotypů

Epidemiologie

- nachlazení je nejběžnější akutní infekcí člověka, rhinoviry odpovídají za více než 50% případů
- v nosním sekretu obsažena vysoká množství viru
- přenos **kapénkovou infekcí** při kýchání nebo **rukama nemocného** a dalšími kontaminovanými předměty v jeho okolí
- nejvíce ohroženi jsou malé děti, hlavně v chladnějších obdobích roku

Laboratorní průkaz

- běžně není potřeba, dá se prokázat kultivací

ROD HEPATOVIRUS

- zástupcem je **virus hepatitidy A (HAV)**
- vyskytuje se v jediném antigenním typu, existují **4 lidské genotypy** (nejdůležitější genotyp I a III)
- na rozdíl od enterovirů je **termostabilnější** a **acidostabilnější** (odolává i pH 1)
- rezistentní k působení chloru, inaktivován formalinem nebo jodem

Kultivace

- **obtížná kultivace** na tkáňových kulturách, množí se v nich pomalu a nepůsobí CPE
- virus zůstává spjat s buňkou, dá se prokázat imunofluorescencí
- experimentálně lze nakazit šimpanze a některé jiné opice

Patogeneze a patogenita

- primárně se množí v buňkách žaludku, tenkého a tlustého střeva
- portálním oběhem se dostává do jater a množí se v hepatocytech, z hepatocytů se uvolňuje do žluči a do krve
- **poškození jater** provází klinické příznaky nebo alespoň zřetelně zjištělá porucha funkce hepatocytů
- **virémie** je relativně **krátkodobá**
- virus se vylučuje hlavně stolicí, někdy až měsíce po uzdravení
- u hepatitidy A jsou **časté anikterická a inaparentní formy**
- onemocnění **končí uzdravením**, nepřechází v nosičství, **nikdy nevyvolává chronickou infekci**
- **inkubační doba** je asi **4 týdny**
- u dětí se většinou manifestuje horečkou, průjmem a zvracením; u dospělých častěji ikterus
- většina infekcí se projevuje pouze změnami jaterními testy
- během prvních příznaků jsou již přítomny IgM protilátky, po nich nastupuje tvorba IgG – ty přetrvávají po celý život

Léčba

- specifická léčba není k dispozici
- ve většině případů stačí **netučná dieta**

Epidemiologie

- onemocnění se většinou vyskytuje sporadicky, epidemie z vody nebo potravin jsou vzácnější
- zdrojem infekce je člověk, i asymptomatický, **nakažlivost** je poměrně **vysoká**
- přenáší se **přímým stykem**, hlavně v rodinách nebo dětských kolektivech; nebo nepřímě (kontaminovaná voda nebo potraviny). Přenos infikovanou krví je vzhledem ke krátké virémii vzácný

Profylaxe a prevence

- v profylaxi se osvědčilo podávání normálního gamaglobulinu
- **očkovací látky** se připravují z laboratorních kmenů inaktivovaných formalinem
- **očkují se osoby vystavené zvýšenému riziku** nákazy (před odjezdem do méně vyspělých zemí, zaměstnanci kanalizací, hasiči, záchranáři, vychovatelé v dětských a sociálních zařízeních, osoby s chronickým postižením jater, apod.)

Laboratorní průkaz

- **průkaz protilátek** IgM metodou **ELISA**, test je vysoce specifický a citlivý
- specifické protilátky IgM jsou přítomny již v období prvních příznaků, u 3/4 pacientů vymizí během 4 měsíců

ROD PARECHOVIRUS

- parechoviry byly izolovány od pacientů s atypickými meningitidami a průjemovými onemocněními

OSTATNÍ RODY

Rod Cardiovirus

- patogenní pro myši a opice
- dva sérotypy - **viry encefalomyokarditidy** (popsána encefalitida u člověka) a **Theilerovy viry** (kmeny vyvolávající poliomyelitidu podobné onemocnění u myši a roztroušené skleróze podobné chronické demyelinizační onemocnění u lidí)

Rod Aphtovirus

- zástupcem je **virus slintavky a kulhavky**
- přirozeně patogenní pro **hovězí dobytek** a **jiné přežvýkavce**
- závažné vysoce nakažlivé horečnaté onemocnění s tvorbou puchýřů na sliznici úst a jazyka a na kůži kolem kopyt
- virus se vylučuje nejrůznějšími sekrety a exkrety
- **výjimečně přenosný na člověka**, vyvolává většinou benigní onemocnění s obdobnými klinickými příznaky

Rod Kobuvirus

- izolován z případů **akutní nebakteriální gastroenteritidy** spojené např. s konzumací ústřic

Rod Erbovirus

- **virus koňské rhinitidy B**, infekce u člověka se projevuje pouze zvýšenou teplotou

Rod Teschovirus

- původce **nakažlivé obrny u prasat** (*Kloboukova nemoc, podle objevitele*), na člověka nepřenositelné

3. ČELEĎ ORTHOMYXOVIRIDAE

- **obalené ssRNA** viry **negativní polaritu, helikální symetrie, segmentované**
- název vyjadřuje afinitu ke sliznici dýchacích cest (*řecky myxa = sliz*)
- mají segmentovaný genom, často se rekombinují, **množí se v buněčném jádře**
- zahrnuje rody **Influenzavirus A, Influenzavirus B a Influenzavirus C**
- jednotlivé rody se liší antigenní strukturou, počtem segmentů genomu a patogenitou

INFLUENZAVIRUS A - virus chřipky A

- z chřipkových virů je nejvýznamnější - příčina **každoročních epidemií chřipky a někdy i celosvětových pandemií** (např. *španělská chřipka v letech 1918 - 1919, příčina smrti zhruba 30 milionů lidí, hlavně mladých dospělých*)

Stavba virionu

- **obalené** viriony střední velikost (90 - 120 nm), obvykle **sférického tvaru**
- obal tvoří lipidy z povrchové membrány hostitelské buňky
- z obalu vyčnívá velké množství bílkovinných **výběžků** - většina **hemagglutinin (HA)**, menší část enzym **neuraminidasa (NA)** + obalem prochází **protein M₂** jako iontový kanál
- pod obalem je matrixový **protein M₁**, váže se na vnitřní struktury virionu tvořené **ribonukleoproteinem (RNP)** - každý RNP komplex se skládá z **vlákna RNA (vRNA)** a podjednotek **nukleoproteinu (NP)**
- při jednom konci RNP je uložena **virová polymeráza** (transkriptáza)

Chemické složení

- **RNA** je jednovláknitá o negativní polaritě, je rozdělena na **8 segmentů**, každý segment kóduje obvykle jednu ze strukturálních bílkovin

Protein NP

- hlavní bílkovina nukleokapsidy
- váže se na vlákno RNA a společně tvoří **ribonukleoprotein (RNP)**
- je nejdůležitějším rodově specifickým antigenem, kterým se vzájemně liší viry chřipky A, B a C
- je cílem cytotoxických T-lymfocytů, je společný všem podtypům chřipky A a používá se do KFR
- protilátky proti němu nejsou protekční, jejich průkaz svědčí o nedávno proběhlé infekci

Hemagglutinin (HA)

- glykoprotein, podtypově specifický
- pojmenován podle **schopnosti shlukovat erytrocyty** - vazba virionů na receptory sousedících krvinek
- hemaglutinace je pouze laboratorní jev - používá se v diagnostice k průkazu pomnoženého viru v tekutině z infikovaných kuřecích zárodků (**Hirstův test**) a k průkazu protilátek (**hemaglutinační inhibiční test, HIT**)
- sérové a tkáňové tekutiny obsahují inhibitory, které se vážou na viriony a zabráňují hemaglutinaci
- existuje **15 podtypů** (H1 - H15)
- protilátky proti němu jsou protekční, přetrvávají celý život
- význam ve virovém reprodukčním cyklu - váže virion na povrch buňky
 - odpovídá za průnik RNA do cytoplazmy
 - jeho antigenní změny brání účinku protilátek

Neuraminidasa (NA)

- glykoprotein, podtypově specifický, tvar špendlíku zapíchnutého do virového obalu
- neuraminidasa katalyzuje štěpení vazby mezi terminální kys. sialovou a přilehlou D-galaktosou nebo D-galaktosaminem
- úkolem NA je **odstraňovat kyselinu sialovou** z glykoproteinů **na povrchu nově tvořených virionů** a **na povrchu infikované buňky** - kdyby se kyselina sialová neodstranila, viriony by vytvářely agregáty navzájem i s povrchem buňky → takový kmen by byl prakticky avirulentní, protože veškeré potomstvo by se agregací zredukovalo na několik infekčních jednotek
- existuje **9 podtypů** (N1 - N9)

Matrixový protein M₁

- naléhá zespodu na virový obal a **zpevňuje ho**
- jsou v něm zakotveny vnitřní konce proteinu HA, NA a M₂ + váže se na RNP

Protein M₂

- součást obalu ve formě **iontového kanálu**
- nízké pH v endosomu ho aktivuje → vstup iontů do virionu je nezbytný pro jeho svlékání

Proteiny PB1, PB2, PA

- dohromady účinkují jako virová polymerasa

Protein NEP

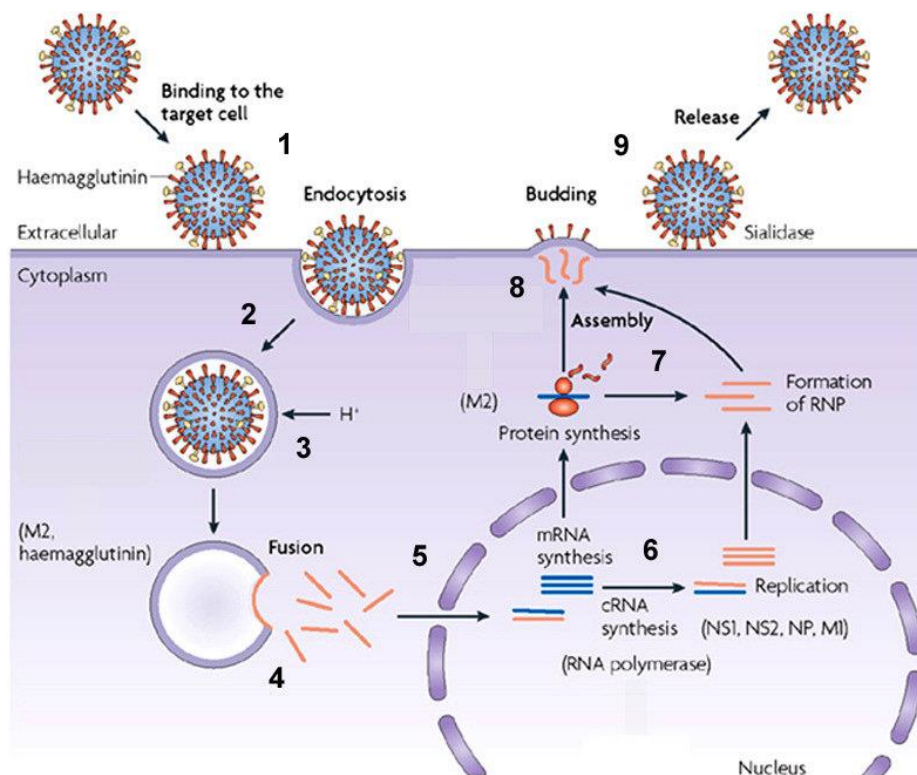
- reguluje export mRNA z jádra

Nestrukturální fosfoprotein NS₁

- důležitý faktor virulence, umožňuje viru vyhnout se interferonové odpovědi hostitele

Množení viru

- viriony se vážou na zbytky kyseliny sialové buněčného povrchu pomocí vazebného místa HA výběžků
- do buňky pronikají aktivním pohlcením (receptorově zprostředkovaná endocytóza)
- vzniklé vesikuly s adherovaným virionem splývají s endosomy
- nízké pH aktivuje iontový kanál proteinu M₂ + změni konformaci HA → příliv iontů uvolní RNP od proteinu M₁
- splynutím virového obalu s membránou endosomu se uvolní cesta, kterou RNP proniká do cytoplasmy a z ní dále do buněčného jádra
- v jádře se virová RNA (-) jednak přepíše na mRNA a jednak se replikuje (nejprve vznikají templátové RNA a ty se kopírují do nových virových RNA)
- molekuly mRNA a vRNA jsou transportovány z jádra zpět do cytoplasmy → virové bílkoviny se syntetizují na ribosomech ER a dále upravují v GA
- viriony dozrávají při buněčné membráně → lipidová dvojvrstva buněčné membrány se stává dvojvrstvou virového obalu. Pod ELMI to vypadá, jakoby dozrávající viriony pučely z povrchu infikované buňky
- k opuštění buňky potřebují viriony neuraminidasu, neboť jsou zčásti pokryty kys. sialovou. NA je uvolní jak od sebe navzájem, tak od povrchu buňky



Kultivace

- kuřecí embryo očkované do amniotického vaku → průkaz: **Hirstův test**, tekutina obsahující virus shlukuje erythrocyty
- primární kultury buněk opičích ledvin → průkaz: **hemadsorpce**: erythrocyty přidané k buněčné kultuře přilnou na povrch infikovaných buněk

Odolnost

- zvýšení teploty a působení chemikálií infekčnost viru rychle snižují
- viry jsou dobře citlivé k UV záření i běžným dezinfekčním látkám (detergenty, oxidační činidla, aldehydy)

Antigenní proměnlivost

- HA a NA podléhají dvojímu typu antigenních změn

Antigenní drift (posun)

- vznikají lehce antigenně odlišné varianty viru
- dochází k němu hromaděním bodových mutací a náhradou původních aminokyselin HA a NA aminokyselinami jinými
- nejrychlejší u lidských virů chřipky A – každou sezonu se vynoří kmen nepatrně antigenně odlišný (nutno obměňovat vakcíny)

Antigenní shift (výměna)

- vznikají zcela nové podtypy s jiným HA nebo NA
- jednou z příčin těchto změn je segmentovaný charakter virového genomu. Při smíšené infekci dvěma různými podtypy viru může dojít k tzv. genetickému přeskládání a ke vzniku hybridů s novou kombinací genů
- nově vzniklý typ viru se šíří celosvětově a vyvolává pandemii
- předpokládá se, že takové přeuspořádání mezi ptačími a lidskými kmeny vznikají v organismu prasat

Patogeneze

- vstupní branou je **řasinkový epitel dýchacích cest**
- virus se šíří po povrchu sliznice postupnou infekcí sousedních buněk + je unášen hlenem a infikovanými leukocyty, až zachvátí celou sliznici trachey a bronchů
- lymfatickými cestami se dostává do krve a do jiných orgánů, kde ale nejsou vnímavé buňky
- **produkty leukocytů** (interferon, IL-6, TNF-alfa) způsobí **horečku a celkové příznaky**
- virus působí **útlum aktivity monocytů a destrukci buněk** řasinkového epitelu s jejich následným odlupováním → tento účinek výrazně podlomí obranu sliznice dýchacích cest proti bakteriální infekci!
- nejčastější komplikací je zánět plic
 - **primární virová pneumonie** (vyvolaná přímo virem chřipky; následkem je exsudace tekutiny do plicních alveolů, snížení dýchací plochy a ohrožení života)
 - **sekundární bakteriální bronchopneumonie** - příčinou je zničení řasinkového výstelky virem chřipky → vdechnuté bakterie nemohou být odstraňovány a množí se. Nejčastějším agens je *S. aureus*, *H. influenzae* a *S.pneumoniae*. *S. aureus* navíc svými proteázami aktivuje virový hemaglutinin a zvýšuje tak množení viru v plicích!
- během infekce se tvoří **protilátky proti HA, NA, NP a proteinům M₁, M₂** (proti HA, NA a M₁ jsou protekční)
- v uzdravení hrají hlavní roli protilátky IgG, dále celulární imunita (cytotoxické T-lymfocyty a alveolární makrofágy)
- imunita vůči opakované infekci je kmenově specifická a je podmíněna přítomností IgA na sliznici dých. cest – obojí je příčinou toho, že imunita trvá krátce

Patogenita

- klinicky může chřipka probíhat od asymptomatické infekce až po fatálně končící virovou pneumonii
- **nejčastěji** se projevuje jako **tracheobronchitida**
- **inkubační doba** trvá zhruba **2 dny**
- onemocnění začíná náhle **bolestmi hlavy a okohybných svalů, třesavkou a suchým kašlem** s bolestí za sternem
- horečka rychle stoupá na 39 až 40°C
- na rozdíl od běžného nachlazení jsou u chřipky výrazné celkové projevy jako **bolest svalů, slabost, výrazný pocit nemoci až apatie**, pacient má **zarudlou tvář, překrvené sliznice, čirý nosní sekret**
- po 3 dnech horečka odeznívá, ale respirační příznaky se mohou prohlubovat
- **u dětí** může probíhat jen jako nespecifické horečnaté onemocnění až sepse, časté jsou **potíže GIT**
- sekundární bakteriální bronchopneumonie může být u starších lidí příčinou smrti
- **u imunokompromitovaných** jedinců neprobíhá chřipka hůře, spíše déle (týdny až měsíce)
- kromě zánětu plic mohou vznikat i jiné komplikace, např. **Reyeův syndrom** - akutní encefalopatie s edémem mozku a tukovou degenerací jater (*u pacientů užívajících během chřipky preparáty s kyselinou acetylosalicylovou*)

Epidemiologie

- zoonózy, přenos ptáky (hlavně **kachnami** - udržují se mezi nimi podtypy, které dříve vyvolaly pandemie)
- během epidemií se virus šíří pouze mezi lidmi, především **kapénkovou infekcí** při kýchání a kašlání, dále **přímým přenosem** rukama kontaminovanými infekčním sekretem
- většina **kapének** je **menší než 2 μm**, díky tomu se virus dostává až do dolních cest a do plic
- schopnost vyvolat epidemie až pandemie je dána schopností měnit antigenní výstavu
- nejčastěji postihuje **děti ve věku 5 - 14 let** (nemají protilátky proti právě kolujícímu kmeni viru, ani proti antigenně příbuzným kmenům)
- u dospělých průběh a závažnost závisí na infekční dávce a množství a kvalitě protilátek
- **zvýšený výskyt** chřipky je u nás vždy **v lednu až březnu**, zpočátku bývají postiženy hlavně kolektivy dětí
- zvýšená mortalita u starších osob a osob oslabených chronickými kardiopulmonálními nemocemi

Prevence

- nejdůležitějším preventivním opatřením je **očkování** před začátkem chřipkové sezóny (na podzim)
- většinou **inaktivované vakcíny** - celovirionové trivakcíny, dále štěpené nebo subjednotkové vakcíny
- musí být připraveny z aktuálně cirkulujících kmenů! (*výběr doporučuje Světová zdravotnická organizace*)
- obecně se doporučuje očkovat **osoby s vysokým rizikem rozvoje komplikací a úmrtí** (senioři nad 65 let, osoby s chronickými kardiopulmonálními nemocemi, osoby s onemocněním ledvin nebo metabolickými chorobami, děti a mladistvé do 18 let, těhotné, apod.), **osoby s možným přenosem na předešlou skupinu** (pracovníci v pečovatelských domech, zdravotnický personál), **osoby pro které je očkování prospěšné** (pracovníci v důležitých službách – doprava, energetika, policie; dále studenti hromadně ubytovaní na internátech, apod.)

Léčba a profylaxe

- dvě skupiny **antivirotik**:
 - 1. inhibitory funkce proteinu M₂ – amantadin, rimantadin**
 - zamezí průniku iontů kanálem v proteinu M₂ – zablokuje se svlékání virionu a reprodukční cyklus se zastaví
 - pokud se podají profylakticky v období po expozici infekci, v 70 až 90% zabrání onemocnění virem chřipky A
 - pokud se podají terapeuticky do 48 hodin po nástupu onemocnění, sníží závažnost a trvání příznaků
 - rychle proti nim vzniká rezistence
 - 2. inhibitory funkce virové neuraminidasy – zanamivir, oseltamivir**
 - analogy kyseliny sialové
 - v jejich přítomnosti nově vzniklé viriony zůstávají přilepeny k povrchu infikované buňky i sami k sobě navzájem, což sníží počet nové vzniklých infekčních jednotek na nulu
 - lze je použít profylakticky nebo během prvních 2 dnů infekce terapeuticky
 - rezistence nevzniká tak rychle

Laboratorní průkaz

- **přímý průkaz:**
 - vzorkem je výplach nebo výtěr z nosohltanu
 - izolace v amniotickém vaku kuřecích embryí + Hirstův test
 - izolace na buněčných kulturách + hemadsorpce
 - průkaz virového antigenu imunofluorescencí nebo imunoenzymaticky
 - průkaz cílových sekvencí nukleové kyseliny metodou RT-PCR (*s využitím reverzní transkriptázy*)
- **nepřímý průkaz:**
 - každý pokus o izolaci viru by měl být doplněn sérologickým vyšetřením (průkaz vzniku protilátek)
 - vyšetřují se 2 vzorky krve: akutní (ze začátku onemocnění) a rekonvalescentní (za 7 - 10 dnů po prvním vzorku)
 - pozitivní je nález protilátek až ve druhém vzorku nebo alespoň čtyřnásobný vzestup titru protilátek
 - rutinně se používá KFR, dále např. ELISA nebo HIT

ROD INFLUENZAVIRUS B

- přirozeným hostitelem je pouze člověk
- od viru chřipky A se liší antigenní strukturou nukleoproteinu a nižší patogenitou
- dokáže vyvolat epidemie chřipky, hlavně v dětských kolektivech
- genetický drift probíhá mnohem pomaleji
- na tkáňových kulturách se množí lépe než virus chřipky A, poté se prokazuje hemadsorpcí

ROD INFLUENZAVIRUS C

- prokázán u lidí a prasat
- má odlišný genom než virus chřipky A a B
- vyvolá pouze sporadická lehká respirační onemocnění

4. ČELEDĚ PARAMYXOVIRIDAE

- zahrnuje dvě podčeledi - **Paramyxovirinae** a **Pneumovirinae**
- **obalené ssRNA** viry, **negativní polarity**, **helikální** symetrie, **nesegmentované**
- viriony jsou nepravidelně oválné, 150 - 350 nm
- obal je pokryt výběžky tvořené z části **proteinem HN** (účinkuje současně jako hemagglutinin i neuraminidasa), z části **proteinem F** (odpovídá za splývání virionu s buněčnou membránou hostitelské buňky)
- pod obalem je **matrixový protein M** (důležitý pro správné sestavování nových virionů)
- uvnitř je spirálovitě stočená nukleokapsida, tvoří ji **nukleoprotein NP**, **polymeráza L** a **fosfoprotein P** (dohromady účinkují jako transkriptasový komplex)
- jsou citlivé hlavně k vyschnutí, teplotě, UV-záření a k opakovanému zmrazování
- na rozdíl od chřipkových virů jsou **antigenně stálé**
- **receptorem** je **kyselina sialová**, virus se na ní váže pomocí HN proteinu; následuje fúze obalu s povrchem buňky a uvolnění nukleokapsidy do cytoplazmy
- celý proces **množení** probíhá **v cytoplasmě** - na genomovém vlákně RNA (-) se nejprve syntetizují molekuly mRNA → až se nahromadí dostatek proteinů, začne se tvořit celé pozitivní vlákno RNA → na tomto vlákně transkriptáza sestavuje vlákna genomové RNA a postupně se skládají nové nukleokapsidy → glykoproteiny obalu jsou dopravovány k buněčné membráně a začleňují se do ní → specificky reagují s M proteinem, na který se zase vážou nukleokapsidy → sestavené viriony prostupují buněčnou membránou → poškození hostitelských buněk vede k jejich splývání a vznikají mnohojaderné syncytia

1. PODČELEDĚ PARAMYXOVIRINAE - Respirivirus, Rubulavirus, Morbillivirus, Megamyxovirus

Rod Respirivirus

Viry parainfluenzy 1 a 3

- vyvolávají respirační infekce, antigenně příbuzné
- pěstují se na tkáňových kulturách opičích ledvin (u typu 3 CPE), prokazují se hemadsorpcí + typ 1 kuřecí embrya
- oba typy působí hemaglutinaci
- v těle se **množí** většinou jen ve vstupní bráně, tedy **na sliznici dýchacích cest**
- imunita většinou neochrání před reinfekcí, která ale probíhá mírně
- za vznik neutralizačních protilátek odpovídají proteiny HN a F
- **v dětství** působí **rozmanité respirační infekce** - od lehkých většinou horečnatých katarů horních cest dýchacích až po závažné stavy, jako stenozy laryngotracheitis (**croup**), bronchitis, bronchiolitis a pneumonie (*pneumonie spíše typ 3*)
- **u dospělých** probíhá parachřipka většinou jako **lehké nachlazení** bez zvýšené teploty
- fatálně může onemocnění probíhat u imunokompromitovaných dětí i dospělých
- zdrojem nákazy je člověk, přenáší se **kapénkovou infekcí**
- spolehlivá vakcína není vyvinuta
- vzorkem pro izolaci je výplach nosohltanu – kultivace na buňkách opičích ledvin prokazujeme je hemadsorpcí (typ 3 vyvolává CPE – tvorba syncytii)
- rychlým a klinicky významným je **průkaz antigenů** v sekretech z respiračního traktu **imunofluorescencí** nebo **ELISA**
- sérologický nepřímý průkaz protilátek IgM (KFR, HIT, ELISA) – je možný, ale časté zkřížené reakce
- na základě klinického a RTG nálezu je potřeba infekci odlišit od infekce způsobené *Haemophilus influenzae* typu b

Rod Rubulavirus

Viry parainfluenzy 2, 4a, 4b

- vlastnostmi se podobají virům parainfluenzy 1 a 3
- jsou méně patogenní, hlavně typy 4a a 4b se vyskytují vzácně
- **typ 2** je někdy častějším původcem **croupu** u dětí než typ 1 a 3

Virus příušnic

- *popsán již v 5. století Hippokratesem, pokusy na dobrovolnících = děti badatelových sousedů :D*
- vlastnostmi se od ostatní paramyxovirů neliší
- vyskytuje se v jediném antigenním typu
- aglutinuje červené krvinky a po čase je hemolyzuje
- dá se pěstovat na buněčných kulturách (tvoří CPE; průkaz hemadsorpcí) i kuřecích embryích (Hirstův test)
- **příušnice** jsou **generalizovanou infekcí**, může proběhnout i bez typického postižení slinných žláz
- virus se začíná množit na sliznici dýchacích cest, šíří se do mízních uzlin a odtud krví dále do organismu
- **infikuje hlavně epitelie vývodů příušních a jiných slinných žláz**
- pravidelně proniká do CNS, často postihuje také gonády, pankreas, mléčné žlázy a ledviny
- vylučuje se slinami, močí a sekrety dýchacích cest
- po onemocnění následuje **dlouhodobá imunita**
- většinou jde o **benigní dětskou chorobu**, vyznačuje se **zduřením příušních žláz** a bývá provázená většinou klinicky něhou **serózní meningitidou**; po pubertě **orchitis** (značně bolestivá, může vést ke sterilitě)
- v prvním trimestru těhotenství vedou příušnice k úmrtí plodu
- infekce může proběhnout i subklinicky (30%) nebo jako meningoencefalitida
- zdrojem nákazy je člověk, přenáší se **kapénkovou infekcí**, inkubační doba je dlouhá (21 dnů)
- **očkuje se smíšenou živou vakcínou Mopavac** (spalničky + příušnice) nebo **Trivivac** (spalničky + příušnice + zarděnky)
- prokazuje se ve slinách, moči nebo likvoru
- nejčastěji nepřímý průkaz protilátek (KFR, HIT, ELISA), dále izolace (tkáňové kultury, kuřecí embrya)

Virus newcastleské nemoci (NDV)

- původce pseudomoru drůbeže
- infekcí jsou ohroženi ošetřovatelé drůbeže nebo pracovníci na drůbežích jatkách - způsobí **konjunktivitidu**
- dá se snadno vypěstovat na tkáňových kulturách a kuřecích embryích

Rod Morbillivirus

- na rozdíl od ostatních rodů **neobsahují neuraminidasu** a v napadených buňkách tvoří **intranukleární inkluze**
- řada virů patogenních pro zvířata - virus psinky, virus moru skotu, další viry koz, ovcí a delfínů
- jediným druhem patogenním pro člověka je **virus spalniček** (*spalničky latinsky - morbilli*)

Virus spalniček

- pravděpodobně se vyvinul z viru moru skotu
- existuje v jediném antigenním typu
- **receptorem** je **CD46**, regulační molekula komplementového systému
- pěstuje se na tkáňových kulturách opičích ledvin, pomalu tvoří CPE (přítomnost velkých mnohojaderných buněk s eosinofilními inkluzemi v jádře i cytoplazmě), na kuřecím zárodku roste špatně
- vstupuje do těla dýchacím traktem, **množí se v respirační sliznici** a proniká do regionálních uzlin, kde tvoří obrovské mnohojaderné buňky → **krví** se roznáší dále do vnitřních orgánů, koluje **vázán na infikované monocyty**
- imunitní reakce vede k destrukci infikovaných buněk, hlavně **destrukci endotelií** kapilár → vzniká typická **vyrážka**
- po infekci vzniká **doživotní imunita**
- infekce probíhá u dětí velmi typicky - po zhruba 10 dnech inkubace začíná **katarálním stádiem** (horečka, rýma, kašel, konjunktivitida, Koplikovy skvrny na buňkové sliznici), 14. den přejde do **stádia vyrážky** (typický skvrnitý exantém, začíná na tvářích a za ušima, po 3 - 4 dnech postupně bledne)
- mezi časté **komplikace** u malých dětí patří **respirační** (bronchopneumonie), **neurologické** (encefalitida) a **jiné** (hnisavý zánět středního ucha apod.) - *v rozvojových zemích děti často na komplikace umírají*
- spalničky patří k **nejnakažlivějším přenosným onemocněním**, zdrojem infekce je člověk (cca 4 dny před a po vyrážce)
- v proočkované populaci se výskyt posunuje z dětí na dospělé (*následek selhání očkování*)

- **očkuje se živou oslabenou vakcínou**, musí se revakcinovat, součást Mopavac nebo Trivivac
- diagnostika většinou na základě typických klinických příznaků; dá se využít izolace na buněčných kulturách (průkaz cytologicky nebo imunofluorescencí) nebo sérologický průkaz protilátek (KFR, HIT, ELISA)
- spalničkový virus je také příčinou vzácné fatální choroby zvané **subakutní sklerozující panencefalitida (SSPE)** - po infekci v raném dětství virus přetrvává v mozku a po čase se aktivuje; zprvu nenápadné poruchy chování a koncentrace, které vyústí v demenci → později myoklonie (záškuby svalů), chorea (nepravidelné náhodné pohyby), epileptické záchvaty

Rod Megamyxovirus

Virus Hendra

- respirační onemocnění s encefalitidou, prokázáno u několika osob ošetřujících nemocné koně

Virus Nipah

- encefalitida, prokázáno u chovatelů prasat, smrtelnost téměř 40%
- přirozeným zdrojem jsou infikovaní netopýři, prasata se nakazí slinami z nakousaného ovoce nebo močí

2. PODČELEĎ PNEUMOVIRINAE - Pneumovirus, Metapneumovirus

Rod Pneumovirus

Respirační syncytiální virus (RS-virus, RSV)

- název odvozen od poškození dýchacích cest a tvorby syncytií (obrovských mnohоядерných útvarů) z infikovaných buněk
- viriony jsou oválné až vláknité, velmi nestabilní a choulostivé
- výběžky **nemají hemagglutinin ani neuraminidasu**; mají protein F (odpovídá za splývání infikovaných buněk), glykoprotein G (odpovídá za přilnutí virionu na receptory) a protein SH (neznámá funkce) + uvnitř protein M
- hlavními protektivními antigeny (=protilátky proti nim chrání před infekcí) jsou protein F a G
- **reprodukční cyklus probíhá v cytoplazmě**
- neroste na kuřecích embryích, nehemagglutinuje, nedá se prokázat hemadsorpcí
- množí se na lidských heteroploidních buňkách (HeLa), pomalu tvoří velká syncytia
- **je významným patogenem dolních cest dýchacích v prvním půl roce života**
- začíná se množit v nosohltanu, u více než poloviny případů zůstane infekce pouze v horních dýchacích cestách
- do dolních cest proniká aspirací nebo šířením po respiračním epitelu (z buňky do buňky)
- **postiženy** jsou hlavně **epitelie nejmenších průdušinek**, rozpadající se buňky spolu s hlenem ucpávají bronchioly
- začíná jako běžné nachlazení, u většiny dětí se projeví příznaky z poškození horních cest (včetně zánětu středního ucha)
- v závažnějších případech se zhoršuje kašel a sípavé dýchání, dochází k dyspnoei, tachypnoei a cyanóze
- u dětí s oslabenou imunitou, nebo i u oslabených starších lidí může být infekce fatální (bronchiolitis, intersticiální pneumonie)
- po uzdravení **zůstává respirační trakt poznamenán** - zhoršené ventilační funkce, opakovaný kašel, pískání na hrudníku, sklon ke vzniku bronchiálního astmatu
- u dospělých je infekce omezena jen na horní cesty dýchací, ve stáří opět závažnější infekce
- nákazy probíhají hlavně v zimních měsících
- terapie – podpurní péče, zkouší se pasivní imunizace (specifický protivirový imunní globulin)
- zdrojem infekce je člověk, přenos **kapénkovou infekcí** nebo **přímým kontaktem**
- účinná vakcína neexistuje
- k průkazu slouží izolace z nosohltanového sekretu (*vzorek by neměl být mražen*), určení podle typického CPE, negativní hemadsorpce a pozitivní vazby komplementu se známým antisérem
- metoda shell-vials – urychlená kultivace, kdy se vzorek přicentrifuguje na kulturu narostlou na krycím sklíčku, a již za 2 dny se v ní pomnožený virus prokazuje imunofluorescencí
- dále průkaz RS-virového antigenu v respiračních aspirátech a výplších imunofluorescencí nebo metodou ELISA
- u dospělých průkaz vzestupu titru protilátek (KFR, ELISA)

Rod Metapneumovirus

- **humánní metapneumovirus (hMPV)** - původce **akutních respiračních onemocnění** dětí i dospělých
- příznaky se podobají příznakům, které vyvolává RS-virus
- závažné stavy byly popsány u malých dětí, starších a imunokompromitovaných osob
- lze prokázat specifické sekvence RNA pomocí RT-PCR, virový antigen v buňkách respiračního epitelu pomocí imunofluorescence nebo nepřímo protilátky (IgG, IgM, IgA)

5. ČELEDĚ RHABDOVIRIDAE

- **obalené ssRNA viry, negativní polarity, helikální symetrie, nesegmentované**
- tvar **tyčinek**, na jedné straně zakulacené, na druhé straně rovně useknuté, uprostřed úzká dutina
- sestavují se v cytoplazmě, obal získávají při buněčném povrchu
- rozsáhlá skupina virů množících se v obratlovcích, bezobratlých i rostlinách
- pro člověka jsou patogenní **rody Vesiculovirus a Lyssavirus**

ROD VESICULOVIRUS

- zástupcem je **virus vezikulární stomatitidy (VSV)** - působí vysoce nakažlivé puchýřnaté onemocnění koní, skotu a prasat
- oblíbený modelový virus ve výzkumných laboratořích
- u člověka může **vzácně** způsobit **infekci s chřipkovitými příznaky** jako následek neopatrně práce v laboratoři nebo kontaktu s infikovanými mršinami zvířat

ROD LYSSAVIRUS

Virus vztekliny (lyssa, rabies)

- genomová RNA je těsně obklopena **nukleokapsidovým proteinem N**, spolu s **proteiny L a P** jsou obsaženy v ribonukleoproteinové dřeň a účinkují jako polymeráza RNA (transkriptáza)
- **obal** z poloviny tvoří **lipidy** buněčného původu, **výběžky** z obalu **glykoprotein G** (zprostředkovává splývání obalu s povrchem buněk i splývání infikovaných buněk navzájem; jediný antigen zodpovědný za tvorbu neutralizačních protilátek), pod obalem **matrixový protein M** (přemostuje oblast mezi obalem a dřeň)

Rezistence

- patří mezi **relativně choulostivé** viry
- **volný virus** rychle inaktivuje zvýšená teplota, pH pod 5 a nad 10, UV záření, běžné desinfekční prostředky a povrchově aktivní látky (dokonce i mýdlo); **v infikovaných tkáních** (i zahrnujících zvířecích mrtvolách) přežívá v létě několik dnů, při 4°C i několik týdnů

Rozdělení

- podle antigenní struktury proteinu G se dělí na několik sérotypů
- nejdůležitějším je **sérotyp 1 - klasický virus** vztekliny izolovaný z domácích i divokých zvířat po celém světě + laboratorní **fixní virus** (geneticky relativně stabilní mutanta získané opakovaným pasážováním na laboratorních zvířatech nebo kuřecích embryích; viry se sníženou virulencí, netvoří Negriho tělíska, používají se k přípravě vakcín)
- **sérotypy 2, 3, 4** - izolovány v Africe, výjimečně i od člověka; **sérotypy 5, 6** - izolovány z Evropských netopýrů, výjimečně i od člověka; **sérotyp 7** - izolován v Austrálii

Množení viru

- přilnutí virionu na acetylcholinový buněčný receptor → průnik do cytoplazmy → svlékání virionu → transkripce negativního vlákna RNA na jednotlivá vlákna mRNA → translace, čili syntéza virových proteinů → replikace RNA (nejprve tvorba pozitivního vlákna a poté nových molekul genomové RNA) → skládání nových virionů za pomoci proteinů M a G → pučení přes buněčnou membránu infikované buňky za účelem získání obalu

Izolace

- používají se **primární buněčné kultury** nebo **bílé myši**
- většina divokých kmenů viru tvoří **v nervových buňkách** infikovaných zvířat charakteristické cytoplasmatické inkluze, tzv. **Negriho tělíska (Babešova-Negriho tělíska)** - obsahují stavební složky virionu, hlavně protein N

Patogeneze

- liší se od patogeneze jiných virů neurotropismem, nepřítomností virémie a pozdním nástupem imunitní reakce
- **vstupní branou** infekce je většinou **podkoží nebo svalová tkáň** poraněná kousnutím a kontaminovaná slinami
- v místě vstupu většinou virus určitou dobu stagnuje a množí se ve svalových buňkách
- k přestupu do nervového vlákna využívá **acetylcholinové receptory** nervosvalové ploténky → uvnitř axonu je virus dopravován přes buňky nervových ganglií směrem do CNS (rychlostí cca 3 mm/hod)
- protože od začátku zůstává uvnitř buněk a jeho množení není výrazné, nedochází k aktivaci imunitního systému
- **po dosažení paravertebrálních a trigeminálních ganglií** následuje **masivní množení**, cesta do CNS se zrychluje
- v neuronech CNS se intenzivně množí a likvorem se rychle šíří
- axony nervových vláken je dopravován do různých orgánů, hlavně do slinných žláz

Patogenita

- většina druhů zvířat po infekce hyne; u netopýrů přetrvává ve slinách; u psů se rozlišuje tichá a zuřivá forma. Zuřivá forma – pes mění chování, je neklidný, požírá kousky dřeva, kameny, hlínu; poté se stává agresivním, napadá své okolí, zuřivě kolem sebe kouše (i mříže klece) a intenzivně sliní. Objevují se obrny hlavových a krčních svalů, šíří se na celé tělo a zvíře hyne.
- u člověka je **inkubační doba** obvykle **1 - 2 měsíce**, ale může být od 10 dnů až po několik let (závisí na dávce viru, jeho virulenci a místě vstupu - čím je pokousání blíže CNS, tím je inkubační doba kratší)
- onemocnění **začíná nespecifickými příznaky**, pokousané místo může svědit, pálit nebo se v něm dostaví pocit otupělosti
- následuje **neurologická fáze** s psychickými příznaky - u zuřivé formy typická hyperaktivita, objevují se **křeče** a často i **hydrofobie** (bolestivé spasmy postihující svalstvo laryngu, objevují se při napití nebo i pouhé představě vody), později se křeče rozšiřují na svalstvo celého těla a přecházejí v **obrny**
- u tzv. **tiché paralytické formy** typické pro infekci netopýřími kmeny se objevují obrny od samého začátku
- neléčená vzteklinu je prakticky vždy smrtelná

Epidemiologie

- vyskytují se dva typy - **městský typ** (udržován domácími zvířaty, dnes se díky aktivní imunizaci psů nevyskytuje) a **přírodně ohniskový typ** (vázan na divoce žijící zvířata, zůstává trvalým problémem)
- virus vztekliny je patogenní pro všechny teplokrevné živočichy - velmi vnímavé jsou lišky, vlci, kojoti a šakali; psi a kočky jsou jen průměrně vnímaví; ptáci jsou vysoce rezistentní
- v **Evropě** je hlavním rezervoárem **liška** - nemocná ztrácí plachost, přichází k lidským obydlím a napadá domácí zvířata
- šíření **přímým kontaktem** (pokousáním) nebo **per os** (pořádáním uhynulých zvířat)

Prevence

- specifickou prevencí je očkování psů a lišek (*perorálně živou oslabenou vakcínou uloženou v návnadě*)
- profylakticky se očkují i pracovníci se zvýšeným rizikem nákazy (tzv. **preexpoziční vakcinace**)
- **po poranění** člověka zvířetem nespecifická profylaxe spočívající v důkladném vymytí (mýdlem) a dezinfekci rány (jodovými nebo detergentními antiseptiky) + specifická profylaxe v podobě **postexpoziční vakcinace** (nejlépe do 48 hod, podání 6 intramuskulárních dávek), někdy navíc se souběžnou **pasivní imunizací** hyperimunním humánním antirabickým globulinem (např. pokud veterinář prokáže, že zvíře bylo vzteklé, dále u mnohočetného pokousání nebo pokud se pacient dostaví za více než 48 hod)

Laboratorní průkaz

- průkaz virového antigenu imunofluorescencí, případně izolace na myších
- k vyšetření se zasílá hlava podezřelého zvířete

6. ČELEDĚ RETROVIRIDAE

- **obalené ssRNA** viry, **pozitivní polarita**, ikosaedrická symetrie, nesoucí **reverzní transkriptázu**
- kulovité viriony o velikosti kolem 100 nm
- obal obsahuje lipidy a krátké výběžky, pod obalem je bílkovinná vrstva obklopující virovou dřeň (nukleoid)
- ve dřeni jsou uloženy virové enzymy a spirála nukleoproteinu
- **genom** je **diploidní**, tvoří ho dvě lineární molekuly jednovláknové RNA o pozitivní polaritě
- **nejsou příliš odolné**, snadno je inaktivuje teplo, oxidační činidla, formalin, detergenty a pH pod 5 nebo nad 9; poměrně odolné jsou k UV záření; v zaschlém bílkovinném prostředí udržují infekčnost až týden

Rozdělení

- **podčeď Orthoretroviridae** - rody Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus a Lentivirus - většinou patogenní pro zvířata (*alfa: viry ptáčích leukóz a sarkomů; beta: savčí onkoviry typu B a D; gamma: savčí onkoviry typu C*), **pro člověka** jsou významné rody **Deltaretrovirus** a **Lentivirus**
- **podčeď Spumaretroviridae** - rod Spumavirus (*typická tvorba vakuol v infikovaných buňkách, vyskytl se i u člověka*)

ROD DELTARETROVIRUS

Lidský T-lymfotropní virus typu I (HTLV-I)

- má vztah k **T-buněčné leukemii** a **lymfomu** - napadá T-buňky CD4⁺
- jeho **protein Tax** má několik funkcí - podílí se na replikaci viru, podílí se na vzniku leukemie (je velice účinným mitogenem stimulujícím proliferaci lymfocytů), je hlavním antigenem rozeznávaným cytotoxickými T-lymfocyty a vyvolává expresi různých genů (hlavně kódujících IL-2 a další cytokiny)
- kromě leukemie a lymfomu působí i řadu **chronických zánětlivých onemocnění CNS**, kůže, kloubů, apod. - nejdůležitějším je **HTLV1 spjatá myelopatie (tropická spastická paraparesa): onemocnění míchy**
- v patogenezi nemoci se uplatňuje velké procento napadených mononukleárních, neustálá transkripce virového genomu a tvorba nových virionů a silná buněčná imunitní reakce (*cytotoxické T-lymfocyty se snaží likvidovat nakažené T-buňky CD4⁺ → chronické příznaky*)
- vir se vyskytuje hlavně **v jižním Japonsku a Karibiku**, ale i jinde v subtropích a tropech
- může se **přenášet krví** (dříve transfuzemi), **pohlavním stykem** nebo **mateřským mlékem**
- lze diagnostikovat na základě průkazu protilátek metodou ELISA + potvrdit westernblotem

Lidský T-lymfotropní virus typu II (HTLV-II)

- o něco méně patogenní
- původcem vzácné **trichocelulární leukemie (tzv. leukemie z vlasatých buněk)**
- k odlišení od HTLV-I je třeba vyšetřit mononukleáry metodou PCR

ROD LENTIVIRUS

- *lat. lentus = pomalý* odráží schopnost vyvolávat pomalu se rozvíjející infekce s postupně se zhoršujícím průběhem
- nejdůležitějším je **virus lidské imunodeficiency (HIV-1 a HIV-2)**, původce **AIDS**

Virus lidské imunodeficiency - HIV

- kulovitý tvar o průměru 110 nm
- nukleoid konického tvaru (ikosaedrální symetrie), nukleokapsida je svým užším koncem připojena k obalu, zbylý prostor mezi obalem a nukleokapsidou vyplňuje matrixový protein
- obal je složen z lipidů a glykoproteinů a obsahuje pravidelně uspořádané výběžky

Virový genom

- obsahuje geny *gag*, *pol*, *env*.
- gen *gag* – produktem je protein matrixový, hlavní kapsidový, nukleokapsidový
- gen *pol* – produktem jsou enzymy – proteasa, reverzní transkriptasa, integrasa
- gen *env* – produktem jsou dva obalové glykoproteiny – zevní a vnitřní

Virové proteiny

- **obalové glykoproteiny** – větší zevní glykoprotein gp120 ve výbězcích nasedá na menší transmembránový gp41. Podílí se na uchycení viru na buněčný receptor CD4, splývání virového obalu s buněčnou membránou a na vstupu viru do buňky
- **matrixový protein** - vyplňuje prostor mezi obalem a nukleokapsidou, účastní se na časných stádiích replikace viru a při transportu virionu do buněčného jádra
- **fosforylovaný kapsidový protein** - hlavní stavební složka kapsidy, hraje hlavní roli v morfogenezi nových virionů
- **nukleokapsidový protein** - řídí kondenzaci genomové RNA, aby se mohla uložit do kapsidy
- **virové enzymy**
 - **protease** - zajišťuje vznik ostatních proteinů štěpením prekurzorů
 - **reverzní transkriptasa** - dovede přepsat genomovou RNA na dvouvláknovou DNA, účinkuje tedy jako na RNA závislá polymeráza DNA. DNA-kopie retrovirového genomu se nazývá *provirus*.
 - **integrasa** - dovede štěpit i spojovat DNA, zprostředkovává začlenění proviru do genomu hostitelské buňky
- **přídavné proteiny** - nestrukturální proteiny, mají většinou aktivační a regulační funkce

Reprodukce

a) časná fáze

- přilnutí virionu na povrch makrofágů nebo T-lymfocytů → obalový glykoprotein gp120 se váže na **receptor** - molekulu **CD4**. gp120 se váže dále ještě na koreceptor - jeden z buněčných receptorů pro chemokiny
- splynutí virového obalu s buněčnou membránou → uvolnění nukleokapsidy do cytoplazmy buňky
- zahájí se **reverzní transkripce** a vzniká **dvouvláknové DNA (= tzv. preintegrační komplex)** → tato DNA částice využívá aktinových vláken buněčného cytoskeletu a dopraví se k jádru → vlivem virového proteinu *Vpr* se dostává skrz jaderní membránu → v jádře **integrasa** začlení DNA jako provirus do genomu buňky

b) pozdní fáze

- zahájí se transkripce RNA z integrovaného proviru → transkribované virové RNA přecházejí do cytoplazmy a překládají se na různé virové proteiny
- část transkriptů se váže s prekursory strukturálních proteinů a při buněčné membráně vytváří **nezralé nukleokapsidy**, které získávají obal pučením přes buněčnou membránu → až v pučících částicích virová **protease** štěpí polyproteinové prekursory na jednotlivé strukturální proteiny → vzájemným uspořádáním strukturálních proteinů končí dozrávání nové virové částice

Variabilita kmenů

- všechny retroviry jsou **velice proměnlivé a geneticky mnohotvárné**, dvě příčiny:
 - reverzní transkriptasa pracuje značně nepřesně a na rozdíl od buněčných polymeras není vybavena schopností chybně začleněné nukleotidy opravit. Značná proměnlivost se pozoruje u genu *env*
 - obrovský rozsah množení viru v těle, každý den vzniká více než 10^9 nových virionů (*stejně množství je odstraněno*) → během několika let množení se v těle hostitele vytváří velké množství geneticky odlišných virionů. Kvůli této odlišnosti v infikovaném jedinci neexistuje jako typický druh, ale jen v podobě tzv. quasispecies – populace sice příbuzných, ale geneticky částečně se lišících virionů

Typy a subtypy

- virus HIV existuje ve dvou typech - **HIV-1** a **HIV-2** - liší se geneticky, antigenně a patogenitou
- každý typ se dále dělí na další **skupiny** a **subtypy**
- u HIV-1 je nejdůležitější je **skupina M**, kam patří většina kmenů (skupina M se dělí na subtypy A - K, nejčastějším subtypem v Evropě a Americe je subtyp B). Dále existují skupiny O a N.

Odolnost k zevním prostředí

- relativně **choulostivě** k zevním vlivům - k vyschnutí, vyšším teplotám, hodnotám pH pod 6 a nad 10, ethanolu, jodovým preparátům a desinfekčním prostředkům (oxidační činidla, determinanty)

Kultivace

- lze izolovat z krevních lymfocytů nebo monocytů, nejlépe na neinfikovaných krevních mononukleárech
- v tekutině z těchto kultur se pak dokazuje reverzní transkriptasa nebo antigen p24
- virus se množí i v některých lymfoblastových liniích za tvorby CPE

Patogeneze

- bránou vstupu infekce je především sliznice konečníku a genitálu, dále krevní řečiště (*transfuze, infikované jehly intravenózních narkomanů*) nebo u přenosu z matky na dítě přes placentu, během porodu a kojení
- mezi **vnímavé buňky** patří **makrofágy** a **lymfocyty** (nesoucí receptor CD4)
- primárním cílem HIV jsou **Langerhansovy buňky** (tkáňové makrofágy, nejvíce ve sliznici čípku a krčních mandlích)
- Langerhansovy buňky během krátké doby reagují s lymfocyty, které zanesou virus do regionálních lymfatických uzlin, kde se virus pomnoží
- z uzlin se šíří během několika dnů dál do krve → krví do mozku, sleziny, lymfoidní tkáně střeva a dalších mízních uzlin
- hladina **virémie** je **vysoká**, přesahuje milion molekul RNA na ml krevní plasmy
- vysoké titry viru jsou přítomny i v genitálním traktu (důležité z epidemiologického hlediska – v tomto časném stadiu jsou totiž běžné testy na protilátky ještě negativní)
- po počátečním vzestupu virémie klesá a vzniká rovnovážný stav mezi množením a odstraňováním viru
- pokles virémie souvisí s **rozvojem imunitní reakce** - objevují se cytotoxické T-lymfocyty CD8+, které lyzují buňky nakažené HIV a produkují substance potlačující množení viru
- po letech se organismus vyčerpává a snižuje se množství buněk CD4+, což vede k postupnému potlačení imunitní reakce
- pokud **klesne počet buněk CD4+ pod 500/μl** dochází ke vzniku rozmanitých **oportunních infekcí**, které dále zhoršují celkovou imunosupresi – každá infekce vede k aktivaci T-lymfocytů a aktivované lymfocyty jsou vnímavější k infekci HIV → zhoršení celkové imunosuprese) - typické jsou infekce intracelulárními patogeny - mykobakteriemi, herpesviry, kandidy, *Pneumocystis carinii*, salmonelami, *Toxoplasma gondii* i vznik některých nádorů (Kaposiho sarkom, lymfomy)
- v konečné fázi onemocnění klesá počet CD4+ lymfocytů téměř na nulu a nemocní umírají na následky infekce.

Patogenita

- **inkubační doba** zhruba **3 týdny**
- poté se může vyvinout **akutní retrovirový syndrom** podobný chřipce nebo infekční mononukleóze, sám od sebe odezní
- následuje **období klinické latence**
- u více než poloviny infikovaných přechází během několika let do **stádia pre-AIDS** (vyznačuje se zvýšenou teplotou, zvětšením lymfatických uzlin, nočním pocením a průjmy)
- tito pacienti progredují dále do **syndromu získané imunodeficiency (AIDS)** - mezi typické příznaky patří:
 - soor - orální kandidóza (bílé povlaky na sliznici v dutině ústní, barva se mění přes žlutou do hnědé a povlaky adherují ke spodině)
 - herpes zoster (pásový opar)
 - cytomegalovirová retinitis a esofagitis (zánět sítnice a jícnu)

- pneumocystová pneumonie
- často je postižen CNS – buď přímým působením viru (subakutní encefalitida, atrofie mozku) nebo oportunními infekcemi (*Toxoplasma gondii*)
- pokud není AIDS léčen, interval mezi infekcí a úmrtím je zhruba 10 let

Epidemiologie

- zdrojem nákazy je infikovaný člověk, téměř od začátku infekce
- virus byl prokázán v lidské krvi, spermatu, moči a v mateřském mléce; přenos slinami je vzácný
- přenáší se **pohlavním stykem** (klasickým i análním), **infikovanou krví** (výjimečně transfusí nebo po podání krevních derivátů, hlavně u intravenosních narkomanů nesterilními jehlami a stříkačkami) nebo **z infikované matky na dítě** (transplacentárně, při porodu nebo mlékem při kojení)

Prevence a profylaxe

- zásady bezpečného sexu a používání kondomů riziko přenosu významně snižuje
- vyšetřování a případná specifická antiretrovirová léčba těhotných
- struktura a proměnlivost obalového proteinu *env* je příčinou, že většina protilátek proti němu není schopna virus neutralizovat

Léčba

- **specifická antiretrovirotika** - inhibitory reverzní transkriptasy, inhibitory virové proteasy, inhibitory vstupu viru do buněk, inhibitory virové integrasy
- problémem je rychlý vznik rezistentních virů, proto se antiretrovirotika **kombinují**
- ani kombinovaná léčba **nedovede HIV** z organismu **zcela odstranit** (virus v některých buňkách zůstává integrován v chromosomu a po skončení terapie pokračuje v množení)
- život pacienta prodlužuje i cílená profylaxe a léčba oportunních infekcí

Laboratorní průkaz

- přímý průkaz kultivací pouze ve specializovaných laboratořích
- na začátku infekce, kde ještě nejsou přítomny protilátky, lze v séru prokázat virový kapsidový antigen p24
- ve zvláštních situacích (např. novorozenec nakažený od HIV+ matky) průkaz provirové DNA v lymfocytech metodou PCR
- často se kvantitativně stanovuje hladina virové RNA v plasmě – tzv. virová nálož (počet kopií RNA v 1ml plasmy) – význam pro prognózu infekce a sledování účinku léčby
- **rutinním průkazem je průkaz protilátek proti obalovým glykoproteinům metodou ELISA** - většinou se dají prokázat už za 3 týdny, v případě positivity je nutné reakci zopakovat a při opětovné pozitivitě ověřit jiným testem (např. westernblot)

7. ČELEDĚ TOGAVIRIDAE

- **obalené ssRNA** viry, **pozitivní polarita**, **nesegmentované**, ikosaedrická symetrie
- patří mezi nejjednodušší živočišné obalené viry
- poměrně malé (60 - 70 nm)
- obsahují jedno vlákno RNA o kladné polaritě (odpovídá mRNA)
- kapsida je tvořena kopiemi jediného proteinu, těsně na ní naléhá dvouvrstevný **obal z buněčných lipidů**
- z obalu vyčnívají **glykoproteiny E1 a E2** v pravidelných trojicích
- glykoprotein **E2 reaguje s různými receptory** vnímavých buněk → do buňky se virion dostává endocytózou → nízké pH endosomu **změní konformaci** glykoproteinu **E1**, nastává fuze virionu s membránou endosomu a nukleokapsida se uvolní do cytoplasmy
- na ribosomech RNA zahájí jednak transkripci do komplementárního vlákna negativní polaritě, jednak translaci do polyproteinu → polyprotein se štěpí na nestrukturální proteiny, které regulují syntézu genomové RNA
- negativní vlákno RNA slouží jako matrice jednak pro nové genomové RNA a jednak pro kratší subgenomovou RNA, ze které vznikají strukturní proteiny
- strukturní proteiny jsou cestou ER a GA dopravovány k buněčné membráně a přitom se tvoří nové nukleokapsidy → obal získávají viry pučením přes membránu
- infikovaná buňka hyne (hlavně z důvodu zastavení syntézy buněčných bílkovin)
- v buňkách členovců infekce setrvává, buňky se nerozpadají
- jsou poměrně **choulostivé** - citlivé k záření, nízkému pH, tukovým rozpouštědlům a dezinfekčním prostředkům
- obsahují dva antigeny:
 - vnitřní antigen – **nukleoprotein**, uplatňuje se v KFR, imunofluorescenci, ELISA
 - v obalu **hemaglutinin**, je součástí obalových glykoproteinů, aglutinuje erytrocyty (v úzkém rozpětí pH), dokazuje se zábranou aglutinace - HIT)
- do čeledi patří dva rody - Alphavirus a Rubivirus

ROD ALPHAVIRUS

- na člověka se **přenášejí komáři**, patří mezi tzv. **arboviry** = *viry přenášené členovci*
- zástupci
 - **původce encefalitid** - WEE (západní, western equine encephalitis), EEE (východní), VEE (venezuelská)
 - **původci horečnatých zánětů kloubů** spojených někdy s vyrážkou - virus Ross River (australský), virus Sindbis (izolován původně v Egyptě), ...

ARBOVIRY obecně

- ve tkáních členovců (komáři, klíšťata) se pomnožují do vysokých titrů
- v přírodě se nachází v tzv. **přírodních ohniscích nákazy**, kde kolují mezi teplokrevnými obratlovci – u nich působí jen inaparentní generalizované infekce s virémií. Během virémie se při sání infikují členovci
- člověk nebývá přirozeným článkem koloběhu, může se však nakazit infikovaným členovcem
- viry se množí v bráně vstupu, lymfatickými cestami se dostávají do lymfatických uzlin a dále krví (**primární virémie**) do vnitřních orgánů, kde se pomnoží → **sekundární virémií** dojde k napadení cílového orgánu
- infekce se projevuje ve dvou fázích, **fáze nespecifických příznaků** (odpovídá virémii) je po krátké remisi následována **fází typických klinických příznaků** s postižením cílového orgánu
- většina infekcí probíhá asymptomaticky, pokud se klinicky projeví, jde nejčastěji jen o celkové nespecifické příznaky
- mezi další příznaky patří chřipkové příznaky s exantémem (*dengue*), artritida (*Ross River*, *Sindbis*), těžší onemocnění s postižením jater (*žlutá zimnice*), hemoragická horečka (*hemoragická forma dengue*, *omská hemoragická horečka*), postižení CNS (*klíšťová encefalitida*, *ostatní encefalitidy*)

ROD RUBIVIRUS

Virus zarděnek (virus rubeoly)

- jediným druhem rodu, jediným hostitelem je člověk. Na rozdíl od alfavirů nejde o arbovirus
- vyskytuje se v jediném antigenním typu

Kultivace

- množí se **na tkáňových kulturách**, pomaleji než alfaviry (cyklus trvá více než 24h), bez CPE
- pomnožení viru se musí **dokazovat pomocí interference** - infikovaná tkáňová kultura se naočkuje dalším virem, který vyvolává CPE (např. echovirus 11) → pokud jsou buňky již infikované virem zarděnek, druhý virus se nemnoží a kultura zůstane bez CPE
- není patogenní pro běžná laboratorní zvířata

Patogeneze

- vstupní branou infekce je sliznice nosohltanu
- **virémie** trvá asi týden, je přítomná i u asymptomatických forem, mizí s nástupem vyrážky
- v prvních dnech vyrážky se objevují protilátky, **imunita je doživotní**
- nosohltanem se vylučuje, a to už asi týden před vyrážkou
- **kongenitální infekce**
 - především v prvním trimestru gravidity se během virémie **může infikovat** placenta a z placenty **plod**
 - infekce je generalizovaná, může vést k potratu nebo může perzistovat a vést ke vzniku vrozených vývojových vad
 - riziko poškození plodu je nejvyšší v 1. měsíci těhotenství, po 4. měsíci už prakticky není žádné
 - plod při narození obsahuje vlastní protilátky IgM a mateřské IgG. Vlastní IgG produkuje až po narození
 - novorozenec vylučuje virus nosohltanem a močí několik týdnů až měsíců (někdy i přes rok)

Patogenita

- **inkubační doba 15 - 20 dnů**
- u dětí i dospělých většinou mírné onemocnění
- projevuje se **makulopapulární nesplývající vyrážkou**, která začíná na obličeji a šíří se na celé tělo (nejméně výrazná na končetinách), **teplotou** a **zduřením lymfatických uzlin** (hlavně za ušima)
- častou komplikací bývá postižení kloubů, vzácně postinfekční encefalopatie
- až u poloviny dospělých může infekce proběhnout asymptomaticky
- pro **kongenitální rubeolu** jsou typické **vrozené vývojové vady srdce, oka (katarakta) a sluchu**, dále **mikrocefalie** a **zpomalení somatického i psychického vývoje**; *dítě se může narodit i zcela zdravé*

Epidemiologie

- přenáší se **přímým stykem** s infikovaným člověkem (i asymptomatickým nebo novorozencem s kongenitální formou)
- postižení bývají hlavně starší děti a dospívající
- v prvních třech měsících těhotenství je rubeola indikací k interrupci

Prevence

- povinné **očkování** živou oslabenou vakcínou, většinou **kombinovaná vakcína** proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám

Laboratorní průkaz

- **přímý průkaz** z výplachu nosohltanu **izolací** na tkáňových kulturách je možný, ale rutinně se neprovádí
- běžnější je **nepřímý průkaz** - komplementfixační protilátky se dají prokázat už za několik dní (maxima dosahují za měsíc, vymizí po roce); hemaglutinaci inhibující a neutralizační protilátky přetrvávají celý život, stejně jako IgG prokazatelné metodou **ELISA**
- obecně se po protilátkách pátrá především u těhotných po kontaktu se zarděnkami. Odebírají se 2 vzorky – jeden co nejdříve, druhý po 10-21 dnech. Pokud nenajdeme protilátky IgG ani po druhém odběru, usuzujeme, že k infekci nedošlo. Prokážeme-li signifikantní vzestup protilátek IgM, IgA, IgE, nebo protilátky IgG o nízké aviditě, považuje infekce za prokázanou a doporučí se interrupce.

8. ČELEDĚ FLAVIRIDAE

- **obalené ssRNA viry, pozitivní polarita, nesegmentované**, ikosaedrická symetrie
- poměrně malé (40 - 60 nm), téměř hladký povrch s nepatrnými výběžky
- **translací vzniká jediný polyprotein**, buněčnými i virovými **proteasami** je na specifických místech **štěpen** na jednotlivé strukturální a nestructurální proteiny viru
- čeleď zahrnuje **rody Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus a virus hepatitidy G**

ROD FLAVIVIRUS

- zahrnuje **viry klíšťové encefalitidy, virus žluté zimnice, viry japonské encefalitidy a viry horečky dengue**
- viry jsou přenášeny komáry (kromě viru klíšťové encefalitidy), některé se přenáší mezi hlodavci a netopýry i bez členovců
- mezi strukturální proteiny patří:
 - **protein C** - tvoří nukleokapsidu
 - obalové **proteiny E a M** - glykoprotein E umožňuje vazbu viru na receptor, působí jako hemaglutinin a je hlavním cílem neutralizačních protilátek. Protein M (membránový) se vyskytuje jen na zralých extracelulárních virionech
- mezi nestructurální proteiny patří např. **polymerasa RNA a helikasa**
- k zevnímu prostředí jsou **poměrně choulostivé** - citlivé vůči nízkému pH, žluči, proteolytickým a lipolytickým enzymům (*znemožňuje perorální infekci*), vyšším teplotám a dezinfekčním prostředkům; ve formě aerosolu zůstává infekční déle
- pro **izolaci** se používá většinou **myš** očkovaná intracerebrálně, některé se dají pěstovat na kuřecích embryích; na běžných tkáňových kulturách většinou nepůsobí CPE. Výjimkou jsou buňky linie prasečích ledvin PK (vyvolává CPE)

Komplex virů klíšťové encefalitidy

- na rozdíl od ostatních flavivirů jsou **přenášeny klíšaty**
- podtypy: evropský, ruský jaro-letní

a) Virus evropské klíšťové encefalitidy

- přenos různými vývojovými stádii klíšťat (infikovaná samička přenáší viry i na své potomky)
- v přírodních ohniscích nákazy koluje virus mezi drobnými hlodavci (*hraboši*) a hmyzožravci (*krtci, ježci*)
- může dojít i k naze dobytka pasoucí se v ohnisku (*hlavně kozy, virus se vylučuje mlékem*) – byl zaznamenán přenos infekce na člověka kozím mlékem
- období **aktivity klíšťat** u nás trvá **od pozdního jara do začátku podzimu**, ohniska se nacházejí na okrajích listnatých a smíšených lesů
- infekce u člověka probíhá nejčastěji ve 2 fázích:
 - **první fáze**: připomíná chřipku, bolesti hlavy a svalů, zvýšená teplota, únava, stav se za několik dní zlepší
 - 2 až 7 dní po první fázi afebrilní období, zdánlivé uzdravení
 - **druhá fáze**: meningeální příznaky, bolesti hlavy, světlolachost, spavost, poruchy hlavových nervů, slabé parézy končetin, vysoké horečky, porucha spánku, zvracení, třes
- po onemocnění zůstávají často **neurologické následky**
- smrtnost 1 - 5%
- k aktivní imunizaci se používá **inaktivovaná vakcína**, očkování se doporučuje osobám pracujícím v lese nebo navštěvujícím rizikové oblasti
- postexpozičně lze pasivně imunizovat specifickým imunoglobulinem
- důležité je přisáté klíště odstranit co nejdříve, aby se snížila šance přenosu viru; používání repelentů
- přímý průkaz – izolace na myších, hlavně ve viremické fázi z krve. Po smrti lze virus prokázat z mozku. Citlivější než izolace je PCR
- nepřímý průkaz – souběžně KFR a HIT, případně metoda ELISA. Komplementfixační protilátky a protilátky IgM se objevují značně pozdě (ve 3. týdnu nemoci), hemaglutinačně inhibiční protilátky a protilátky IgG již v prvních dnech a přetrvávají dlouhou dobu. Za signifikantní nález se považuje čtyřnásobný vzestup titru.

b) Virus ruské jaro-letní klíšťové encefalitidy

- od evropského viru se liší nepatrnými rozdíly v antigenní stavbě proteinu E a **těžším klinickým průběhem**
- inkubační doba 10 - 14 dnů, poté vysoké horečky, bolesti hlavy, závratě, zvracení
- několik dní po horečce **neurologické příznaky** jako křeče, alterace vědomí, obrny a postižení míchy
- **častější trvalé následky**, smrtelnost až 30%

Virus žluté zimnice

- na základě proteinu E - tři genotypy - **IA** západoafrický, **IB** jihoamerický, **II** východoafrický
- kultivace – na myších, na buněčných kulturách Vero a PK.
- zdrojem nákazy je člověk nebo opice v období virémie, **přenašečem** jsou **komáři**
- virus se replikuje v lymf. uzlinách, přechází do krve (virémie) a dále infikuje ostatní orgány. Virus je pantropní (afinita k více typům tkání) – dokáže vyvolat encefalitu (neotropismus), ale postihuje i vnitřní orgány, zejm. játra (viscerotropismus). Zničení hepatocytů vede k ikteru a k hemoragiím se sekundárním postižením ledvin.
- probíhá ve dvou stádiích
 - **první (červené) stádium** - horečka, únava, bolesti zad. Na tvářích se objevuje zarudnutí. Při mírném průběhu nemoc po pár dnech odezní
 - **druhé (žluté) stádium** – při těžším průběhu, po krátké remisi zhoršení celkového stavu - znovu horečka, bradykardie, zničení jaterních buněk vede k hepatocelulárnímu ikteru; postižení ledvin (albuminurie, oligurie), krvácení do kůže (petechie) a sliznic, zvracení černé natrávené krve
- vyskytuje se v **městské formě** (virus koluje pouze mezi lidmi) nebo **džunglové formě** (v tropech Afriky a Jižní Ameriky, virus koluje mezi opicemi), přenos komáry
- smrtelnost 25 - 50%, pokud nemocný přežije, nezanechává onemocnění žádné následky
- prevencí je účinná **oslabená vakcína** (kmen 17D), připravena na kuřecích embryích. Virus ztratil schopnost vyvolat hepatitidu, ale zůstal mu zbytek neurovirulence (může poškodit nezralou mozkovou tkáň) – kontraindikace v těhotenství
- průkaz – izolace z krve na myších

Komplex virů japonské encefalitidy

- **virus japonské encefalitidy** - Indie, Čína, Japonsko, Filipíny; přenáší se komáry hlavně mezi ptáky
- **virus encefalitidy Údolí Murray** - Austrálie; přenáší se komáry mezi vodními ptáky, králíky a klokany; trvalé následky
- **virus saintlouiské encefalitidy** - nejdůležitějším arbovirem v USA; přenáší ho komár pisklavý; může vyvolat epidemie
- **virus západonilské horečky**
 - Afrika, Střední Východ, Evropa
 - většina infekcí probíhá asymptomaticky, část jako nespecifické hořečnaté onemocnění (případně s vyrážkou); u méně než 1% meningoencefalitida. Častá svalová slabost až obrny
 - snadno se množí na buněčných kulturách, v kuřecím zárodku a na myších
 - izolace z likvoru se nedaří, lze ho v něm ale prokázat pomocí PCR.

Viry horečky dengue (dengue)

- patří mezi celosvětově nejdůležitější arboviry, ročně dochází ke 100 milionům nových případů
- vyvolává hemoragickou horečku dengue, postihuje děti, může vyvolat epidemie (Thajsko, Barma, Vietnam, Indie, Kuba, Mexiko, Brazílie, Venezuela)
- viry horečky dengue existují ve 4 antigenních typech (1-4)
- kolují pravděpodobně jen mezi lidmi, přenašečem je komár *Aedes aegypti*
- obvykle **benigní onemocnění s makulopapulózní vyrážkou**, v těžších případech horečka nad 39°C, bolesti za očima a v zádech, a výrazný exantém; zejména **u dětí** se může projevovat jako **hemoragická forma** (petechie, krvácení z injekčních vpichů, trombocytopenie, zvýšené hodnoty hematokritu apod.), někdy s příznaky **hemoragického šoku** s velmi špatnou prognózou

- imunita proti dengue je protilátková a typově specifická – nákaza jedním typem po několika měsících již nechrání proti infekci jiným typem. Naopak, protilátka z předchozí infekce se naváže na nový typ viru (nedokáže ho neutralizovat), a vzniklý komplex je snadno pohlčen makrofágy – tím se vlastně dokonce usnadní průnik viru do vnímavé buňky. Postižené makrofágy uvolňují řadu vasoaktivních mediátorů – zvýšená cévní permeabilita, hemoragické projevy, až šok.
- diagnostika je obtížná
 - přímý průkaz - virus lze izolovat na myších, dále na kulturách ze savčích nebo komářích buněk, a nejlépe na experimentálně naočkovaných komárech.
 - nepřímý – klasické sérologické techniky, vazba komplementu, HIT, průkaz protilátek IgM a IgG metodou ELISA

ROD PESTIVIRUS

- veterinárně významné, ale **pro člověka nepatogenní** viry
- např. virus moru prasat, virus slizniční nemoci skotu

ROD HEPACIVIRUS

Virus hepatitidy C (HCV)

- neobvyklá heterogenita - v současnosti známe 6 genotypů a nejméně 11 dalších subtypů
 - po celém světě – typ 1a,b,2,3; střední východ – typ 4; Jižní Afrika – typ 5; Hongkong – typ 6
- virus rychle podléhá mutacím – v každém infikovaném jedinci koluje směs odlišných virů představujících dohromady nikoli určitý druh viru, ale pouze tzv. quasispecies
- strukturální proteiny:
 - dřevňový protein nukleokapsidy
 - dva obalové proteiny E1 a E2 – obsahují významné antigenní epitopy, uplatňují se v neutralizaci viru protilátkou. V proteinu E2 se nacházejí dvě hypervariabilní oblasti, které rychle mutují, což vede k úniku viru před neutralizací a usnadňuje jeho perzistenci
- nestrukturální proteiny: proteasa, helikasa, RNA-polymerasa
- jediná možnost kultivace je na pokusně infikovaných šimpanzích
- virus se **množí v hepatocytech a B-lymfocytech** a to do extrémně vysokých hodnot; jelikož RNA polymerasa neumí opravovat vzniklé chyby, vznikají v infikovaném organismu rychle tzv. **kvázispecies** a znesnadňují imunitní reakci
- na poškození jater se podílí imunitní reakce - tvorba prozánětlivých cytokinů a autoimunitní pochody
- **většina akutních infekcí probíhá asymptomaticky**, u 80% vznikne **chronická infekce** s chronickou hepatitidou a virémií
- u 15 - 20% chronicky nakažených se během cca 20 let vyvine **jaterní cirhóza**, z nich u 1 - 5% hepatocelulární karcinom
- riziko přenosu je hlavně u intravenózních narkomanů a zdravotníků (po poranění injekční jehlou)
- kromě přímého styku s krví se HCV přenáší obtížně, je prokázán přenos z matky na dítě (*není jasné jestli se přenáší při porodu nebo transplacentárně*), přenos pohlavním stykem není vyloučen
- léčí se kombinací alfa-interferonu s ribavirinem
- cirhóza a karcinom jsou indikací k transplantaci jater, ale musí se počítat s reinfekcí štěpu
- diagnostika – průkaz protilátek IgG metodou ELISA; ověření metodou Immunoblot, kterou se zjišťují protilátky proti jednotlivým virovým proteinům. V časných fázích infekce lze prokázat virovou RNA v séru metodou PCR.

VIRUS HEPATITIDY G (HGV) – samostatná kategorie

- lidský virus, probíhá **asymptomaticky**, vyvolává **perzistentní infekci s virémií**
- jeho RNA se nalézá v séru 1-2% zdravých krevních dárců
- často se vyskytuje u intravenózních narkomanů a pacientů infikovaných HBV, HCV nebo HIV
- může se přenášet transfuzí, transplantací nebo pohlavním stykem
- nepodařilo se prokázat, že vyvolává hepatitidu – většina autorů se shoduje, že u nemocných s hepatitidou je HGV pouhým „nevinným náhodným divákem“
- zdá se, že současná infekce virem HGV **zlepšuje prognózu pacientů s AIDS**

9. ČELED' CORONAVIRIDAE

- **obalené ssRNA** viry, **pozitivní polarita**, **nesegmentované**, helikální symetrie
- čeleď zahrnuje dva rody - Coronavirus a Torovirus

ROD CORONAVIRUS

- středně velké (100 - 150 nm)
- oválný tvar, spirální symetrie,
- jejich viriony jsou lemovány věncem poměrně velkých kuželovitých výběžků, takže v ELMI připomínají květ s korunou okvětních plátků nebo slunce při zatmění s korunou protuberancí
- výběžky tvoří **glykoprotein S** (vazba viru na receptor, u některých indukuje splynutí obalu s buněčnou membránou a případně splývání infikovaných buněk, vyvolává vznik neutralizačních protilátek a buněčné imunity), menší výběžky **glykoprotein HE** (odpovídá za hemaglutinaci a hemadsorpci)
- mezi další proteiny patří **glykoprotein M** (protkává lipidovou dvojvrstvu obalu) a **fosfoprotein N** (uvnitř virionu, stabilizuje nukleokapsidu vazbou s glykoproteinem M)
- jsou citlivé i k slabým desinfekčním látkám jako detergenty; při pokojové teplotě si v suspenzi může udržet infekčnost i 6 dnů, po zaschnutí až 3hod.

Množení

- výběžkový glykoprotein G se váže na receptor, jímž je **enzym aminopeptidasa** → splynutí virového obalu s buněčnou membránou
- genomová RNA (+) je přepsána do velkého **polyproteinu**, který je **rozštěpen na funkční proteiny** (např. RNA polymerasu). RNA-polymerasa indukuje transkripci genomu do komplementárního vlákna RNA – to slouží jako matrice pro syntézu novotvořených genomů
- složky se syntetizují v cytoplasmě, viriony dozrávají pučením do nitrobuněčných vakuol (cisterny ER) → vakuoly splývají s buněčnou membránou a nové viriony se uvolňují z buňky

Kultivace

- některé kmeny se dají množit na lidských embryonálních buňkách trachey a nosní sliznice
- embryonální buňky představují **kousky řasinkového epitelu**, buňky zůstávají diferencované a **řasinky kmitají** (pohyb se dá sledovat mikroskopem) → **pomnožení viru** vede k **zástavě pohybu řasinek** a k rozpadu buněk

Patogenita

- *koronaviry patogenní pro zvířata - např. virus infekční bronchitidy drůbeže*
- **Infekční rýma**
 - vyvolávají asi ¼ případů; na rozdíl od rhinovirů napadají spíše dospělé
 - některé kmeny (kmen 229E) vyvolávají pouze příznaky **poškození nosní sliznice**, u dalších (kmen OC43) se přidává i **bolest v krku a kašel**; výjimečně (spíše u dětí) mohou vyvolat i pneumonie
- **SARS (syndrom akutního respiračního selhání, těžký akutní respirační syndrom)**
 - objevil se na přelomu 2002/2003, odlišné od do té doby známých koronavirů
 - *mezi lidmi se pravděpodobně dostaly od zvířat, cibetek*
 - infekce se velice snadno přenáší kapénkami nebo kontaminovanými předměty
 - projevuje se horečkou, malátností, bolestmi svalů, dušností a gastrointestinálními příznaky a téměř v 10% končí smrtelně.
 - v plicích je difúzní alveolární poškození provázené výskytem obrovských mnohojaderných buněk. V pneumocytech mohou být koronaviry prokázány elektronmikroskopicky.
 - účinná **terapie zatím není známa**

- **MERS (Middle East respiratory syndrome, Blízkovýchodní respirační syndrom)**
 - první infekce člověka tímto virem byla prokázána v roce 2012 v Saudské Arábii.
 - stejně jako SARS způsobuje pneumonii
 - Mezi příznaky patří horečka, kašel, dušnost, akutní pneumonie nebo selhání ledvin. V důsledku nákazy zemřelo ze 136 zaregistrovaných nakažených 58 pacientů. Letalita je tedy 43%.
 - narozdíl od SARS-CoV se ale nešíří vzduchem tak snadno - pouze 20 % buněk epitelu v dýchacích cestách obsahuje receptory, na které se původce MERS může vázat - dávka inhalovaného vzduchu nutná pro nakažení proto zřejmě musí být vysoká
 - rezervoárem tohoto virového onemocnění jsou netopýři a velbloudi, zřejmě se tedy jedná o zoonózu
- **COVID-19**
 - v prosinci 2019 byl ve Wu-chanu v Číně detekován nový koronavirus u pacientů s pneumonií neznámé etiologie
 - infekce je přenášena hlavně kapénkami, pravděpodobně i od asymptomatických nakažených
 - virus na buňky sliznice dýchacích cest způsobuje cytopatický efekt a poškozuje jejich povrchové cilie.
 - onemocnění má v naprosté většině případů jen mírný průběh, někdy může být téměř asymptomatické
 - u asi pětiny diagnostikovaných případů je ale průběh klinicky závažnější, z toho asi v 5 % případů dojde k rozvoji komplikací vyžadujících intenzivní lékařskou péči.
 - mezi hlavní klinické příznaky infekce COVID-19 patří horečka, suchý kašel, dušnost, myalgie, artralgie, únava a méně často průjem. U mnoha pacientů se rozvíjí dušnost a lymfopenie, poměrně často také ztráta chuti a chuti.
 - komplikací infekce COVID-19 je zejména syndrom akutní respirační tísně (ARDS) a septický šok; dojit může také k sekundární infekci (hlavně bakteriální superinfekce).
 - těžký a komplikovaný průběh nemusí být přítomen od začátku onemocnění – komplikace často přicházejí až později v průběhu onemocnění (nejčastěji 8.–9. den nemoci).
 - několik větších studií ukázalo, že rizikovými skupinami pro těžší průběh jsou zejména senioři a dále pak pacienti s různými komorbiditami (kardiovaskulární nemoci, obezita, chronická onemocnění plic a onkologická onemocnění).
 - ačkoli není o morfologii tkáňových změn ještě mnoho zpráv, zdá se, že se pneumonie vyvolaná virem SARS-CoV-2 morfoloicky neliší od jiných virových pneumonií ani jejich komplikací

Imunita

- běžné koronaviry působící nachlazení – imunita vůči infekci tímž kmene trvá nejméně rok, kdežto imunita vůči jinému, byť antigenně příbuznému kmeni, během roku vymizí – přirozené reinfekce koronaviry budou tedy zcela běžné

Laboratorní průkaz

- izolace běžných kmenů má pouze výzkumný význam
- průkaz vzestupu titru protilátek komplementfixační reakcí
- SARS
 - průkaz SARS metodou RT-PCR; kultivace na buněčných kulturách
 - průkaz protilátek imunofluorescencí nebo metodou ELISA (objevují se do 14 dnů)

ROD TOROVIRUS

- neobvyklý vzhled nukleokapsidy - rohlíčkovitý, ledvinovitý až prstenčitý; výběžky kratší než u koronaviru
- původci **gastroenteritid u koní a telat** (virus Berne a virus Breda)
- částice antigenně příbuzné viru Breda bývají prokazovány ve stolici hlavně **dětí s gastroenteritidou** (častěji jsou postiženy děti hospitalizované nebo imunokompromitované) - častá je **krev ve stolici**, zřídka zvracení
- ke vzniku protilátek vede až opakovaná infekce

10. ČELEĎ PARVOVIRIDAE A POLYOMAVIRIDAE

ČELEĎ PARVOVIRIDAE

- **neobalené ssDNA** viry (lineární jednovláknová DNA), kapsida kubické symetrie
- každý virion obsahuje **buď pozitivní nebo negativní** vlákno DNA
- název odvozen od *parvus* = *drobný*, měří kolem 20 nm
- dva typy proteinů vytvářejí kapsidu z 60 kapsomer, vrcholy kapsidy jsou většinou opatřeny výběžky
- jsou **velmi stabilní** - např. odolávají vyšším teplotám (30 min, 60°C), částečně pasterizaci, jsou stálé v rozmezí pH 3 až 9, v zevním prostředí přetrvávají dlouho (snadná přenosnost)
- k **replikaci** DNA dochází v buněčném **jádře**, ale pouze pokud je buňka v S-fázi cyklu
- mají sklon vyvolávat skryté infekce, spíše perzistentní než latentní
- čeleď zahrnuje dvě podčeledi - **Parvovirinae** (patogenní pro obratlovce) a **Densovirinae** (patogenní pro hmyz)
- pro člověka jsou patogenní zástupci **rodů Erythrovirus a Dependovirus**

ROD ERYTHROVIRUS

Lidský parvovirus B19

- název odvozen od schopnosti **množit se v kmenových buňkách erytrocytární krevní řady** v kostní dřeni (tedy v předchůdcích erytrocytů)
- velmi **rezistentní** k zevním vlivům, dá se inaktivovat např. formalinem nebo gama-zářením
- hlavním proteinem kapsidy je **protein VP2** - je schopen se samočinně skládat a vytvářet i neúplné částice bez DNA
- vyskytuje se v jediném antigenním typu

Množení, izolace

- **receptorem** pro virus je **antigen P** přítomný na prekursorech erytrocytů v kostní dřeni, endoteliích a fetálních myocytech
- in vitro se množí jen na explantátech kostní dřene za přítomnosti erythropoetinu
- nedá se použít žádná běžná tkáňová kultura ani pokusné zvíře

Patogenita

- charakter onemocnění závisí na hematologickém a imunologickém stavu hostitele
- u zdravých jedinců proběhne často asymptomaticky
- pokud se projeví, tak jako tzv. **pátá (dětská) nemoc (erythema infectiosum)**
 - postihuje častěji děti než dospělé, obvykle nezávažné onemocnění
 - inkubační doba cca 14 dní
 - vyrážka na obličeji, později na končetinách, lehké celkové postižení
 - u dospělých často bolesti kloubů (pravděpodobně usazování imunokomplexů)
 - u dětí byly popsány rozmanité samostatné hematologické poruchy
 - léčba pouze symptomatická, očkování neexistuje
 - pro prodělané infekci doživotní imunita proti parvoviru B19
- při infekci během těhotenství hrozí úmrtí plodu na podkladě anémie a hromadění tekutin ve tkáních (hydrops fetalis), což je způsobeno selháváním zaníceného myokardu
- u pacientů s defekty imunity se vyvíjí **perzistentní infekce**, nejčastěji se projeví **chronickou anémií**
- osoby trpící sníženou tvorbou erytrocytů jsou ohroženy přechodnou **aplastickou krizí** s výrazným poklesem hemoglobinu

Epidemiologie

- virus se běžně vyskytuje po celém světě, postihuje hlavně děti školního věku, u dospělých jsou ohroženi učitelé a další osoby v kontaktu s dětmi
- poměrně snadno se přenáší **kapénkovou infekcí**, možný je i přenos **krevními deriváty** nebo **z matky na dítě**

Laboratorní průkaz

- nemožnost rutinní kultivace, k přímému průkazu např. průkaz DNA metodou PCR
- rutinně se provádí průkaz specifických protilátek IgM, nebo protilátek IgG proti proteinu VP2

ROD DEPENDOVIRUS

Adenovirové satelity (adenovirus-associated viruses, AAV)

- nejsou schopny samostatné replikace, mohou se **pomnožit pouze v přítomnosti adenovirů nebo některých herpetických virů**
- viriony AAV dovedou proniknout do buňky a latentně ji infikovat
- jejich genom zůstává integrován do genomu hostitele, množení pokračuje až po infekci buňky pomocným virem
- zatím není známo, jestli má infekce na člověka nepříznivý účinek (*ale v experimentech inhibují vznik nádorů u křečků experimentálně infikovaných adenoviry*)
- dovedou vnášet geny do buněk a podporovat jejich expresi → velký zájem o AAV jako o vektory přenosu genů

ČELEĎ POLYOMAVIRIDAE

- **neobalené dsDNA** viry (obsahuje cirkulární a stočenou dvojvláknovou DNA), velikost asi 45 nm
- replikují se **v jádře** hostitelské buňky
- zahrnuje jediný druh - **polyomavirus** (onkogenní pro experimentální zvířata)

Lidské polyomaviry

- množí se na vhodných tkáňových kulturách, v pokusech mají onkogenní charakter
- primární nákazy bývají asymptomatické, dochází k nim v dětství a většina dospělých má proti oběma agens protilátky
- u manifestních onemocnění jde zřejmě o aktivaci latentní infekce
- laboratorní průkaz spočívá v cytologickém nálezů buněk s typickými inkluzemi, příp. v průkazu virové DNA v moči. sedimentu

Virus JC

- vypěstován z biopsií u **progresivní multifokální leukoencefalopatie** (demyelinizace nervů, podmínkou je selhání buněčné imunity, komplikuje disseminované malignity)
- občas se nachází v moči u jinak zdravých těhotných

Virus BK

- latentně **infikuje ledviny**, nachází se v moči u imunokompromitovaných
- u příjemců kostní dřeně může vyvolat **hemoragickou cystitidu**, u příjemců ledvinových transplantátů může vyvolat **stenozující zánět až ulcerace močového** nebo **BK-virovou nefropatii** vedoucí k odvržení štěpu

11. ČELEDĚ ADENOVIRIDAE

- **neobalené dsDNA** viry, kubická symetrie
- název – adenoviry byly poprvé izolovány z excidované adenoidní vegetace (nosní mandle)
- lidské adenoviry patří do **rodu Mastadenovirus**, dále Aviadenovirus (ptačí), Atadenovirus a Siadenovirus (zvířecí a ptačí)
- **postihují především sliznice**, léta mohou **perzistovat v lymfoidní tkáni**

Vlastnosti virionu

- středně velké (80 nm)
- viriony pod ELMI mají tvar dokonale pravidelného dvacetistěnu.
- kapsida je tvořena 252 kulovitými kapsomerami. Stěny dvacetistěnu tvoří 240 hexonů, vrcholy tvoří 12 pentonů, z nichž ční vlákna podobná špendlíkům
- tato vlákna odpovídají za schopnost aglutinovat erytrocyty a za přilnutí k receptorům
- dřeň obsahuje dvouvláknovou lineární DNA a těsně naléhající polypeptid charakteru histonu
- jako ostatní neobalené viry jsou **poměrně odolné** k zevnímu prostředí - stálé při pH 6 až 9, rezistentní vůči detergentům a vysychání, dají se inaktivovat oxidačními a alkylačními činidly

Antigenní struktura

- 47 sérotypů patogenních pro člověka, dělí se na podrody A – F (podle homologie nukleotidových sekvencí)
- všechny savčí adenoviry mají na vnitřní straně hexonů **skupinově společné antigeny** (prokazují se vazbou komplementu, imunofluorescencí, ELISA)
- na vláknech a na povrchu hexonů i pentonů **typově specifické antigeny** (prokazují se neutralizační reakcí)

Množení viru, kultivace

- **přilnutí na povrch** vnímavé buňky – vazbou globulární struktury na konci vláken na receptor + vazba pentonových proteinů na buněčné integriny
- bezprostředně po adsorpci **buňka virion pohltí endocytózou**
- virion má lytický účinek na stěnu endosomu → dostává se **do cytoplasmy**
- díky mikrotubulům cytoskeletu **transport do** buněčného **jádra** a postupný rozpad kapsidy → při jaderné membráně se uvolní DNA a vnikne do jádra
- DNA nejdříve přinutí buňku vstoupit do S-fáze (výhodné pro množení viru), potom ji donutí vytvořit virové systémy, které nakaženou buňku ochrání před obranou organismu a nakonec ji přinutí syntetizovat enzymy nutné k replikaci
- hexony a pentony se syntetizují v cytoplasmě, kapsida spolu s DNA v jádře
- během syntézy je zablokován přestup buněčných mRNA z jádra do cytoplazmy → zástava syntézy buněčné DNA a bílkovin vede ke **smrti buňky** a uvolnění nových virových částic
- lidské adenoviry se pěstují pouze **na tkáňových kulturách**, obvykle HeLa (*na jinak běžně užívaných buňkách opičích ledvin rostou jen v přítomnosti opičího polyomaviru SV40, kterému slouží jako „pomocníci“*)
- **infikované buňky** se zakulacují, zvětšují a **tvoří shluky** + štěpí glukosu (**médium** se okyseluje a **žloutne**, indikátorem pH je fenolová červená)
- některé typy adenovirů vytváří v buněčném jádře inkluze
- pro běžné laboratorní zvířata nejsou patogenní, některé jsou onkogenní pro hlodavce

Patogeneze

- příznaky akutní infekce vyplývají z rozpadu řady buněk a ze zánětlivé reakce organismu na toto poškození
- u smrtelných případů adenovirové pneumonie byly v séru prokázány adenovirové pentonové komplexy, jež mají přímý toxický účinek na buňky v kultuře

- nápadná **hypertrofie lymfatické tkáně** v napadených sliznicích
- adenoviry během množení syntetizují proteiny, které potlačují buněčnou odpověď na interferony α a β a chrání napadenou buňku před cytolytickým působením lymfocytů a TNF- α (obojí usnadňuje dlouhodobé přetrvávání adenovirů ve tkáních)
- vstupní branou je sliznice orofaryngu a spojivka
- **infekce** zůstává většinou omezena na **oči, respirační a zažívací trakt** (k virémii dochází vzácně)
- humorální a celulární **imunitní reakce je výrazná**, ale nedokáže zabránit vzniku **perzistentní infekce** (v lymfoidní tkáni patrových a nosních mandlí a střeva přetrvává léta, obvykle asymptomaticky)

Patogenita

- často probíhá infekce asymptomaticky
- u malých dětí nejčastěji **akutní horečnatá rhinofaryngitida** (typy 1, 2, 5, 6), někdy i tonsilitida klinicky neodlišitelná od streptokokové
- u starších dětí nejčastěji **faryngokonjunktiviální horečka** s lehkým postižením spojivek (typy 3, 7, 14)
- v obou případech může průběh komplikovat pneumonie
- další infekce
 - **akutní folikulární konjunktivitida**: postihuje obě oči (typy 3, 7)
 - **epidemická keratokonjunktivitida**: závažnější, vysoce nakažlivé, může postihovat jen jedno oko, často jde o NN
 - **průjemová infekce**: většinou se množí ve střevě bez průjmů, výjimkou jsou typy 40 a 41 u dětí do 4 let
 - **zánět mezenterálních uzlin**: u dětí může být příčinou **intususcepce střeva** - vsunutí úseku střeva do sousední části
 - **celiakie**: na podkladě strukturální homologie mezi proteinem E1B adenoviru 12 a α -gliadinem z lepku
 - **akutní hemoragická cystitida**: masivní hematurie, benigní onemocnění, vyskytuje se u chlapců nebo někdy po transplantacích ledvin
 - **meningoencefalitida**: poměrně vzácná

Léčba

- není k dispozici antivirotikum účinné na adenoviry
- problémem je léčba v oftalmologii - většina očních kapek a mastí s antiseptickým účinkem obsahuje detergenty, které jsou proti adenovirům neúčinné; účinný je **povidonjodid**

Epidemiologie

- šíří se **kapénkovou infekcí, fekálně-orálně** nebo **kontaminovanými předměty** (oční kapky, oční tonometry u infekcí oka), možný je i přenos pohlavním stykem
- epidemický výskyt akutních respiračních infekcí je typický v zimních obdobích v kolektivech mladých lidí

Laboratorní průkaz

- materiál – vzorky z resp. systému, seškraby spojivky, stolice
- **izolace** na tkáňových kulturách nejlépe lidských embryonálních ledvin nebo HeLa
- na jinak běžně užívaných kulturách opičích ledvin rostou jen v přítomnosti opičího polyomaviru SV40
- izolovaný kmen se prokazuje vazbou komplementu, typ se určuje neutralizací
- přímý průkaz adenovirového antigenu v klinických vzorcích metodou ELISA
- častěji než přímý průkaz se používá **sérologická diagnostika** - komplementfixační reakce, pozitivní je průkaz čtyřnásobného vzestupu titru protilátek proti skupinovému antigenu adenovirů

12. ČELEDĚ HERPESVIRIDAE

- **obalené DNA** viry, poměrně velké (120 - 200 nm), ikosaderální symetrie kapsidy
- množí se **v buněčném jádře**, kde vytvářejí typické inkluze
- hostitelem mohou být obratlovci i bezobratlí, působí různé infekce, některé jsou onkogenní
- nepůsobí hemaglutinaci, jsou jen nepatrně odolné vůči zevním vlivům

Stavba

- **4 typické struktury:**
 - **dřeň (nukleoid)** - obsahuje vláknitý útvar, na kterém je navinuta DNA, konce vláken jsou ukotveny na vnitřní ploše kapsidy
 - **kapsida** – obaluje dřeň, má tvar dvacetistěnu, skládá se z 162 kapsomer – 150 šestihranných a 12 pětihranných
 - **tegument** – útvar naléhající na kapsidu, útvar různé tloušťky, obsahuje asymetricky rozloženou amorfní hmotu
 - **obal** – dvouvrstevný s četnými krátkými výběžky, obklopuje tegument
- v celém virionu zhruba třicet strukturálních proteinů. Nejméně 9 je umístěno na povrchu částice, účastní se vazby na receptory a je přístupno vlivu protilátek
- genom představuje **lineární dvouvláknová DNA**, v průběhu množení se stáčí do kruhu

Množení

- přilnutí viru na receptory vnímavých buněk (receptorem by mohl být heparansulfát, dalším např. komplementový receptor CR1) → splynutí obalu s buněčnou membránou
- do cytoplasmy se uvolní kapsida a proteiny z tegumentu (jeden protein zastavuje syntézu buněčných bílkovin, další proniká do jádra a podílí se na transkripci prvních časných virových genů)
- kapsida je pomocí cytoskeletu dopravena k jádru → jaderným pórem do jádra proniká nukleoproteinový komplex a DNA se stáčí do kruhu → transkripce i replikace DNA probíhá v jádře, translace informací z mRNA v cytoplasmě
- první se transkribují **geny alfa**, poté **geny beta** (enzymy nezbytné k replikaci herpesvirů) a nakonec **pozdní geny gama** (kódující strukturální proteiny)
- replikovaná DNA existuje v podobě spojených mnohočetných kopií, které se štěpí na příslušnou délku a stáčí do nezralých kapsid
- kapsidy dozrávají doplněním o další proteiny a pučením přes jadernou membránu získávají obal a stávají se infekčními → **hotové viriony** se hromadí v perinukleárním prostoru a modifikovaným ER jsou dopravovány na povrch buňky
- celý cyklus trvá **18 - 20 hodin** a je vždy doprovázen **rozpadem hostitelské buňky**
- podíl infekčních virionů je mezi nově vzniklými nízký, **většina částic je defektních**
- všechny herpesviry jsou schopny vyvolat latentní infekci buněk. Během ní virový genom zaujímá kruhovitou formu a téměř žádné virové geny nejsou exprimovány. Schopnost latentní infekce umožňuje udržení herpesvirů v populaci přirozených hostitelů

Rozdělení

- | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| • podčeleď Alphaherpesvirinae | - rod Simplexvirus | - virus herpes simplex 1 (HSV-1) |
| | | - virus herpes simplex 2 (HSV-2) |
| • podčeleď Betaherpesvirinae | - rod Varicellovirus | - virus varicella-zoster |
| | - rod Cytomegalovirus | - lidský cytomegalovirus (CMV) |
| | - rod Roseolovirus | - lidský herpesvirus 6 |
| | | - lidský herpesvirus 7 |
| • podčeleď Gammaherpesvirinae | - rod Lymphocryptovirus | - virus Epstein-Barrové (EBV) |
| | - rod Rhadinovirus | - lidský herpesvirus 8 |

PODČLEĎ ALPHAHERPESVIRINAE

- charakteristická krátká replikační doba, 12 - 18 hodin
- často vyvolává **latentní infekce nervových ganglií**
- rod Simplexvirus a rod Varicellovirus

Rod Simplexvirus - Virus herpes simplex 1 a 2 (HSV)

- virus 1 a 2 se liší mimo jiné antigenní strukturou povrchového glykoproteinu
- množí se na tkáňových kulturách (CPE - balónovitě zduřelé buňky, někdy syncytia), v kuřecích embryích

Stavba virionu

- struktura virionu je typická pro herpesviry; genom se skládá se dvou kovalentně spojených částí L a S, ohraničených opakovanými převrácenými sekvencemi
- povrchové glykoproteiny:
 - gB – odpovídá za infekčnost
 - gC – váže komplementovou složku C3b
 - gD – má vztah k infekčnosti, je nejmohutnějším induktorem neutralizačních protilátek
 - gG – nese typovou antigenní specifitu – protilátky proti němu odliší HSV-1 a HSV-2
 - gE – (také na povrchu infik. buňky), receptor pro Fc-fragment IgG – zachytává molekuly IgG za jejich konstantní část a chrání tak viriony a nakažené buňky před účinkem protilátek

Patogeneze

- schopnost **neurovirulence a latence**
- typ 1 proniká do těla sliznicí dutiny ústní nebo spojivkou, typ 2 sliznicí genitálu
- v místě vstupu se množí, inkubační doba zhruba 4 dny, pak se projeví příznaky z rozpadu nakažených buněk
- virus proniká do nervových zakončení a axony se dostává do ganglií trojklanného nervu, resp. ganglií podél kosti křížové (vzácně se generalizuje nebo proniká do CNS)
- **v buňkách ganglií** přetrvává prakticky po celý život, **latentní infekce** se navenek neprojevuje
- různé zátěže mohou infekci aktivovat, virus se v gangliích pomnoží a podél nervů se dostává do sliznice nebo kůže v okolí původní vstupní brány → vznik puchýřků na rozhraní dermis a epidermis, jejich tekutina obsahuje velké množství virů
- puchýřky se postupně kalí, mění se v pustuly a zasychají. Na sliznicích vesikuly rychle praskají a mění se v bolestivé mělké vřidky
- tyto epizody se často opakují – rekurentní endogenní onemocnění
- imunitní reakce infekci lokalizuje, ale nedovede ji eliminovat z ganglií; protilátky chrání jen proti reinfekci z vnějška, endogenní reinfekci nezamezí
- **nejvnímavější** k infekci jsou **děti od 6 měsíců do 2 let** (do 6mes. trvá pasivní imunita)

Patogenita

- **primární infekce typem 1**
 - postihuje hlavně **děti**, většinou bývá **asymptomatická**
 - nejběžnějším projevem je **gingivostomatitida**, méně často keratokonjunktivitida nebo meningoencefalitida
 - u dospělých spíše faryngitida, případně tonsilofaryngitida, vzácně nekrotizující encefalitida spánkového laloku
- **rekurentní infekce typem 1**
 - vzniká po aktivaci stresem, hormonálními vlivy, imunosupresí, horečkou
 - bývají mírné až asymptomatické
 - nejběžnějším projevem je **opar rtů (herpes labialis)**, několik bolestivých puchýřků na rozhraní rtů a kůže
 - méně častá je gingivostomatitida nebo keratitida

- **primární infekce typem 2**
- u dospělých se projeví jako bolestivý **herpes genitalis**, často s celkovými příznaky
- u novorozenců neimunních matek jako nebezpečný generalizovaný herpes s postižením kůže, mozku, plic a jater
- **rekurentní infekce typem 2**
- rekurentní **herpes genitalis**, probíhá mnohem mírněji než primární infekce

Epidemiologie

- jediným zdrojem je infikovaný člověk (typ 1 hlavně **líbáním**, typ 2 **pohlavním stykem**, eventuálně **porodem**)
- latentně je nakažena většina populace, nejméně 1/3 trpí rekurentními infekcemi a je tudíž schopna infikovat vnímavé jedince
- virus se vylučuje jen během aktivní (i asymptomatické) infekce - **z porušených puchýřků, slinami, slzami**

Léčba

- rozsah a trvání příznaků lze ovlivnit **acyklovirem** a jeho deriváty **valaciklovirem** a **famciklovirem** + lokální **antiherpetika**
- žádné antiviroikum neodstraní latentní infekci, může však zabránit jeho aktivaci

Laboratorní průkaz

- izolace viru na vhodném objektu a jeho určení neutralizačním testem
- k rozlišení obou typů se využívají monoklonální protilátky proti antigenu gG
- zvláště u dg. encefalitidy – PCR
- sérologická diagnostika na podkladě stoupnutí titru je možná jen u primární infekce, ale nemá klinický význam

Rod Varicellovirus - **Virus varicelly-zosteru (VZV, virus planých neštovic)**

- množí se nejlépe na tkáňových kulturách lidských embryonálních buněk (CPE - zakulacené buňky, syncytia)
- v nakažených buňkách typické intranukleární eosinofilní inkluze
- existuje jediný antigenní typ
- stejně jako HSV obsahuje povrchový glykoprotein gB (má shodnou strukturu s gB HSV) = zkřížená reaktivita s HSV, u obou virů vyvolávají vznik neutralizačních protilátek
- velice choulostivé k zevnímu prostředí – rychle ho inaktivují rozpustidla lipidů, detergenty, teplota nad 56°C, vysychání

Patogeneze

- vstupní branou je respirační trakt
- po pomnožení v buňkách respirační sliznice se dostává do regionálních lymfatických uzlin a generalizuje se krví
- **primární virémií** je zanesen do jater a sleziny, během **sekundární virémie** je přítomen v krevních lymfocytech a monocytech a dostává se do sliznic a kůže → množení v pokožce vede k **typické vyrážce**
- většina primárních infekcí se manifestuje jako **plané neštovice**
- nejčastější komplikace jsou pneumonie (druhotným cílem viru jsou epitelie plicních alveolů) a encefalitida (může být vyvolána přímým účinkem viru, ale častěji ji způsobuje imunitní reakce)
- kongenitální varicella je vzácná
- během primární infekce se dostává do ganglií sensorických nervů
- po uzdravení zůstává řadu let **latentní v neuronech a jiných buňkách dorsálních kořenových ganglií**, při oslabení se může latentní infekce aktivovat → aktivovaný virus se pomnoží v gangliu, vycestuje podél nervů do příslušného dermatomu kůže a vyvolává bolestivý **pásový opar (herpes zoster)**
- opakovaný zoster je (na rozdíl od prostého oparu) u normálních jedinců poměrně vzácný

Imunita

- protilátky se objevují v prvních dnech příznaků, způsobují rozpad infikovaných buněk (protilátkami zprostředkovaná cytotoxicita)
- důležitější je imunita buněčná
- **imunita je doživotní**, symptomatické reinfekce jsou vzácné

Patogenita

- **plané neštovice (varicella)**
 - u normálních dětí jsou benigním celkovým onemocněním s typickou celotělovou vyrážkou. Puchýřky svědí, postupně se kalí a zasychají, hojí se bez jizev (pokud nezhnisají). Běžné jsou léze na sliznicích.
 - nejčastější **komplikací** je **sekundární bakteriální infekce** *S. aureus* nebo *S. pyogenes*
 - u dospělých a u dětí s defekty imunity může virus vyvolat zánět plic, často smrtelný
 - při užívání salicylátů se může objevit Reyův syndrom - akutní encefalopatie s tukovou degenerací jater
- **herpes zoster (pásový opar)**
 - nepříjemné, značně bolestivé onemocnění s typickým jednostranně lokalizovaným výsevem puchýřků, zhruba v polovině případů šikmý pás na hrudníku
 - častěji se vyskytuje u starších dospělých
 - běžnou komplikací je **postherpetická neuralgie** (chronická bolest z poškození nervových vláken)
 - u osob s poškozenou imunitou probíhá hůř s tendencí k poškození vnitřních orgánů

Léčba

- **acyklovir** - hromadí se v infikovaných buňkách a inhibuje virovou DNA-polymerasu
- dále alaciklovir, famciklovir

Epidemiologie

- zdrojem infekce je nemocný člověk, do 18 let infekci prodělá naprostá většina
- plané neštovice se přenáší **kapénkovou infekcí**, jsou značně nakažlivé (nejčastější hlášená infekce)
- pásový opar - virus se vylučuje z puchýřků, je tedy běžným zdrojem planých neštovic

Profylaxe a prevence

- osoby s imunodeficiencí jsou infekcí VZV ohroženy na životě
- při bezprostředně hrozícím nebezpečí se profylakticky podává imunní lidský globulin, který by měl být podán do 48h po kontaktu s případem infekce VZV
- atenuovaná vakcína – indikována u dětí v remisi akutní leukemie

Laboratorní diagnostika

- laboratorní průkaz není snadný, virus se rychle inaktivuje, a to i zmražený na -20°C
- izolovat se dá na kulturách lidských embryonálních buněk
- průkaz antigenů VZV v materiálu z puchýřků – imunofluorescencí
- průkaz protilátek KFR, ELISA - málo citlivé

PODČELEĎ BETAHERPESVIRINAE

- množí se relativně pomalu, cyklus trvá nejméně 24 hodin
- rod Cytomegalovirus a rod Roseolovirus

Rod Cytomegalovirus - Lidský cytomegalovirus (CMV)

- infikované buňky se zvláště in vivo zvětšují, obsahují typické intranukleární a cytoplasmatické inkluze
- po primární infekci perzistuje a může se aktivovat
- naprostá většina infekcí je asymptomatických, výjimkou jsou infekce plodu, novorozenců a imunokompromitovaných
- k zevním vlivům je poměrně choulostivý, uchovávat se musí při -70°C
- složen z 30 proteinů, mnohdy odpovídají proteinům jiných herpesvirů
 - hlavní kapsidový protein
 - hlavní obalový glykoprotein gB – je terčem neutralizačních protilátek
 - tegumentové fosfoproteiny pp65, pp150 – využití v diagnostice
- vyskytuje se v jediném antigenním typu
- množí se pomalu, cyklus trvá 48 až 72 hodin
- na rozdíl od jiných herpesvirů nezastavuje buněčný metabolismus, spíše ho stimuluje
- in vitro se nejlépe množí v primárních kulturách lidských fibroblastů z kůže nebo z plic
- in vivo se nejlépe množí v epiteliálních buňkách vývodů slinných žláz a ledvinných tubulů.
- podstatou typických inkluzí vzhledu soviho oka jsou nové nukleokapsidy nahromaděné v buněčném jádře

Patogeneze

- vstupní branou je sliznice respiračního, zažívacího nebo urogenitálního traktu, generalizuje se pomocí krevních leukocytů
- **primární infekce** bývá **asymptomatická**, virus po ní přetrvává v buňkách slinných žláz a ledvinných tubulů, kde se dlouhou dobu množí a vylučuje se slinami a močí
- aktivace latentní infekce bývá normálně taky asymptomatická, projeví se jen krátkodobým vylučováním viru
- u těhotných infekce snadno prochází placentou a nakazí plod, **kongenitální infekce CMV** je generalizovaná a perzistentní, postiženy jsou hlavně játra a mozek, virus se vylučuje slinami a močí i několik let
- **u imunokompromitovaných** osob vyvolává primární i reaktivovaná infekce **závažné příznaky**, postiženy jsou hlavně plíce, játra, dále pak jícen, střevo a sítnice
- infekce **po transplantacích** bývá spojena s horším přežíváním štěpu

Patogenita

- infekce je ve většině případů asymptomatická
- výjimečně vyvolává **infekci podobnou infekční mononukleóze** s atypickými lymfocyty a zvýšenými jaterními transaminázami, ale bez heterofilních protilátek
- **kongenitální infekce (kongenitální cytomegalie, cytomegalická inkluzní choroba)**
 - postiženy jsou především játra, krvetvorba a mozek
 - typickými příznaky jsou hepatosplenomegalie, trombocytopenie, kožní petechie, žloutenka, mikrocefalie, nitrolební kalcifikace, hluchota a chorioretinitida (*zánět cévnatky a sítnice oka*)
 - pokud dítě přežije, postižení jater a krvetvorby se upraví, neurologické příznaky ne (poruchy mentálního vývoje)
- **cytomegalovirová infekce po transplantacích**
 - u příjemců ledvin, srdce, jater: infekce může probíhat pod obrazem přetrvávajících teplot, jako syndrom infekční mononukleózy (bez heterofilních protilátek) nebo jako invazivní onemocnění s postižením GIT, jater nebo plic
 - u příjemců kostní dřeně: nejzávažnějším syndromem je intersticiální pneumonie (bez léčby špatná prognóza)

- **u nemocných infikovaných HIV**
 - možný význam CMV jako kofaktoru při vývoji AIDS
 - naprostá většina pacientů s rozvinutým AIDS vykazuje známky aktivní CMV infekce
 - postihuje hlavně plíce, CNS (encefalitida) a GIT (ezofagitida)

Terapie

- u invazivních CMV syndromů – **ganciklovir**, příp. foscarnet
- ganciklovir také v profylaxi u příjemců štěpů

Epidemiologie

- zdrojem je nemocný člověk, přenáší se **přímým kontaktem** (cestou orální, respirační nebo pohlavním stykem)
- virus je přítomen ve slinách, slzách, moči, mateřském mléce, spermatu, poševním sekretu a krvi
- po primární infekci se vylučuje velmi dlouho, po rekurentních jen intermitentně
- častý je **transplacentární přenos** (u primární infekce v 1/3, u reinfekce jen v 1%)
- iatrogeně se přenáší krevními leukocyty, obvykle při mnohočetných transfuzích, transplantátem – prevencí je screening dárců i příjemců, odstraňování leukocytů z krve určené k transfuzi
- reinfekce jsou běžné

Diagnostika

- akutní infekce u normálního jedince
 - nejspolehlivěji sérologicky na podkladě serokonverze nebo signifikantního vzestupu titru.
 - průkaz specifických protilátek IgM bývá málo citlivý
- kongenitální forma – přímý průkaz
 - záchyt viru na lidských fibroblastech (po CPE se pátrá po 4 týdny)
 - rychlejší variantou je tzv. shell vial assay – centrifugace inokula na buněčnou kulturu narostlou na sklíčku a průkaz pomnoženého viru imunofluorescencí.
 - možná je i reakce PCR v moči nebo slinách

Rod Roseolovirus

Lidský herpesvirus 6 (virus exanthema subitum, HHV-6)

- vyskytuje se ve 2 formách (HHV-6A, HHV-6B), do jisté míry se liší antigenně, geneticky i biologicky
- nejlépe se množí v aktivovaných T-lymfocytech CD4, dále např. v lymfocytech CD8, makrofázích, dendritických buňkách, fibroblastech, epitelích a dalších
- in vitro brzdí množení viru HIV v kultuře lymfocytů, ale in vivo je podporuje - indikuje tvorbu receptoru CD4 na buňkách a tím je činí vnímavými k HIV
- je poměrně hodně neuroinvazivní

Patogenita

- **primární infekce** probíhá nejčastěji jako **neurčité onemocnění s vysokou horečkou**, někdy provázené křečemi
- jen u asi 20% dětí se vyskytne **vyrážka**, infekce se označuje **exanthema subitum (reseola infantum, šestá exantemická choroba)**
- vzácně je přítomná hepatitida nebo atypická lymfocytóza
- **reaktivace** u normálních osob probíhá **asymptomaticky**
- častá reaktivace je u příjemců transplantátů - probíhá jako horečnaté onemocnění, ale i encefalitidy, pneumonie, hepatitidy nebo jako příznaky z potlačení funkce kostní dřeně, nápadné změny psychického stavu (zmatenost až kóma)

Terapie

- u normálních dětí není nutná
- u encefalitidy imunokompromitovaného jedince – ganciklovir, foscarnet, cidofovir

Epidemiologie

- primární infekce jsou nejčastější mezi 6. až 9. měsícem života (infekce HHV-6A asymptomaticky, HHV-6B se projeví)
- virus je přítomný ve slinách, předpokládá se přenos z matky na dítě (např. líbáním, olizováním lžiček)

Laboratorní diagnostika

- průkaz protilátek IgM nebo vzestup specifických IgG – imunofluorescence, ELISA
- PCR
- pro primární infekci svědčí nález virové DNA v krvi za současné nepřítomnosti IgG protilátek

Lidský herpesvirus 7 (HHV-7)

- izolován od zdravých jedinců z buněk plic, kůže, mléčné žlázy a dalších orgánů
- k primárním infekcím dochází v dětství, o něco později než u HHV-6
- infekce většinou probíhá **asymptomaticky**, vzácně jako horečnaté onemocnění nebo exanthema subitum, může mít neurologické komplikace a komplikovat přijetí transplantátů

PODČELEĎ GAMMAHERPESVIRINAE

- vyvolávají **latentní infekce lymfocytů** vedoucí k jejich proliferaci
- in vitro se množí v kulturách lymfoblastoidních buněk
- rod Lymphocryptovirus a rod Rhadinovirus

Rod Lymphocryptovirus - Virus Epstein-Barrové (EBV)

- lat. *lympa* – míza, řec. *kryptos* – skrytý = jeho příslušníci vyvolávají skryté infekce lymfocytů
- schopnost vyvolávat produktivní (lytickou - epiteliu nosohltanu) i latentní (B lymfocyty) infekce
- od ostatních herpesvirů se liší **výrazným vztahem k malignitám** a **schopností transformovat B-lymfocyty** in vitro v nesmrtelné buněčné linie

Stavba

- morfologie a struktura virionu obdobné jako u jiných herpesvirů, v obalu převládá jediný glykoprotein
- u EBV je několik genů, které jsou činné při lytické infekci, zcela jedinečných; stejně jako všechny geny, které jsou exprimovány při latentní infekci
- existuje v dvou typech – typ 1 a 2, liší se v genech pro nukleární proteiny (EBNA)
- EBV antigeny:
 - EB-virový nukleární antigen (EBNA)
 - časný (early) antigen (EA) – vyskytuje se na začátku lytického cyklu
 - virový kapsidový antigen (VCA) – ke konci lytického cyklu
 - membránový antigen (MA) – na povrchu
- protilátky proti těmto antigenům se objevují v průběhu infekce postupně, což má diagnostický význam

Množení

- buněčným receptorem je na lymfocytech protein CD21, *normálně slouží jako receptor pro složku komplementu C3*
- na receptor se váže glykoprotein obalu → fúze virového obalu s membránou
- transport kapsidy do jádra za účasti buněčného cytoskeletu
- po vstupu do jádra se virový genom stáčí do kruhu a poté záleží na buněčných transkripčních faktorech, jestli bude infekce latentní nebo lytická (latentní lze změnit v lytickou pomocí induktorů)
- k pěstování se používají nejčastěji B-lymfocyty, které virus latentně infikuje a transformuje v „nesmrtelné“ buněčné linie

Patogeneze

- vstupní branou je sliznice dutiny ústní, případně tonsily
- virus se množí v epiteliích vývodů slinných žláz, je přítomen ve slinách a ve výplších nosohltanu
- velmi rychle ve tkáních nosohltanu **napadá B-lymfocyty** → imunitní systém reaguje neobvykle silnou reakcí buněčné imunity a tvoří velký počet T-lymfocytů (mají za úkol infikované B-lymfocyty odstranit)
- **masivní lymfocytární infiltrace** tkání může poškodit např. jaterní buňky
- v séru se objevují protilátky proti různým antigenům EBV, a protože EBV účinkuje jako polyklonální aktivátor B-buněk, tak i protilátky heterofilní, reagující se zvířecími erytrocyty a autoprotilátky proti vlastním strukturám
- po uzdravení zůstává virus latentně v lymfocytech a pravděpodobně i v epitelu nosohltanu

Patogenita

- infekce je častá hlavně **u dětí a mladých dospělých**
- čím mladší dítě, tím méně jsou příznaky vyjádřeny a infekce může proběhnout zcela asymptomaticky
- u mladých dospělých je typickým projevem **infekční mononukleóza** - pseudomembranózní angína s krční lymfadenitidou, s nálezem atypických buněk v krevním obraze a s **pozitivní Paulovou-Bunellovou reakcí** na heterofilní protilátky (*spočívá v důkazu protilátek shlukujících beraní erytrocyty*)
- často bývají postiženy játra, někdy periferní nervy
- kromě běžných infekcí má **onkogenní potenciál** - u dětí v Africe je příčinou maligního **Burkittova lymfomu** (důležitým kofaktorem je malárie), v jižní Číně (ale i jinde ve světě) vyvolává **nazofaryngeální karcinom**

Epidemiologie

- běžně se přenáší **slinami** (tzv. kissing disease), zcela výjimečně transfusí

Laboratorní průkaz

- infekce se potvrzuje změnami v bílém krevním obraze a nálezem heterofilních protilátek
- Paulova-Bunellova reakce – důkaz protilátek shlukujících beraní krvinky
- sérologické reakce se specifickými antigeny EBV – ELISA, imunofluorescence – stanovení dg. u malých dětí, kde infekce probíhá atypicky až inaparentně
- pro čerstvou infekci svědčí nález protilátek IgM, IgA nebo IgE, nízkoavidní IgG
- přímý průkaz se rutinně neprovádí

Rod Rhadinovirus - Lidský herpesvirus 8 (HHV-8)

- spjatá s neobvyklou malignitou, **Kaposiho sarkomem** (*označován jako Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV*) -
- HHV8 obsahuje neobvykle velké množství genů buněčného původu. Tento jev se označuje jako molekulární pirátství. Produkty těchto genů např. indukují tvorbu kapilár, ovlivňují proliferaci buněk a účinkují jako cytokiny.

Patogenita

- **primární infekce** vzácně připomíná infekční mononukleózu (bez heterofilních protilátek podobně jako u CMV)

- podílí se v etiologii Kaposiho sarkomu
 - vzniká z endotelií cév v kůži, uzlinách nebo GIT; u nás je vzácný
 - často se vyskytuje během rozvinutého AIDS, nebo po transplantacích
 - v profylaxi a léčbě nádoru se zkouší ganciklovir, cidofovir
- předpokládá se vztah k Castlemanově nemoci (vzácné lymfoproliferativní onemocnění)

Epidemiologie

- HHV-8 je běžně přítomen asi ve čtvrtině populace
- pravděpodobně se přenáší **slinami**, ale i **pohlavním stykem a krví**
- nalezen byl v lymfoidní tkáni, mononukleárech periferní krve, cervixu, prostatě a spermatu

Diagnostika

- pro účely výzkumu; průkaz virové DNA pomocí PCR

13. ČELED POXVIRIDAE

- **obalené dsDNA** viry (lineární molekula), komplexní symetrie
- jsou charakteristické **velkými složitě stavěnými viriony**, které obsahují **enzymy syntetizující mRNA**
- genom představuje jediná lineární molekula dvojvláknité DNA
- pro přítomnost **DNA-dependentní DNA polymerasy** se jako jediné DNA-viry dovedou **množit v cytoplasmě**
- většinou vyvolávají infekce projevující se na kůži vyrážkami nebo nádory
- dělí se na dvě podčeledi - **Chordopoxvirinae** (napadající obratlovce) a Entomopoxvirinae (napadající hmyz)
- **podčeď Chordopoxvirinae**
 - pro člověka jsou patogenní příslušníci rodů **Orthopoxvirus, Parapoxvirus, Yatapoxvirus a Molluscipoxvirus**
 - členové každého rodu jsou geneticky a antigenně příbuzní

ROD ORTHOPOXVIRUS

- pro člověka patogenní - virus pravých neštovic (varioly), virus vakcinie, virus opičích neštovic a virus kravských neštovic
- **velké viriony**, kolem 350 x 250 nm, rozeznatelné světelným mikroskopem
- **morfologicky** rozlišujeme
 - **extracelulární viriony** (kryté tenkým lipoproteinovým obalem)
 - **intracelulární zralé viriony** (kryté pouze proteinovou, tzv. zevní membránou)
 - oboje jsou **infekční**
- **nukleoid** (dřeň, pod zevní membránou) je obalen dvojitou membránou z pravidelně uspořádaných podjednotek
- vůči zevním prostředí jsou **poměrně odolné** (*výjimka, protože obalené viry jsou většinou choulostivé*) - odolávají vyschnutí, při 37°C zůstávají infekční zhruba 6 hodin, při pokojové teplotě týdny, při teplotě pod nulou i několik let
- inaktivuje je autokládování, silné zásady, oxidační činidla a aldehydy
- genom tvoří jedna lineární molekula dvojvláknité DNA
- virion obsahuje desítky strukturálních proteinů, např. hemagglutinin
- virové částice obsahují celý transkripční systém - transkripční faktory a enzymy, které jsou schopny molekuly mRNA syntetizovat

Množení viru

- přichycení na povrchu vnímavé buňky (zatím není znám receptor ani virový protein) → po vstupu do cytoplasmy se v nukleoidu syntetizuje virové mRNA a nukleoid se svléká
- protože ke transkripci časných genů má virus k dispozici celý svůj aparát, nevyžaduje účast buněčných enzymů a může se množit v cytoplasmě
- v cytoplasmě tvoří ohraničená ložiska replikace a skládání viru (*viditelné po cytologickém nabarvení jako inkluze*)
- zralé viriony putují k periférii buňky, kde z buněčné membrány modifikované virovými proteiny získávají povrchové struktury → po spojení s buněčnou membránou se dostávají ven → menší část se zcela z buňky uvolní jako extracelulární obalené viriony, větší část zůstane vázána na povrchu buňky a jsou schopny infikovat buňky v sousedství
- poxviry téměř okamžitě a úplně zastavují syntézu buněčných bílkovin i nukleových kyselin, což vede k CPE
- některé poxviry ale působí **hyperplasii až kožní nádory** buněk – hyperplasie je vyvolána tvorbou virových homologů růstových faktorů
- proti imunitní reakci hostitele se brání tvorbou rozmanitých proteinů, které potlačují funkci komplementu a cytokinů

Virus pravých neštovic (virus varioly)

- způsobuje **pravé neštovice (variola vera)** – vážné generalizované onemocnění
- pozn. Britský lékař Edward Jenner využil pozorování, že infekce virem kravských neštovic chránila před variolou, a zavedl **první vakcinace** (vacca = kráva; termínem vakcinace se dnes označuje jakékoliv očkování), poprvé v roce 1796.
- v dnešní době jsou pravé neštovice **celosvětově eradikovány**, poslední případ zaznamenán v roce 1975. V současnosti je virus oficiálně uchováván jen ve dvou laboratořích
- virus je antigenně podobný viru kravských neštovic a shodný s virem vakcinie
- dá se izolovat na kuřecích embryích – na chorioalantoidní membráně tvoří bělavá ložiska zvané poky; dále na různých tkáňových kulturách, kde tvoří pomalý ložiskový CPE

Patogenita

- nemoc se vyskytuje ve dvou formách - **variola maior** a mírnější **variola minor**
- vstupní branou infekce je respirační trakt
- napadá makrofágy, množí se v lymfoidních orgánech a vyvolává vážnou generalizovanou infekci s typickou vyrážkou
- vyrážka probíhá v několik stádiích (od vesikul přes pustuly po krusty), hojí se jizvami (nejvíce patrné na obličeji)
- z kožních a slizničních lézí se virus dostával do prostředí, kde jistou dobu mohl přežívat
- buněčná imunita je nezbytná k uzdravení, humorální imunita chrání před opakovanou infekcí

Prevence a diagnostika

- prevencí je **očkování virem vakcinie**, po eradikaci se s očkováním přestalo
- laboratorní průkaz elektronovým mikroskopem (typické briketové viriony) a izolací na kuřecích embryích

Virus vakcinie

- laboratorní kmen užívaný **k očkování proti variole**
- předpokládalo se, že pochází z viru kravských neštovic, ale genetická analýza to vyvrátila. S virem varioly se shoduje v antigenní stavbě a liší se od něho nepatrnou patogenitou pro člověka, a vyšší pro jiné hostitele. Původ je tedy neznámý. Mohl vzniknout genetickou rekombinací, jako nový druh viru kravských neštovic nebo z varioly dlouholetým pasážováním.
- pěstoval se na kůži telat
- očkovací látka se vpravovala do epidermis, v místě podání se rozvinul lokální infekční proces
- **možné komplikace očkování** - přenesení viru na jiné místo nebo jinou osobu, alergická postvaccinační encefalitida nebo nehojící se vaccinia gangraenosa u dětí s defektem celulární imunity

Ostatní orthopoxviry

- **virus kravských neštovic**
 - působí lokální kožní infekce, většinou pustulky na rukou
 - prvotním zdrojem jsou hlodavci
- **virus opičích neštovic**
 - vyskytuje se v Africe
 - u člověka vyvolává vážné celkové onemocnění s vyrážkou podobné variole
 - mezilidský přenos je vzácný
- **virus neštovic buvolů**
 - pochází z viru vakcinie, který se uchytil v populaci buvolů (např. v Indii)
 - u člověka může vyvolat pustulární léze na kůži

ROD PARAPOXVIRUS

- o něco menší viriony, ovoidního tvaru
- tubulární útvary na povrchu zevní membrány zcela pravidelně obtáčí virion – pod ELMI má vzhled vánočky
- u člověka vyvolávají jen **místní onemocnění kůže**
- **virus dojičských hrbolů (paravakcinie)** - přenášen krávami, vyvolává nehnisavé rudé hrboly na rukou
- **virus bovinní pustulární stomatitidy** - přenášen krávami, infekce jsou výjimečné
- **virus přenosné pustulární dermatitidy** - přenášen kozami a ovce, vyvolává větší bolestivé uzly s okolním zánětem

ROD YATAPOXVIRUS

- dva africké poxviry patogenní pro opice a pro člověka
- **virus neštovic Tana** - přenášen hmyzím bodnutím, vyvolává obvykle solitární nepustulující kožní léze
- **virus neštovic Yaba** - přenášen hmyzím bodnutím, vyvolává velké kožní nádory u opic, po kontaktu s nemocným zvířetem může vzácně vyvolat podobné nádory u člověka

ROD MOLLUSCIPPOXVIRUS

Virus mollusci contagiosum (MCV)

- příčina benigních kožních nádorů, patogenní pouze pro člověka
- léze jsou velké několik milimetrů, uprostřed propadlé, přetrvávají měsíce i déle
- nápadná nepřítomnost zánětlivé reakce
- diagnostikují se obvykle jen klinicky, podle typického vzhledu
- v biotických vzorcích lze v postižených buňkách pozorovat acidofilní hmotu zvanou molluskové tělísko, obsahuje spoustu virových partikulí
- častá infekce dětského věku, která se získává přímým kontaktem s infikovanou osobou nebo kontaminovaným předmětem; také autoinokulace – jedinec sám přenáší viry z jednoho místa na kůži na místo jiné; vzácněji se může vyskytnout i u dospělých

14. PŮVODCI VIROVÝCH HEPATITID

VIRUS HEPATITIDY A (HAV)

- čeleď Picornaviridae, rod Hepatovirus
- **neobalené nesegmentované ssRNA viry pozitivní polarity**
- název čeledi odvozen od *pikos* = *malý*, cca **30 nm**
- lineární vlákno RNA má kladnou polaritu a funguje tedy jako mRNA
- syntetizují se a dozrávají **v cytoplazmě**
- značně **odolné** vůči vlivům zevního prostředí
- virus hepatitidy A se vyskytuje v jediném antigenním typu, existují **4 lidské genotypy** (nejdůležitější I a III)
- poměrně termostabilní a acidostabilní (odolává i pH 1), rezistentní k působení chloru, inaktivován formalinem a jodem

Kultivace

- **obtížná kultivace** na tkáňových kulturách, množí se v nich pomalu a nepůsobí CPE
- virus zůstává spjat s buňkou, dá se prokázat imunofluorescencí
- experimentálně lze nakazit šimpanze a některé jiné opice

Patogeneze a patogenita

- primárně se množí v buňkách žaludku, tenkého a tlustého střeva
- portálním oběhem se dostává do jater a množí se v hepatocytech, z hepatocytů se uvolňuje do žluči a do krve
- **poškození jater** provází klinické příznaky nebo alespoň zřetelně zjiitelná porucha funkce hepatocytů
- **virémie** je relativně **krátkodobá**
- virus se vylučuje hlavně stolicí, někdy až měsíce po uzdravení
- u hepatitidy A jsou **časté anikterické a inaparentní formy**
- onemocnění **končí uzdravením**, nepřechází v nosičství, **nikdy nevyvolává chronickou infekci**
- **inkubační doba** je asi **4 týdny**
- u dětí se většinou manifestuje horečkou, průjmem a zvracením; u dospělých častěji ikterus
- většina infekcí se projevuje pouze změnami jaterními testy
- během prvních příznaků jsou již přítomny IgM protilátky, po nich nastupuje tvorba IgG – ty přetrvávají po celý život

Léčba

- specifická léčba není k dispozici
- ve většině případů stačí **netučná dieta**

Epidemiologie

- onemocnění se většinou vyskytuje sporadicky, epidemie z vody nebo potravin jsou vzácnější
- zdrojem infekce je člověk, i asymptomatický, **nakažlivost** je poměrně **vysoká**
- přenáším se **přímým stykem**, hlavně v rodinách nebo dětských kolektivech; nebo nepřímo (kontaminovaná voda nebo potraviny). Přenos infikovanou krví je vzhledem ke krátké virémii vzácný

Profylaxe a prevence

- v profylaxi se osvědčilo podávání normálního gamaglobulinu
- **očkovací látky** se připravují z laboratorních kmenů oslabených formalinem
- **očkují se osoby vystavené zvýšenému riziku** nákazy (před odjezdem do méně vyspělých zemí, zaměstnanci kanalizací, hasiči, záchranáři, vychovatelé v dětských a sociálních zařízeních, osoby s chronickým postižením jater, apod.)

Laboratorní průkaz

- **průkaz protilátek IgM** metodou **ELISA**, test je vysoce specifický a citlivý
- specifické protilátky jsou přítomny již v období prvních příznaků, u 3/4 pacientů vymizí během 4 měsíců

VIRUS HEPATITIDY B (HBV)

- čeleď Hepadnaviridae, rod Orthohepadnavirus
- **obalené dsDNA** viry, ikosaedrální symetrie, využívají reverzní transkriptasu
- v infikované buňce vznikají **3 typy virových částic**
 - Daneova částice (*dejnova*, 45 nm)
 - kulovitá částice (20 nm)
 - širší krátká vlákna (široká 20 nm)
- všechny tři mají na povrchu společný antigen – **povrchový (surface) antigen HBV** (tzv. australský antigen, HBsAg)
- **infekční** je pouze **Daneova částice** kryta lipoproteinovým obalem obsahujícím HBsAg
- pod obalem je **dřeň**, neboli nukleokapsida, jejíž hlavní složkou je fosfoprotein označovaný **HBcAg** (z angl. *core*, dřeň)
- dřeň ukrývá virovou DNA a enzym polymerasu
- malé kulovité částice a vlákna jsou složeny jen z HBsAg a z buněčných lipidů
- patří k **nejodolnějším** živočišným virům, hlavně pokud jde o **odolnost k teplotě** (snese var několik minut; až půl roku při pokojové teplotě a nejmíň týden v zaschlé krvi) + navíc odolný k detergentům
- inaktivuje ho autoklárování, horkovzdušná sterilizace, oxidační činidla, aldehydy a alkoholy
- genom tvoří cirkulární, částečně dvojvláknová DNA

Virové proteiny

- **HBcAg** - nukleokapsidový protein (dřeňový antigen) – nezbytný pro sestavování virionu, je integrální součástí nukleokapsidy. V krevním séru se nenachází, je přítomen jen v nakažených buňkách
- **HBeAg** (rozpustný antigen) – je uvolňován z buňky navenek a koluje v poměrně vysokém titru v séru. Jeho přítomnost v séru je známkou aktivity infekčního procesu.
- **HBsAg** – obsahuje tři obalové proteiny – S, M, L.
 - **S, M** – skládají se z nich malé kulovité a vláknité částice, kterých vzniká v infikované buňce 100x víc, než kompletních virionů a které kolují v krvi
 - **M, L** – pravděpodobně důležité k přilnutí virionu k hepatocytu
 - tyto proteiny jsou produkty translace jediného genu, liší se pouze místem, ze kterého byl nastartován přepis příslušné RNA – S (small), M (medium, pre-S2), L (large, pre-S1)
 - na proteinu S byly popsány tři antigenní determinanty:
 - „a“ – společná pro všechny podtypy HBV, protilátky proti ní jsou protekční, neutralizují infekčnost viru
 - druhá antigenní determinanta se vyskytuje ve specifitě buď „d“ nebo „y“
 - třetí se vyskytuje jako „w“ nebo „r“
 - kombinace těchto determinant dává vznik antigenním subtypům: adw, adr, ayw, ayr. Mají epidemiologický význam
- další nestrukturální proteiny – virová polymeráza, protein HBx

Množení viru

- vazba virionu na dosud neidentifikovaný receptor hepatocytu → uvnitř buňky se uvolní nukleokapsida → transport virového genomu do jádra
- v jádře je neúplně dvojvláknitá rcDNA dotvořena a převedena na cirkulární DNA, která tam působí jako virový minichromosom
- pomocí buněčné RNA polymerasy je přepisována do čtyř sad různých velkých molekul RNA, z nichž vznikají virové proteiny a tzv. pre-genomová RNA (pgRNA), která slouží jako matrice pro reverzní transkripci virového genomu
- na 5'-konec pgRNA se váže polymerasa, na vzniklém komplexu se spojují molekuly HBcAg a vytváří kolem něho nukleokapsidu (tzv. enkapsidace pgRNA). Až uvnitř nové nukleokapsidy dochází k reverzní transkripci genomu na minus-vlákně DNA
- zralé nukleokapsidy pučí do endoplasmatického retikula, přitom získávají povrchové antigeny obalu
- nové viriony jsou pak exportovány z buňky, aniž dochází k jejímu rozpadu

Kultivace

- rutinní kultivace na buněčných kulturách není možná
- podařilo se HBV pomnožit na kulturách lidských hepatocytů

Patogeneze

- infekce se vyznačuje **velmi dlouhou inkubační dobou** (necelé 3 měsíce)
- ve vzniku příznaků převažuje role imunitní reakce hostitele
- virus se v těle **pomnoží v hepatocytech**, nijak je však nepoškozuje
- hladina HBsAg i titr infekčního viru dosahují v krvi extrémně vysokých hodnot, aniž by byla aktivována imunita; není jasné, co imunitu nakonec aktivuje (7 týdnů - 6 měsíců, než se dostaví příznaky)
- cytotoxické T-lymfocyty tvorbou cytokinů (interferony, TNF-alfa) potlačují množení viru a likvidují infikované hepatocyty
→ to se projeví **celkovými příznaky a příznaky z postižení jater**
- na odstraňování viru z oběhu se podílejí protilátky anti-HBs. Jejich imunitní komplexy se usazují v cévách a glomerulech a vyvolávají **reakci pozdní přecitlivělosti typu III**
- pokud není imunita dostatečná (např. u novorozenců), nedojde k odstranění viru a infekce se stává chronickou

Patogenita

- **akutní hepatitida B**
 - v 75% případů, u dětí i více než 90% probíhá **asymptomaticky**,
 - **anikterická forma** – probíhá jako lehké onemocnění chřipkového nebo dyspeptického charakteru s lehce zvýšenými jaterními enzymy (vždy více ALT než AST)
 - **ikterická až fulminantní** (jaterní selhání a úmrtí)
- asi u 10% infekcí přetrvává v séru HBsAg více než 6 měsíců → pokud se nevyskytují známky poškození jater, mluvíme o **asymptomatickém nosičství**
- nosičství může ojediněle projít v **chronickou hepatitidu** (a téměř všechny infekce novorozenců)
 - trvá více než 6 měsíců, po čase se vyvíjí v **jaterní cirhózu až hepatocelulární karcinom**

Léčba

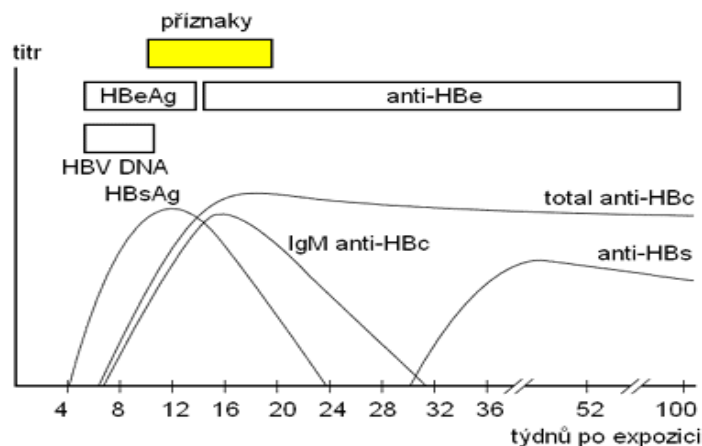
- pro akutní hepatitidu není specifická léčba
- u chronické hepatitidy se dlouhodobě podává alfa-interferon a lamivudin (trvalý úspěch jen u 1/3 případů - snadno vznikají rezistentní mutanty)
- účinnější než lamivudin je entecavir

Epidemiologie

- zdrojem infekce je člověk (nemocný nebo v inkubační době)
- vektorem přenosu je krev, přenáší se **pohlavním stykem, parenterálně a při porodu**
- mezi ohrožené skupiny patří intravenosní narkomani, osoby s mnoha sexuálními partnery, příjemci krve/krevních derivátů a transplantátů, zdravotnický personál
- v rozvinutých zemích se počet nakažených podařilo snížit – vyšetřováním dárců krve, vakcinací, změnou chování u rizikových skupin
- k prevenci slouží **očkování** rekombinantními vakcínami s HBsAg
- k profylaxi rizikových osob (zdravotníků poraněných kontaminovanou jehlou, novorozenců infikovaných matek..) se užívá specifický imunoglobulin s vysokou hladinou protilátek anti-HBs

Laboratorní průkaz

- založena na **průkazu tzv. markerů hepatitid** v krevním séru - průkaz HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc a anti-HBe
 - akutní infekce – přítomnost HBsAg, HBeAg, anti-HBc (třída IgM)
 - během rekonvalescence vymizí HBsAg a HBeAg, objeví se protilátky anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc (IgG)
 - protekční protilátkou je anti-HBs, její přítomnost odráží uzdravení a vzniklou imunitu pro reinfekci
 - anti-HBc (IgG) se objevuje velmi brzo, krátce po antigenech HBsAg a HBeAg; přetrvává doživotně. Spolehlivým markerem akutní infekce je tedy pouze protilátka anti-HBc (IgM), která se do ½ roku po akutní infekci vytratí
 - HBeAg je známkou aktivní replikace viru a vysoké infekčnosti pacienta, u anti-HBe je tomu naopak
 - HBcAg je přítomen jen v jádrech infikovaných hepatocytů, nikoli v krevním séru
 - všechny výše uvedené markery se zjišťují metodou ELISA
- průkaz DNA metodou PCR – na diagnostiku zbytečně citlivá metoda, pozitivita má stejný význam jako průkaz HBsAg. Používá se k monitorování hladin virové DNA po protivirové terapii



VIRUS HEPATITIDY C (HCV)

- čeleď Flaviridae, rod Hepacivirus
- **obalené ssRNA viry, pozitivní polarita, nesegmentované**, ikosaedrická symetrie
- poměrně malé (40 - 60 nm), téměř hladký povrch s nepatrnými výběžky
- translací vzniká jediný polyprotein, buněčnými i virovými proteasami je štěpen na strukturální i nestrukturální proteiny
- neobvyklá heterogenita - v současnosti známe 6 genotypů a nejméně 11 dalších subtypů
 - po celém světě – typ 1a,b,2,3; střední východ – typ 4; Jižní Afrika – typ 5; Hongkong – typ 6
- virus rychle podléhá mutacím – v každém infikovaném jedinci koluje směs odlišných virů představujících dohromady nikoli určitý druh viru, ale pouze tzv. quasispecies
- strukturální proteiny:
 - dřevňový protein nukleokapsidy
 - dva obalové proteiny E1 a E2 – obsahují významné antigenní epitopy, uplatňují se v neutralizaci viru protilátkou. V proteinu E2 se nacházejí dvě hypervariabilní oblasti, které rychle mutují, což vede k úniku viru před neutralizací a usnadňuje jeho perzistenci
- nestrukturální proteiny: proteasa, helikasa, RNA-polymerasa
- jediná možnost kultivace je na pokusně infikovaných šimpanzích
- virus se **množí v hepatocytech a B-lymfocytech** a to do extrémně vysokých hodnot; jelikož RNA polymerasa neumí opravovat vzniklé chyby, vznikají v infikovaném organismu rychle tzv. **kvázispecies** a znesnadňují imunitní reakci
- na postižení jater se podílí imunitní reakce - tvorba prozánětlivých cytokinů a autoimunitní pochody
- **většina akutních infekcí probíhá asymptomaticky**, u 80% vznikne **chronická infekce** s chronickou hepatitidou a virémií
- u 15 - 20% chronicky nakažených se během cca 20 let vyvine **jaterní cirhóza**, z nich u 1 - 5% hepatocelulární karcinom

- riziko přenosu je hlavně u intravenózních narkomanů a zdravotních pracovníků (po poranění injekční jehlou)
- kromě přímého styku s krví se HCV přenáší obtížně, je prokázán přenos z matky na dítě (*není jasné jestli se přenáší při porodu nebo transplacentárně*), přenos pohlavním stykem není vyloučen
- léčí se kombinací alfa-interferonu s ribavirinem
- cirhóza a karcinom jsou indikací k transplantaci jater, ale musí se počítat s reinfekcí štěpu
- diagnostika – průkaz protilátek IgG metodou ELISA; ověření metodou Immunoblot, kterou se zjišťují protilátky proti jednotlivým virovým proteinům. V časných fázích infekce lze prokázat virovou RNA v séru metodou PCR.

DALŠÍ TYPY HEPATITIDY

Virus hepatitidy D (HDV)

- rod Deltavirus - obalené ssRNA viry, negativní polarita, helikální symetrie, segmentované
- neúplný virus, nedovede se pomnožit bez přítomnosti jiného viru (tzv. pomocníka, helper) - u HDV je **pomocníkem HBV**, který mu poskytuje produkty chybějících genů. HDV avšak není defektním HBV, jejich genomy jsou zcela odlišné.
- virion měří kolem 40nm
- obal má stejný jako HBV, obsahuje tudíž jeho povrchový antigen HBsAg
- pod obalem je nukleokapsida, která se skládá z genomové RNA a z delta-antigenu - jediného proteinu, který je kódován genomem HDV
- delta-antigen (HDAg) je tvořen dvěma peptidy, kratší je nutný pro replikaci virové RNA, delší pro sestavení virionu,
- pokud je hostitel již infikován HBV, lze infekci HDV považovat za superinfekci, výsledkem jsou vysoké titry HDV
- pokud dojde k infekci oběma viry současně, hovoříme o koinfekci
- HDV napadá pouze játra, klinicky je onemocnění vážnější než jiné hepatitidy. Časté jsou fulminantní i chronické formy.
- inkubační doba 2 - 7 týdnů
- superinfekce vede ke zhoršení jaterních funkcí, játra selhávají nebo se rychleji vyvine jaterní cirhóza
- laboratorní průkaz – průkaz delta-antigenu (HDAg), virové RNA, nebo protilátek proti HDAg v séru. Kultivace není možná

Virus hepatitidy E (HEV)

- čeleď Caliciviridae (Hepeviridae) - neobalené ssRNA viry, pozitivní polarita, nesegmentované
- vzácná infekce vyskytující se v rozvojových zemích s nedostatečnou úrovní zásobování nezávadnou vodou (střední a východní Asie, Afrika, střední Amerika); **v ČR ojediněle**
- klinicky se podobá HAV, propuká náhle, často asymptomaticky
- probíhá **pouze akutně**, nepřechází do chronicity
- **nejběžnější je v graviditě**, při nákaze ve 3. trimestru letalita až 20%, poškození nejen jater, ale i mozku a ledvin
- přenáší se fekálně-orální cestou, nejčastěji kontaminovanou vodou

Virus hepatitidy G (HGV)

- patří do stejné čeledi (Flaviridae) jako virus hepatitidy C
- lidský virus, probíhá **asymptomaticky**, vyvolává **perzistentní infekci s virémií**
- jeho RNA se nalézá v séru 1-2% zdravých krevních dárců
- často se vyskytuje u intravenózních narkomanů a pacientů infikovaných HBV, HCV nebo HIV
- může se přenášet transfúzí, transplantací nebo pohlavním stykem
- nepodařilo se prokázat, že vyvolává hepatitidu – většina autorů se shoduje, že u nemocných s hepatitidou je HGV pouhým „nevinným náhodným divákem“
- zdá se, že současná infekce virem HGV **zlepšuje prognózu pacientů s AIDS**

15. PRIONY

- infekční částice **tvořené pouze molekulou bílkoviny** (neobsahují nukleovou kyselinu)
- původce **neurodegenerativních onemocnění** zvířat a lidí (**přenosné spongiformní encefalopatie, prionové choroby**)
- objev 1982 Stanley Prusiner, 1997 Nobelova cena

Vlastnosti prionů

- buněčným předchůdcem prionů je **prionový protein PrP^C** - malý kulovitý glykoprotein, který je normální součástí membrány hlavně nervových buněk, jeho fyziologická funkce je nejasná (slouží jako receptor, pravděpodobně se podílí na synaptickém přenosu a diferenciaci buněk). Jeho molekula má přibližně kulovitý tvar (v její stavbě převládají alfa-helikální struktury)
- změnou konformace se molekula prionu může stát patologickou a infekční - **patologická forma PrP^{Sc}** - protáhlý tvar, převládají skládané struktury beta
- mají stejnou primární strukturu, ale liší se konformačním uspořádáním - prionový protein hlavně alfa-konformace, patologická forma hlavně beta-konformace
- ke změně z klasické na patologickou formu může dojít:
 - výjimečně náhodně
 - mutací příslušného genu, kdy vznikne prionový protein náchylný k tvorbě patologické formy
 - vlivem patologické formy na prionové proteiny se všechny stávají patologickými
- patologické formy se hromadí v postižené tkáni v podobě vláknitých struktur typu amyloidu a odpovídají za chorobné příznaky
- **mezi jednotlivými kmeny** prionů existují **rozdíly** dané způsobem glykosylace a konformace → projevují se např. v délce inkubační doby a jsou podstatou druhové bariéry (znesnadňuje šíření prionů mezi jednotlivými druhy)

Odolnost k zevním vlivům

- infekčnost obvykle není ovlivněna zásahy, které běžně inaktivují viry s nukleovými kyselinami
- = **nepůsobí** na ně **záření, detergenty, rozpouštědla lipidů ani aldehydy**
- var a oxidační činidla (chlorové, jodové) snižují infekčnost jen nevýznamně
- **infekčnost snižuje** (ne s úplnou jistotou) **kombinace autoklávování při 134°C a působení NaOH nebo NaOCl**

Patogeneze

- infekce může vznikat **spontánně** (výjimečně), zjevnou **exogenní infekcí** nebo podílem **dědičné dispozice** k vzniku prionových proteinů, které jsou více náchylné k tvorbě patologické formy
- příznaky vznikají hromaděním patologické formy v mozkové tkáni
- např. u scrapie se priony nejdříve hromadí v lymfoidní tkáni imunitního systému a v nervových vláknech tenkého střeva, postupně se objevují v nervech vnitřních orgánů, pak v míše a nakonec v mozku. Za šíření jsou zodpovědné pravděpodobně B-lymfocyty a folikulární dendritické buňky

Patogenita

- charakteristické jsou
 - **velmi dlouhá inkubační doba** (několik let),
 - chronický **postupně se zhoršující průběh** s fatálním koncem
 - **minimální nebo neobvyklé patologické změny** (spongiformní degenerace, ukládání amyloidu, apod.)
 - **značný vliv genetických faktorů**
 - **neúčast imunitního potenciálu** organismu
- v CNS se tyto infekce manifestují asi proto, že pomalá poškození jiných orgánů se mohou kompenzovat regenerací
- agens není vůbec imunogenní

ONEMOCNĚNÍ ZVÍŘAT

- **scrapie (klusavka)** - ovce, kozy; název podle toho, že postižené zvíře se neustále škrábe, inkubační doba několik let a bezhorečnatý, asi rok dlouhý průběh
- **boviní spongiformní encefalopatie (BSE)** - nemoc šílených krav, u nás se vyskytuje vzácně. V 80. letech proběhla epidemie ve Velké Británii. Příčinou bylo přikrmování telat masokostní moučkou a úsporná opatření při její výrobě – zůstaly v ní nedostatečně inaktivované priony, což vedlo k onemocnění přes 170tis krav.
- **přenosná encefalopatie norků, felinní spongiformní encefalopatie**

ONEMOCNĚNÍ ČLOVĚKA

- **kuru**
 - domorodých kmenů v Papui-Nové Guinei, v přenosu hrál významnou roli kanibalismus
 - postihuje hlavně Purkyňovy buňky mozečku; projevuje se třesem, ataxií, imobilitou a následnou smrtí (do 1 roku)
- **Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD)**
 - subakutní spongiformní encefalopatie, spongiformní transformace šedé hmoty, mozek v různé míře atrofický
 - 1-2 případy/1 milion osob ročně; spíše u starších lidí nad 65 let
 - velmi rychle progredující demence, pacienti umírají do 1 roku
- **familiární forma CJD** - způsobena dědičnými změnami genu pro prionový protein, neuropsychiatrické symptomy
- **iatrogenní (infekční) forma CJD**
 - nejčastěji vyvolána injekcemi růstového hormonu připravovaného ze směsi šišinek (dnes se používá bezpečný přípravek rekombinantního původu);
 - dále případy vzniklé po neurochirurgických operacích využívajících štěpů lidské dura mater;
 - ojedinělé případy po implantaci nedostatečně vysterilizovaných elektrod k elektroencefalografii nebo kontaktem s kontaminovanými neurochirurgickými nástroji
- **nová varianta CJD (vCJD)**
 - početný výskyt ve Velké Británii od 1995
 - postihuje mladé osoby (průměr 26 let), progres byla pomalejší (v průměru 2 roky)
 - morfologicky byly pozorovány početné kortikální amyloidní plaky, obklopené spongiformními změnami
 - je pravděpodobný etiologický vztah k BSE s přenosem patologického prionu z hovězího dobytka na lidi
 - psychiatrické příznaky (úzkost, deprese, změny chování) a další neurologické příznaky (mozečkový syndrom, chorea = náhodné pohyby těla, apod.)
- další - **Alperova nemoc, fatální familiární insomnie, sporadická fatální insomnie**
- pozn: u dalších neurodegenerativních onemocnění (jako Alzheimerova nebo Parkinsonova choroba) se taky setkáváme s tvorbou a ukládáním bílkovin, ale na rozdíl od prionových chorob tyto nemoci nejsou infekční a nepodařilo se je přenést na laboratorní zvířata.

Léčba

- zatím neexistuje

Epidemiologie

- z epidemiologického hlediska 3 závažné problémy - odolnost prionů vůči zásahům, kterými se běžně inaktivují konvenční agens; přenos prionů během operativních a jiných lékařských zákroků a možnost perorální infekce
- dnes už nehrozí průnik prionů do potravin (všechny poražené kusy dobytka jsou vyšetřovány na BSE, stáda s pozitivními jedinci se vybíjejí a k přípravě potravinářských produktů se dále nepoužívají + nepoužívají se rizikové potraviny, jako mozek nebo separát = maso mechanicky seškrábané z páteře)

Laboratorní průkaz

- postmortální histologický průkaz změn v materiálu získaném při pitvě, relativně pomalý
- imunologický průkaz specifického prionu v mozkové tkáni metodou ELISA nebo Western-blot, někdy po zpracování mozk. tkáně proteasou, čímž se ze vzorku odstraní normální buněčný prionový protein
- byl popsán např. průkaz prionu v biopsiích z tonsil nemocných novou variantou CJD

16. TRICHOMONAS VAGINALIS, GIARDIA INTESTINALIS, CHILOMASTIX MESNILI

- paraziti patřící mezi **bičíkovce**

TRICHOMONAS VAGINALIS

- patří mezi prvoky **Protozoa**, kteří působí urogenitální infekce
- typická struktura se 4 bičíky vpředu a 1 bičíkem (s undulující membránou) vzadu - zajišťují pohyb; středem těla probíhá dobře zřetelný **axostyl** (vyztužuje tělo prvoka zevnitř, „tyčinka“ tvořená mikrotubuly)
- charakteristický **oválný až hruškovitý** tvar
- vyskytuje se převážně ve vegetativní formě, **netvoří cysty**
- způsobuje onemocnění zvané **urogenitální trichomoniáza**
- rozšířená celosvětově

Symptomatika a patogeneze

- u žen **uretritida** nebo **kolpitida/vaginitis (zánět poševní sliznice)** - projevuje se poševním výtokem (nazelenalý až běložlutý, někdy zpěněný, sladce páchnoucí), svěděním vulvy nebo pochvy, pálením, pocity tlaku v podbříšku, apod.; častý je přechod do chronického stádia s méně výraznou symptomatologií
- u mužů **uretritida** nebo **prostatitida** - velmi často asymptomatický průběh (50 - 90%)
- ke komplikacím patří u žen předčasný porod a nízká porodní hmotnost novorozence + může způsobit lýzu epiteliálních buněk a červených krvinek v oblasti pochvy, což vede k narušení epiteliální ochranné bariéry a zvýšení riziku HIV
- o *Trichomonas vaginalis* se uvažuje jako o původci neonatálních pneumonií (*ve sputu novorozenců byla nalezena*)

Léčba

- používá se **metronidazol** nebo **tinidazol**, důležité je léčit i sexuální partnery
- prevencí je dostatečná osobní hygiena, opatrnost na veřejných záchodech a praktikování bezpečného sexu

Epidemiologie

- přenáší se **pohlavním stykem** a předměty znečištěnými močí nebo vaginálním sekretem
- zdrojem nákazy bývají nejčastěji asymptomatictí muži
- obecně hodně citlivá na zevní vlivy, hlavně vyschnutí (ve vodě přežívají několik hodin, v moči i celý den)
- onemocnění nezanechává imunitu

Diagnostika

- u žen se vyšetřuje vaginální sekret, u mužů močový sediment, výtěr u urethry nebo exprimát z prostaty
- **průkaz živých trofozoitů v nativním preparátu** - z poševního sekretu nebo z kombinovaného transportního a zároveň kultivačního média pro kandidy a trichomonády
- **průkaz v barveném preparátu** - poševního sekretu (MOP V) nebo uretrálního sekretu, při barvení Giemsou jsou viditelné i leukocyty a bakterie, při barvení Gramem jsou trichomonády vidět velmi špatně

GIARDIA INTESTINALIS (lamblia střevní)

- celosvětově rozšířený bičíkovec s častějším výskytem v teplejších oblastech s nízkou hygienou a velkým počtem lidí
- původce **průjmovitých onemocnění**, mohou být spojeny s malabsorpcí a neprospíváním (hlavně u dětí)
- často se vyskytují u jedinců s deficitem IgA

Morfologie

- tvar podélně rozkrojené hrušky (*ano, vážně*)
- patří mezi **diplomonády** - většina organel v buňce je zdvojených (dvě jádra, dvakrát 4 bičíky) – jeví se jako bilaterálně symetričtí
- na ventrální straně buňky **přísavný disk**, slouží k dočasnému přichycení k epitelu střeva
- **oválné cysty** obsahují 4 jádra a dekomponovaný přísavný disk

Symptomatika a patogeneze

- giardióza – alimentární průjemovitá infekce
- člověk se nakazí z vody nebo potravin obsahujících cysty → projdou žaludkem, v duodenu se z cysty uvolní dva trofozoiti (excystace), adherují k povrchu enterocytů a množí se binárním dělením (nejsou invazivní, nepronikají do tkáně) → postupně **okupují epitel duodena a jejunu** (někdy mohou osídlit i epitel žlučových cest) → v ileu tvoří opět cysty a vylučují se stolicí. Jsou infekční hned po vyloučení
- v místě přichycení giardií zůstávají na sliznici submikroskopické léze, dochází k deformaci mikrokloků a k **malabsorpci** (hlavně sacharidů, tuků a v tukách rozpustných vitaminů)
- nákaza se **klinicky manifestuje** jen v **10%** případů, většinou probíhá asymptomaticky nebo subklinicky
- příznaky **duodenitidy, enteritidy, enterokolitidy** (bolesti v epigastriu, nevolnost, flatulence, zvracení, průjem)
- **průjemovitá stolice** je světlá, páchnoucí, vodnatá, bez krve, obsahuje hlen a při poruše resorpce tuků má mastný vzhled
- po odeznění akutní fáze nestupuje **chronická fáze**, klinicky se neprojevuje

Léčba

- používá se **metronidazol, ornidazol, tinidazol** nebo **deriváty benzimidazolu** (mebendazol)
- prevencí je osobní a potravní hygiena (chlorace pitné vody je neúčinná, spolehlivé je převaření 10 min)

Epidemiologie

- zdrojem nákazy je infikovaný člověk a některá zvířata (psi, bobři, potkani)
- přenáší se **fekálně-orální cestou**, hlavně z člověka na člověka (vyšší riziko v dětských kolektivech)
- cystami se může člověk nakazit i z **kontaminované vody** nebo **potravin**
- v některých zemích vznikají hromadné nákazy pitím kontaminované vody (tzv. **cestovatelské průjmy**)

Diagnostika

- **mikroskopický průkaz** cyst nebo trofozoitů ve stolici – trofozoiti jsou zachyceni pouze v průjemovité stolici díky rychlé pasáži střevního obsahu
- **Faustova metoda** nebo **barvicí metody** (barvení trichromem)
- **přímý průkaz antigenu** ve stolici
- při podezření na infekci a opakovaném negativním nálezu lze vyšetřit duodenální šťávu (obsahuje pouze trofozoity)

CHILOMASTIX MESNILI

- celosvětově rozšířený bičíkovec s častějším výskytem v teplejších oblastech

Morfologie

- **oválný až hruškovitý** tvar, na zadním konci s tenkým zašpičatělým výběžkem
- na předním konci 3 bičíky určené k pohybu a 4. bičík obrácen směrem dozadu (kmitá v prohlubíně buněčných úst)
- tvoří **cysty** tvaru citrónu, jsou vždy jednojaderné

- v normální stolici najdeme cysty, v průjemové stolici (díky zrychlené pasáži) trofozoity

Symptomatika a patogeneze

- žije jako **komenzál** v lumen **slepého a tlustého střeva**, živí se bakteriemi
- **ojediněle** je původcem **průjemových onemocnění**, hlavně u dětí
- k nákaze dochází prostřednictvím cyst

Léčba

- nedoporučuje se, v případě potřeby metronidazol

Diagnostika

- provádí se **opakovaně**, nejlépe 3x ob den (kvůli vyloučení negativní fáze infekce)
- běžně se používá **Faustova koncentrační vyplavovací metoda** (přímý mikroskopický průkaz parazita ve stolici pomocí koncentrační metody) nebo **tlustý nátěr dle Kata** (preparáty zhotovené za stolice, fixovány za vlhka)

TOXOPLASMA GONDII

- celosvětově rozšířený **střevní parazit** člověka i mnohých zvířat (savci, ptáci)
- typický **oportunní parazit** - u normálních osob probíhá nákaza většinou asymptomaticky, u osob s nedostatečnou imunitou (malé děti, primární nebo sekundární poruchy imunity) může vyvolat závažné generalizované onemocnění
 - mozková toxoplazmóza patří k nejčastějším příčinám smrti lidí s AIDS.

Morfologie

- patří mezi kokcidie

Trofická stádia (sporozoiti, tachyzoiti)

- **pohybují se klouzáním**, nemají bičíky, netvoří panožky
- jsou **invazivní**, k průniku do buněk slouží tzv. **apikální komplex** na přední straně buňky

Tachyzoiti

- tvar pŕlměsíce
- kolují během akutního stádia infekce v tělních tekutinách a napadají hostitelské buňky a množí se v nich

Bradyzoiti

- klidová intracelulární stádia, morfologicky podobní tachyzoitům
- vznikají po pomnožení v hostitelských buňkách z tachyzoitů (pravděpodobně na podnět obranných reakcí hostitele)
- hostitelská buňka vyplněná stovky až tisíci bradyzoitů se označuje **tkáňová cysta** (15 - 100 µm) - nejčastěji **v CNS a kosterní svalovině**, méně často v jiných orgánech; **přetrvávají bezpříznakově po celý život**

Oocysty

- infekční stádium, které **vylučují pouze kočky**
- konečné stádium pohlavního cyklu

Symptomatika a patogeneze

- definitivním hostitelem jsou **kočkovité šelmy** - ve střevních epitelových buňkách koček probíhá celý cyklus parazita (zakončený sexuálním množením) a vzniká tak **infekční oocysta** → trusem vyloučena do prostředí → „dozrává“ na vzduchu, za 2 - 3 dny je plně infekční pro další kočku nebo jiného živočicha včetně člověka
- **infekční stádia**, kterými se dá nakazit, jsou **zralá oocysta** (v trusu nakažených koček, nakažená kočka vylučuje oocysty pouze 7-20 dní) a **tkáňová cysta** (vytvoří se ve tkáni náhodného hostitele; většina lidí se nakazí pozřením masité potraviny obsahující tkáňové cysty)
- **v tenkém střevě** se z obou typů cyst **uvolní sporozoiti**, pronikají epitelovými buňkami a mění se na **tachyzoity** → tachyzoity se množí (akutní fáze onemocnění) → u koček dochází k sexuálnímu vývoji a vzniká oocysta, u ostatních pronikají tachyzoity do buněk různých orgánů (oko, mozek, svaly) a tvoří **tkáňové cysty** (přetrvávají až do smrti)
- u imunokompromitovaných pacientů může dojít k přeměně tkáňových cyst zpět na tachyzoity a k reaktivaci nemoci

Akutní toxoplazmóza

- většinou probíhá **asymptomaticky**
- pokud se projeví - subfebrilie, malátnost, chřipkovité příznaky, zvětšení lymfatických uzlin (obvykle na krku)
- vzácně může dojít k poškození CNS, kardiovaskulárního aparátu, jaterního parenchymu, očního bulbu apod.

Intrauterinní infekce plodu

- vzniká při infekci matky těsně před otěhotněním nebo v průběhu těhotenství (nejnebezpečnější v 1. trimestru)
- může dojít k **potratu** nebo se dítě **narodí s různým stupněm poškození** - např. kalcifikace mozku, hydrocefalus, poruchy zraku, různé malformace, zpomalení duševního vývoje (*poruchy CNS se mohou projevit až po několika letech*)

Léčba

- účinná je **pyrimethamin v kombinaci se sulfadiazinem** nebo **spiramycin** (*může se použít u těhotných*)

Epidemiologie

- k nákaze dochází **pozřením nedostatečně tepelně upraveného masa** (hlavně jehněčí, ale i drůbeží), méně často **pozřením oocyst** z kočičího okolí, vzácně **kongenitálně** od matky s akutním onemocněním
- prevencí je potravní a osobní hygiena, zvláště důležitá během těhotenství

Diagnostika

- **KFR** - stanoví celkové specifické sérové imunoglobuliny – vypovídá, zda osoba je nebo není nakažena
- **ELISA** – stanoví jednotlivé třídy specifických imunoglobulinů (IgG, IgM a IgA) - umožňuje posoudit stádium infekce – akutní nebo chronické
- je možné provést pokus na myších

CRYPTOSPORIDIUM PARVUM

- patří mezi celosvětově rozšířené **střevní kokcidie**
- nemá specifického hostitele
- u nás se nevyskytuje příliš často

Morfologie

- tvoří kulovité **oocysty** (2 - 5 µm) se čtyřmi sporozoity

Symptomatika a patogeneze

- člověk se nejčastěji nakazí **kontaminovanou vodou**, méně často **potravou** (obsahují oocysty)
- po spolknutí se na epitelu tenkého střeva oocysty excystují a uvolňují sporozoity, které pronikají do epitelových buněk a množí se v nich (nejprve nepohlavně, potom pohlavně) → pohlavním množením vznikají **silnostěnné oocysty** (stolici opouštějí tělo, mohou nakazit nového hostitele) a **tenkostěnné oocysty** (podílí se na autoinfekci) → masové pomnožení vede k destrukci enterocytů
- inkubační doba zhruba 5 dní
- projevuje se jako cca 10 dní trvající **vodnaté nekrvavé průjmy s bolestmi břicha a zvracením**, případně teplotou
- u imunokompromitovaných chronické, život ohrožující průjmy, horečky, bolesti břicha, úbytek váhy a fatální konec
- u HIV-pozitivních pacientů mívá infekce špatnou prognózu
- mohou působit i nozokomiální nákazy

Léčba

- specifická léčba neexistuje, zkouší se spiramycin a azitromycin
- doporučován klid na lůžku, dostatek tekutin a dieta

Epidemiologie

- zdrojem nákazy jsou zvířata (domácí, volně žijící) nebo člověk
- **oocysty** jsou poměrně odolné vůči zevním vlivům, vyskytují se **ve vodě** (pitné, bazénové) + **fekálně-orální** přenos
- nejlepší prevencí je osobní a potravní hygiena

Diagnostika

- **přímý průkaz oocyst** v průjemové stolici speciálním barvením (dle Miláčka) nebo imunofluorescencí

BABESIE (klíštěnky)

- paraziti zvířat, především savců
- **infikují erytrocyty**, uvnitř kterých se množí (*podobně jako malarická plasmodia*)
- **přenašeči** babesii jsou **klíšťata** infikovaná zvířecími babesiemi
- jako původce nákaz člověka byly prokázány druhy - **Babesia divergens**, **Babesia bovis**, **Babesia microti**, **Babesia gibsoni**

Morfologie

- prstencovitý až kapkovitý tvar, 1 - 5 µm
- v nezvětšeném erytrocytu může být jedno, dvě nebo čtyři stádia
- na rozdíl od malarických plasmodií netvoří hemozoin

Symptomatika a patogeneze

- babesie se dostávají do krve člověka při sání klíštěte. V krvi napadají erytrocyty, dělí se v nich, prasknutím se uvolní babesie do krve a mohou být opět nasána klíšťaty, u nichž dochází k sexuálnímu vývoji babesii

Babesia divergens, Babesia bovis

- velmi vzácné onemocnění s rychlým průběhem, často smrtelné
- projevuje se **horečkou** až 40°C, **anémií**, **žloutenkou** a **hemoglobinurií**
- rizikovým faktorem je splenektomie (u pacientů bez sleziny dochází k úmrtí selháním ledvin), malignity a AIDS

Babesia microti

- subklinické až fulminantní horečnaté onemocnění s těžkým až smrtelným průběhem
- u normálních osob může infekce proběhnout asymptomaticky

Léčba

- účinné jsou **kombinace chinin + klindamycin** nebo **pentamidin + co-trimoxazol**
- u HIV pozitivních se podává kombinace klindamycin + doxycyklin + azitromycin

Epidemiologie

- Babesia divergens a Babesia bovis se vyskytují v Evropě, Babesia microti na východě USA
- člověk se nakazí **přisátím infikovaného klíštěte** nebo vetřením rozdrceného klíštěte do oděrky/spojivky

Diagnostika

- **přímý mikroskopický průkaz** parazitů v periferní krvi (barvení Giemsa-Romanowski)
- infikované erytrocyty nejsou zvětšené, neobsahují pigment, nemají tečkování, obsahují 1 - 4 stádia
- **pokus na zvířeti**

18. AMÉBOIDNÍ PRVOCI

- **prvoci** pohybující se pomocí panožek
- v lidském zažívacím traktu žije 8 druhů měňavek, pouze **Entamoeba histolytica** (měňavka úplavičná) je **významným patogenem**, ostatní jsou běžně nepatogenní
- pro diagnostiku se používá hlavně **mikroskopie**, důležitá je velikost a počet jader parazita

ENTAMOEBE HISTOLYTICA (měňavka úplavičná)

- rozšířená především v tropech, subtropích a oblastech s nízkým hygienickým standardem
- původce **střevních i mimostřevních onemocnění**, často závažných, neléčené končí smrtí
- člověk se nakazí pozřením cyst od jiného člověka, neexistuje zvířecí rezervoár

Morfologie

- vyskytuje se ve 2 formách
 - **forma minuta**: menší (10 - 20 µm), neinvazivní, tvoří cysty
 - **forma magna**: větší (20 - 40 µm), invazivní, netvoří cysty, v její plazmě můžeme najít fagocytované erythrocyty

Symptomatika a patogeneze

- **forma minuta** žije v lumen tenkého střeva - člověk se nakazí **cystami z kontaminované vody** nebo **potravin**. V distální části tenkého střeva se z cyst uvolní **čtyřjaderné améby** → rozdělují se v **jednojaderné amébky** → v colon ascendens a colon transversum se živí bakteriemi a množí se bin. dělením → v colon descendens encystují (vytvoří jednojaderné **cysty**), později se (vlivem dosud neznámých faktorů) forma minuta změní v **invazivní formu magna**
- **forma magna** napadá střevní sliznici → améby pronikají hlenem, likvidují enterocyty, pronikají do submukózy, proteolytickými enzymy ničí hlavní proteiny extracelulární matrix, množí se a postupně tvoří **hluboké ulcerace** tvaru lahve (ústí úzkým hrdlem na povrch sliznice)
- osídlení tlustého střeva může být **asymptomatické** (nosiči cyst formy minuta) nebo **klinicky manifestní** (forma magna)
- **inkubační doba** je **týden až několik měsíců**
- podle místa postižení rozlišujeme střevní a extraintestinální onemocnění

Střevní onemocnění

- probíhá jako **akutní kolitida**
- příznaky dysenterie; **průjem, bolesti vpravo** v oblasti sigmoidea, **stolice s obsahem natrávené krve**; pacienti nemívají teplotu

Extraintestinální onemocnění

- mimo střevo se šíří hematogenním rozsevem
- nejčastěji portální žilou do jater → napadají jaterní parenchym, rychle se množí a vyvolávají tvorbu velkých abscesů - **jaterní amébový absces** (postihuje častěji muže, u dětí se nevyskytuje, většinou je postižen pravý lalok jater, levý lalok je výjimkou) - charakteristické **vysoké horečky** a **bolest pod pravým žeberním obloukem**
- amébové abscesy v jiných orgánech (CNS, plíce, kůže) jsou vzácností

Léčba

- neléčená améboza může být smrtelná
- k léčbě se používá **metronidazol, ornidazol, tinidazol**

- pokud jsou prvoci ve střevním lumen, kombinují se **imidazoly s cloroxinem** (Endiaron)
- jaterní abscesy se musí řešit i chirurgicky

Epidemiologie

- zdrojem nákazy je pouze člověk
- při cestách do tropů a subtropů je třeba dbát na potravní hygienu

Diagnostika

- **přímý mikroskopický průkaz** trofozoitů v nativním preparátu (z čerstvé stolice) a po obarvení trichromem
- **průkaz cyst** koncentrační metodou (dle Fausta) nebo barvicí metodou (trichromem)
- u mimostřevních infekcí se detekují **protilátky** metodou **ELISA**

POTENCIÁLNĚ PATOGENNÍ AMÉBY TRÁVICÍHO TRAKTU ČLOVĚKA

- většinou nepůsobí klinické obtíže
- např. **Entamoeba hartmanni** (tlusté střevo člověka), **Entamoeba coli** (střevo člověka), **Endolimax nana** (střevo člověka), **Endolimax gingivalis** (ústa, žaludeční šťáva a sputum člověka)

VOLNĚ ŽIJÍCÍ MĚŇAVKY

- vyskytují se běžně **ve vlhké půdě, v bahně, ve vodě** (stojící i tekuté)
- onemocnění nejsou časté, ale postihují CNS a jsou závažné

Naegleria fowleri

- vyskytuje se pouze **v teplé vodě**, postižení bývají nejvíce děti a mladiství (*potápění v teplých znečištěných nádržích*)
- zdrojem nákazy jsou volně žijící améby (trofozoiti i cysty)
- pronikají **ze sliznice nosu** podél čichového nervu do mozku, rychle se množí a masivně se šíří podél krevních kapilár
- původce **primární amébové meningoencefalitidy** - těžké onemocnění CNS, hnisavá meningoencefalitida s rychlým nástupem z plného zdraví; mezi příznaky patří **oboustranná bolest hlavy, horečka, zvracení a meningeální příznaky** → po 3 - 6 dnech selhání CNS, kóma, smrt (ve tkáni jsou hemoragické nekrózy)
- pohyb pomocí lalokovitých panožek, můžou se měnit na dvoubičíkaté volně plavoucí, tvoří cysty
- lékem volby je **amfotericin B**, ale onemocnění je v naprosté většině případů **smrtelné**
- prevence je komplikovaná značnou odolností k chloru
- **diagnostika** - přímý mikroskopický nález v nativním preparátu z čerstvě odebraného likvoru + kulturační průkaz (7 dní) na nevýživném agaru s tepelně usmrcenými bakteriemi (E.coli)

Acanthamoeba spp.

- vyskytují se **v půdě a vodě**
- původce **granulomatozní amébové encefalitidy** (ložiskové postižení mozku) a **keratitidy** (zánět rohovky)
- pohyb pomocí tenkých rozvětvených panožek, tvoří cysty
- cysty jsou extrémně odolné, není proti nim známá účinná prevence

Granulomatozní amébová encefalitida

- CNS je infikována sekundárně (pravděpodobně z dýchacího traktu nebo ulcerací na kůži/sliznici)

- subakutní nebo chronická forma
- jde o **místní, málo se šířící zánět mozku** s plíživým nástupem a nejasnými symptomy (bolesti hlavy, teplota, někteří pacienti popisují dvoudenní bolest v krku před propuknutím symptomů)
- v mozku vznikají **fokální granulomatozní léze** obsahující trofozoity, cysty a neutrofil
- častěji postihuje HIV-pozitivní, starší osoby, alkoholiky, těhotné ženy, nemocné s postižením ledvin/jater/TBC, pacienty léčené chemoterapeutiky nebo steroidy
- neexistuje účinná terapie, většinou **končí smrtí**

Keratitida

- pomalu nastupující, dlouhodobá, se **silnou bolestivostí**
- vyvíjí se **infiltrát** stromatu rohovky
- časté jsou případy v souvislosti s používáním a špatnou dezinfekcí kontaktních čoček
- pro léčbu se používají specializované oční kapky nebo masti obsahující dibrompropamid
- **diagnostika** - mikroskopický průkaz améb a cyst v likvoru nebo mozkové biopsii (barvení Giemsou nebo trichromem), při keratitidě hlavně kultura průkaz v seškrabu rohovky a v roztoku kontaktních čoček (nebo přímo čoček)

Balamuthia mandrillaris

- celosvětově rozšířený, dosud nebyl zachycen ve volné přírodě a není znám způsob přenosu
- pohyb pomocí stromovitě rozvětvených panožek, tvoří cysty
- postižení bývají imunokompetentní děti i imunosuprimovaní dospělí
- původce **granulomatozní amébové encefalitidy** – infekce CNS, vždy smrtelná, vyskytuje se **velmi zřídka**, nejvíce pravděpodobný je hematogenní rozsev z primární kožní léze
- **není známá účinná terapie** ani prevence
- **diagnostika** - mikroskopický průkaz améb a cyst na řezu z mozkové biopsie (barvení Giemsou nebo trichromem), kultura je neúčinná, pro rozlišení druhu průkaz specifických protilátek imunofluorescencí

PLASMODIA

- patří mezi protozoa (prvoky)
- zástupce infikující člověka - **Plasmodium falciparum** (zimnička tropická), **Plasmodium malariae** (zimnička čtvrtodenní), **Plasmodium vivax** (zimnička třetidenní), **Plasmodium ovale**

Morfologie

- různé formy - **sporozoiti**, **trofozoiti** (prstýnkovité, uvnitř erytrocytů), **schizonti** obsahující **merozoity**, **gametocyty**, **gamety**, **zygota**, **oocysta** (se sporozoity)
- velikost a tvar závisí na formě, ve které se právě nachází

Symptomatika a patogeneze

- způsobují různé druhy malárií - **malária tercina/třídenní malária** (Plasmodium vivax, Plasmodium ovale), **malária kvartána/čtyřdenní malária** (Plasmodium malariae) a **tropická malária** (Plasmodium falciparum)
- nejčastější infekce jsou Plasmodium vivax (80%), dále Plasmodium falciparum (15%) a Plasmodium ovale, malariae (5%)
- malária probíhá jako **malarické záchvaty**, které se v pravidelných intervalech opakují - začínají **zimnicí** (10 - 15 min), následuje **vysoká horečka** (2 - 6 hod) a nakonec **profusní pocení** - mezi intervaly se pacient cítí naprosto zdravý (*intervaly mezi záchvaty - u třídenní malária 48 hodin, u čtyřdenní 72 hodin, u tropické 36 - 48 hodin*)
- průběh záchvatů se postupně mírní
- typickým jevem je **anémie** a **hepatosplenomegalie**
- závažné je **onemocnění tropickou malárií** - infikované erytrocyty nasedají na stěny krevních kapilár a některé orgány (mozek, ledviny) jsou proto špatně zásobeny krví → může dojít k řadě komplikací jako **mozková malária** (komatózní stav, poruchy vědomí, křeče), **edém plic**, **hypoglykémie**, **tubulární nekróza ledvin**
- **u dětí** infikovaných Plasmodium malariae dochází k **poškození ledvin** ukládáním komplexů antigen-protilátka – značná část poškození způsobena spíše reakcí hostitele
- v endemických oblastech je malária nebezpečná hlavně pro těhotné ženy a děti, dospělí jsou neustále reinfikováni a jsou částečně imunní (onemocnění u nich nebývá vážné)
- získaná částečná imunita může s opuštěním malarické oblasti vymizet

Životní cyklus

- **pohlavního rozmnožování** jsou schopni jen v těle **komárů rodu Anopheles** (definitivní hostitel) a za určité teploty

1. extraerytrocytární cyklus

- komár ve slinách obsahuje **sporozoity** a při sání krve infikuje člověka → za několik hodin se sporozoiti dostávají do jater, napadají jaterní buňky a vznikají **schizonti** obsahující **merozoity** → naplněné jaterní buňky praskají a merozoity se dostanou do krve

2. erytrocytární cyklus

- **merozoity** v krvi napadají erytrocyty a vyvíjejí se v **trofozoity** (prstýnkovité formy) → dělením vznikají nové **schizonti** obsahující další **merozoity** → po přeplnění erytrocyt praská, merozoiti se uvolňují do krve a jsou buď zničeni imunitním systémem nebo napadají další erytrocyty
- v době napadení erytrocytů se klinicky projevuje **malarický záchvat**, po zlikvidování většiny plasmodií v krvi imunitním systémem nastává **pocit plného zdraví** → po vyplaveních dalších merozoitů další záchvat
- zdrojem živin pro plasmodia je hemoglobin, který je přetvářen na **malarický pigment** (fagocytován monocyty, toxickým železem inhibuje jejich funkci, působí imunosupresi)

3. přenos z člověka na komára

- po několika erytrocytárních cyklech dochází **v krvi člověka** ke vzniku **mikrogametocytů** a **makrogametocytů** (sexuální stádia parazita) → gametocyty mohou být nasáty samičkou komára Anopheles → **ve střevě komára** se vyvíjí v **makrogamety** a **mikrogamety** → splynutím vzniká **zygota** a později **oocysta** plná sporozoitů → po prasknutí oocysty putují **sporozoiti** do slinných žláz komára a odtud mohou nakazit dalšího hostitele

Léčba

- **život ohrožující** onemocnění
- pro nasazení léčby je důležité určení parazitemie a druhu plasmodia (neexistuje lék účinný proti všem stádiím)
- základním lékem je **chlorochin**, dnes je rozšířená celosvětová rezistence (řešením je kombinace antimalarik) - např. **chinin + ATB** (doxycyklin, clarithromycin), **pyrimethamin + sulfadoxin**, ...

Epidemiologie a prevence

- zdrojem nákazy je člověk
- nejběžněji přenos komárem, ale i krevní transfuzí, kongenitálně z matky na dítě, sdílením jehel u narkomanů
- turisté by se měli v endemických oblastech chránit insekticidními přípravky, moskytiéry a chemoprophylaxí
- ročně se nakazí zhruba 200 milionů lidí, asi 3 miliony skončí smrtí (hlavně děti)
- mezi hlavní problémy patří nedostupnost antimalarik v chudých endemických oblastech, nárůst rezistence Plasmodium falciparum (na chlorochin i jiná antimalarika) a rezistence přenašečů vůči insekticidům

Diagnostika

- **přímý mikroskopický průkaz** plasmodií v krvi (tlustá kapka, krevní roztěr barvený podle Giemsy-Romanovského)
- dále **fluorescenční mikroskopie**, metoda **PCR**, **imunochromatografické testy** (nemusí provádět odborník)

TRYPANOSOMY

- prvoci způsobující závažná, často smrtelná onemocnění v Africe, Jižní a Střední Americe
- podle geografického rozšíření je dělíme na **trypanosomy africké** a **trypanosomy americké**
- množí se pouze nepohlavním binárním dělením

1. Trypanosomy africké

- zástupci: **Trypanosoma brucei gambiense** (spavičná), **Trypanosoma brucei rhodesiense** (rhodézská)
- africké trypanosomy jsou původcem **spavé nemoci**, přenašečem je **moucha tse-tse**

Morfologie

- štíhlí **bičíkovci**, s jedním bičíkem, podél těla tvoří undulující membránu a na předním konci volně vybíhá
- existují i krátké robustní formy bez bičíku
- **extracelulární parazité**, množí se v krvi

Symptomatika a patogeneze

- **tlusté formy** trypanosom jsou nasáty mouchou tse-tse při sání krve z infikovaného člověka nebo velkých kopytníků → ve střední části střeva mouchy se z tlustých forem stanou **dlouhé štíhlé pohyblivé formy**, které se množí a zhruba za 2 týdny migrují zažívacím traktem zpět do slinných žláz → ve slinné žláze pokračuje množení a vyvíjí se **infekční formy**
- infekční formy se dostanou z bodavého ústrojí mouchy do kůže člověka, v místě vpichu se množí a během několika dní zde vzniká **trypanosomový šankr** (lokální kožní zánět, spontánně se vyhojí za 1 - 2 týdny)
- z kůže parazit proniká do lymfatických cév a lymfatických uzlin, prvním příznakem je **zduření krčních uzlin**, poté **horečky, bolesti hlavy, bolesti kloubů** apod. → přes ductus thoracicus se šíří do krve
- v **první fázi onemocnění** se parazit množí pouze v krvi, nevnikají do buněk, parazitémie je nízká a onemocnění bez specifických příznaků
- ve **druhé fázi onemocnění** parazit proniká přes plexus choroideus do CNS, mezi příznaky patří **poruchy spánku, meningoencefalitida, psychologické změny, letargie, kachexie, kóma** → postupné vyčerpání organismu
- namnožení paraziti jsou likvidovány imunitním systémem, ale změnami v antigenní struktuře vznikají nové populace
- **neléčené** onemocnění je **smrtelné**

Léčba

- závisí na fázi nákazy
- před průnikem do CNS - **suramin, pentamidinové preparáty**
- po průniku do CNS - **melarsoprol, eflornithin**

Epidemiologie a prevence

- člověk je nakažen mouchou tse-tse, nejlepší prevencí je zamezit kontaktu s tímto přenašečem
- pro *Trypanosoma brucei gambiense* je typickým hostitelem člověk, pro *Trypanosoma brucei rhodesiense* kopytník

Diagnostika

- **přímý mikroskopický průkaz** trypanosom z krve, likvoru nebo punktátu z uzlin (musí se zpracovat čerstvé) - roztěry barvené podle Giemsy-Romanovského (v krvi nalezneme štíhlé a přechodné proliferativní formy)
- dále **izolace na zvířeti, průkaz protilátek** metodou ELISA (pouze pomocná metoda)

2. Trypanosomy americké

- zástupce: **Trypanosoma cruzi** (trypanosoma americká)
- původcem tzv. **Chagasovy nemoci**, přenašečem je **ploštice**
- kromě ploštic může dojít i k přenosu transplacentárně z matky na dítě, krevní transfuzí nebo transplantací orgánů

Morfologie

- **extracelulární stádium** - v krvi, protáhlé, stočené do tvaru C,U nebo S; na předním konci bičík s undulující membránou, nemnoží se
- **intracelulární stádium** - drobné, oválné, bez bičíku, množí se podvojným dělením
- tvoří cysty

Symptomatika a patogenese

- ploštice nasaje trypanosomy z krve infikovaného živočicha → v trávicím traktu se vyvíjí, množí a vzniká infekční stádium, které z těla odchází s fekáliemi → infikované ploštice při sání krve defekují, do hostitele se dostávají aktivně, přispívá škrábání
- **Chagasova nemoc** probíhá jako **akutní** (těžký průběh, u dětí do 5 let) nebo **subakutní/chronická** (lehčí průběh, u starších a nemocných s opakovanou nákazou) - u 60% osob probíhá asymptomaticky

Akutní infekce

- bičíkaté trypanosomy nejprve **napadají tukové a svalové buňky** blízko vpichu, **ztrácí bičík** a množí se → v místě průniku vzniká **lokální zánětlivá reakce** (projev se cca za 10 dnů) různé intenzity (nejvýrazněji se projevuje na obličeji, u některých se nemusí projevit vůbec) → pokud jsou buňky parazity přeplněné, dojde k jejich prasknutí a **uvolnění do krve** → v krvi se opět vyvíjí v bičíkaté formy, dostávají se do různých orgánů, napadají buňky a v buňkách bičík ztrácí
- symptomy za 2 - 3 týdny, obvykle **vysoké horečky, zvětšení jater, bolesti svalů, vyrážka, zvětšení lymfatických uzlin, podkožní otoky obličeje a končetin, akutní myokarditida** + po napadení CNS **meningoencefalitida** a špatná prognóza

Chronická infekce

- může se projevit až po letech
- nejčastěji **srdeční poruchy** (dilatace srdce), méně často **poruchy GIT** jako **megajícen** (poruchy kontraktility, obtížné polykání, zvracení) nebo **megakolon** (zácpa, neschopnost defekace; *ojediněle perforace střeva, septikémie, smrt*)
- postižení CNS je výjimečné

Léčba

- používá se **nifurtimox** (ne pro těhotné) nebo **benzonidazol**
- v akutní fázi je léčba málo účinná

Epidemiologie a prevence

- výskyt v Jižní a Střední Americe
- přírodním rezervoárem je řada savců (vačice, pásovci, lenochodi)

Diagnostika

- **přímý mikroskopický průkaz** z periferní krve (nativní preparát, pátrá se po pohyblivých trypanosomách)
- dále **kultivace, inokulace na myších**, detekce DNA metodou **PCR**
- v chronické fázi (v *periferní krvi jen výjimečně*) spíše **průkaz specifických protilátek** v séru metodou **ELISA**

LEISHMANIE

- bičíkatí **intracelulární parazité** savců včetně člověka
- mohou vyvolat asymptomatické infekce, **kožní leishmaniózy** nebo těžké **viscerální leishmaniózy** (kala-azar)
- vyskytují se v tropickém, subtropickém a částečně mírném pásu (ne v Austrálii)
- množí se v **retikuloendoteliálních buňkách** savců + trávicím traktu hmyzích přenašečů
- přenašečem je **dvoukřídlý krevsající hmyz** (koutule, flebotom), k nákaze dochází jednak **ze slin** při sání krve, jednak ještě před ním, kdy hmyz vypouští infekční stádia leishmanií do kůže během snahy o hledání kapilár
- u HIV-pozitivních *špatná prognóza, časté relapsy*

Morfologie

- **extracelulární stádia** - množí a vyvíjejí se ve střevě přenašeče, 1 bičík na přední straně
- **intracelulární stádia** - množí a vyvíjí se uvnitř buněk savců, nemají volný bičík, jsou menší

Léčba

- pro všechny infekce jsou lékem volby **sloučeniny pentamidinů**, ve vážnějších případech **amfotericin B**
- u kožních forem je možná léčba lokálními injekcemi

Epidemiologie a prevence

- často jde o zavlečené infekce z ciziny
- nejlepší prevencí je zamezení styku s přenašečem a redukce rezervoárových zvířat
- v některých endemických oblastech vakcinace (často neefektivní)

Diagnostika

- kožní infekce - **přímý mikroskopický průkaz** z punktátu z okraje léze, pro rozlišení jednotlivých druhů **PCR**
- viscerální infekce - **přímý mikroskopický průkaz** z punktátů kostní dřeně (barveny podle Giemsy-Romanovského), **nepřímý průkaz specifických protilátek** v séru

1. Kožní leishmaniózy

- parazité kolonizují pouze struktury kůže, jsou zlikvidovány zánětlivou reakcí v kůži, nešíří se dál do těla hostitele
- může probíhat jako **suchá forma**, **vlhká forma** nebo **specifické formy** podobné lepre nebo syfilis

1.1 Kožní leishmaniózy starého světa - Leishmania major, Leishmania tropica, Leishmania aethiopica

- většinou **lehké lokalizované ulcerósní léze kůže nebo sliznic - leishmaniom**, nepřechází do vnitřních orgánů, **spontánně se hojí** jizvou
- Leishmania major - **vlhký vřed**, nejčastěji na DKK, v okolí vředu výrazný infiltrát + často menší puchýřky
- Leishmania tropica - **suchý vřed**, obvykle jeden vřed na obličeji, na povrchu suché bělavé šupinky
- Leishmania aethiopica - **suchý vřed a kožně slizniční onemocnění**, časté edematózní léze na obličeji (nos, ret, tváře)

1.2 Kožní leishmaniózy nového světa - Leishmania mexicana, Leishmania braziliensis

- **vážnější**, často **mukokutánní nebo difúzní kožní léze** (nejčastěji na uších a v obličeji), projevy podobné lepre
- rezervoárem jsou lesní hlodavci
- většinou dobrá prognóza, horší při postižení sliznic

- metastázy do sliznic **postihují dýchací cesty**
- *Leishmania mexicana* - často postihuje ušní boltce, nedochází k napadení oronasofaryngeálních sliznic
- *Leishmania braziliensis* – onemocnění *espundia*, nejtěžší kožní leishmanióza, v pozdě léčených případech končí smrtí, četné kožní léze, často rozsáhlé a znetvořující, může docházet k metastázám do sliznic s maligním průběhem, špatná prognóza

2. Viscerální leishmaniózy

- prvok penetruje z kožní léze do organismu a **napadá retikuloendotelové buňky**
- většinou **celkové horečnaté onemocnění** s anémií, leukopenií a hepatosplenomegálií (kala-azar)

2.1 Viscerální leishmaniózy starého světa - *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*

- *Leishmania donovani* – při sání krve se dostávají paraziti do těla hostitele; místo vpichu je zaplněno fagocytujícími buňkami (dendritické buňky, makrofágy), které fagocytované leishmanie dopravují do sběrné lymfatické uzliny a následně do orgánů RES. Onemocnění mívá různé klinické příznaky od samovolně odeznívajícího onemocnění po **kala-azar** (*černý jed*, *horečka dům-dům*), na začátku nespecifické příznaky, poté **hepatosplenomegálie, zvětšení lymfatických uzlin, kůže typicky tmavne**, charakteristický je rozvoj **post-kala-azarové dermatitidy**
- *Leishmania infantum* - hlavně u dětí do 5 let, vyskytuje se podél Středozevního moře v Evropě i Africe

2.2 Viscerální leishmaniózy nového světa - *Leishmania chagasi*

- výskyt ve Střední a Jižní Americe, zdrojem nákazy jsou psi a kočky
- geneticky identická s *Leishmania infantum* (pravděpodobně zavlečena)

21. MOTOLICE (TREMATODA)

- patří mezi **helminty** (parazitičtí červi), do skupiny **ploštěnci** (motolice + tasemnice)
- nebezpeční **endoparazité**, cizopasí téměř u všech druhů **obratlovců** včetně člověka
- dospělci žijí hlavně v různých částech **trávicí trubice** (*některé druhy i v plicích, ledvinách, játrech, žlučníku, ...*)
- u člověka způsobují onemocnění zvané **trematodózy**
- *lékem volby je u většiny praziquantel*

Morfologie

- bilaterálně souměrní prvoústí živočichové
- většinou dorzoventrálně zploštělé tělo, oválné, listovité nebo kopinaté
- velikost se pohybuje od desetin milimetrů až po několik centimetrů
- k přichycení většinou slouží **dvě přísavky** - **ústní** na předním konci těla a **břišní** na břišní straně
- GIT začíná ústním otvorem, na dně ústní přísavky, následuje předhltan, svalnatý hltan, jícen a dvě slepě končící střevní větve
- tělo může být pokryté **glykokalyxem**, který má ochrannou funkci

Vývojový cyklus

- **hermafrodité**, vývojové cykly jsou složité (několik larválních stádií)
- první stádium larvy **miracidium** je obrvené, ve vodném prostředí opouští vaječný obal a vyhledává prvního meziphostitele (nejčastěji plž) → v těle hostitele se z miracidia vyvíjí první generace, **sporocysty** → v zárodečných buňkách sporocyst se vyvíjí buď další generace **redie**, nebo dceřiné sporocysty, které zůstávají v meziphostiteli a vyvíjí se z nich **cerkárie** → cercárie opouštějí plže, aktivně plavou ve vodě a vyvíjí se v **dospělé motolici** (k vývoji dochází 3 způsoby: ve vnějším prostředí, v druhém meziphostiteli (definitivní hostitel se nakazí jeho pozřením) nebo v definitivním hostiteli)

Zástupci

- **schistosomy** (čeled' Schistosomidae) - krevnička močová, krevnička střevní, krevnička jaterní
- **motolice plicní a jaterní** - motolice žlučová, motolice thajská, motolice psí, motolice jaterní, motolice plicní
- **motolice střevní** - motolice střevní, motolice egyptská, motolice malá

1. SCHISTOSOMY

- vyvolávají onemocnění **schistosomóza**
- medicínsky nejvýznamnější motolice
- drobní tenci červi, žijí **ve sladkých vodách tropů a subtropů**
- na rozdíl od ostatních motolic mají oddělené pohlaví
- **cizopasí v cévní soustavě** ptáků a savců; povrch těla mají hustě pokryt drobnými výrůstky, kterými se přichycují stěn žil

Vývojový cyklus

- samičky kladou vajíčka v kapilárách močového měchýře, tlustého střeva a jater (ty se přichycují typickým hrotem, jímž protrhávají stěnu kapilár a dostávají se tak do moče nebo stolice) → močí a stolicí se uvolňují do prostředí → ve vodě z vajíček vznikají obrvené larvy **miracidie**, které aktivně pronikají pokožkou plže a mění se na sporocysty → ze sporocyst cercárie → cercárie se uvolňují do vody a aktivně vyhledávají kůži obratlovců → zavrtávají se do kůže, ztrácejí ocásek a pronikají do krve → krevním oběhem do plic a později do portální žíly, kde dospívají a množí se

Symptomatika a patogeneze

- průběh závisí na intenzitě napadení, může probíhat i asymptomaticky (*obecně u všech motolic*)

- okolo místa průniku cercárií do kůže - ohraničená **dermatitida**; po několika týdnech se rozvíjí **akutní schistosomóza** (vlastní příčina potíží jsou nakladená vajíčka) - mezi projevy obecně patří **horečka, kašel, bolesti břicha, průjem, hepatosplenomegalie, eozinofilie**. Po několika měsících přechází do chronické formy.
- **urogenitální schistosomóza**
 - hematurie, cystitida, později proteinurie. Vajíčka v stěně močového měchýře vyvolávají zánětlivou reakci, tvorbu granulomů, následně k fibróze a kalcifikaci. Důsledek – selhání ledvin
- **střevní schistosomóza**
 - hlenohnisavé krvavé průjmy, enteritida
 - ukládání vajíček – tvorba granulační tkáně, tvorba polypů
- **jaterní schistosomóza**
 - hepatosplenomegalie, cirhóza, anémie, ascites

Diagnostika

- přímý mikroskopický průkaz vajíček – močový sediment, stolice, rektální biopsie
- sérologicky ELISA, nepřímá hemaglutinace, imunofluorescence, Western blot

2. MOTOLICE PLICNÍ A JATERNÍ

Motolice žlučová - klonorchióza

- prvním meziphostitelem je plž (požře vajíčka, v jeho GIT probíhá larvální vývoj až po cercárie), druhým sladkovodní ryba (např. kapr – cercárie se aktivně provrtají jeho kůží a ve svalovině se mění na metacercárie). Člověk se nakazí pozřením infikované ryby. V tenkém střevě se cercárie uvolňují a migrují do žlučovodů, kde dospívají
- dospělé motolice cizopasí **ve žlučovodech**, živí se krví z jaterních kapilár
- samička klade ve žlučovodech vajíčka, se žlučí se dostávají do střeva a jsou vylučovány stolicí
- lehké náklady probíhají asymptomaticky, u těžších **bolesti břicha, hepatomegalie, horečka, průjem**
- **ucpávají žlučovody**, znesnadňují odtok žluči a podmiňují tvorbu kamenů (případně i ikterus)
- u dlouhotrvajících infekcí se může rozvinout pankreatitida a cholecystitida
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček ve stolici; detekce protilátek ELISA

Motolice thajská, motolice psí - opistorchióza

- vývojový cyklus, meziphostitelé, definitivní hostitelé i průběh infekce jsou podobné jako u motolice žlučové
 - první meziphostitel je sladkovodní plž; metacercárie se encystují ve svalovině sladkovodních ryb; jsou-li pozřeny člověkem/savcem, v jeho tenkém střevě se metacercárie uvolňují a larvy pak migrují do jaterní tkáně
- dospělá motolice cizopasí **ve žlučovodech, žlučníku** a někdy i **pankreatických vývodech**
- samička klade vajíčka, se žlučí se dostávají do střeva a jsou vylučována stolicí;
- u akutní infekce **bolesti břicha, hepatomegalie**, někdy ikterus
- u chronické infekce postižení žlučových cest, případně pankreatitida nebo jaterní cirhóza
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček ve stolici, sérologické metody detekce antigenu ve stolici; anamnestické údaje (konzumace syrových ryb)

Motolice jaterní - fasciolóza

- meziphostitelem je sladkovodní plž, další vývojové stádium přetrvává na vodních rostlinách nebo jiných ponořených předmětech (býložravci se nakazí při pastvě blízko vody). V tenkém střevě se pozřené larvy uvolňují, prolézají střevní stěnou do dutiny břišní, jaterního parenchymu a odtud do žlučovodů
- dospělá motolice cizopasí **ve žlučovodech** většinou býložravců, ale i člověka (člověk se nakazí pozřením ovoce popadaném na vlhkých místech; infikovaný salát)
- migrace larev ze střeva do jater probíhá asymptomaticky; po usazení ve žlučovodech mohou dráždit mechanicky i produkty svého metabolismu a ucpávat žlučovody
- mezi projevy infekce patří **chronické žlučnickové obtíže, hubnutí, hepatomegalie**, někdy jaterní abscesy nebo cirhóza
- diagnostika – přímý mikroskopický průkaz vajíček ve stolici/duod. šťávě. Sérologické metody ELISA, Western blot, KFR

Motolice plicní - paragonimóza

- z vajíček ze stolice/sputa se ve vodě líhne larva *miracidium*. Prvním mezihostitelem je sladkovodní plž, vyvíjí se v něm v cercárii; cercárie následně aktivně vyhledávají druhého mezihostitele (sladkovodní krab nebo rak), v nich se mění v metacercárie a v jejich svalovině se encystují.
- definitivní hostitel se infikuje pozřením nedostatečně tepelně upravených korýšů
- ze střeva se stěnou provrtají do dutiny břišní → většina proniká **do plic**, kde se vyvíjí v dospělce
- vajíčka se uvolňují do bronchiálního sekretu (sputum) a stolice
- **akutní fáze** (migrace přes střevní stěnu do dutiny břišní/do plic) může probíhat **asymptomaticky**
- **chronická fáze**, nastupuje po 3 měsících, kdy motolice v plicích tvoří **opouzdřené zánětlivé ložiska** charakteru cyst - projevem je **suchý kašel, vykašlávání charakteristického sputa** (narezavělá barva, rybí zápach), **hemoptoe** + může dojít k sekundárním bakteriálním infekcím (bronchitidy, bronchopneumonie)
- **cysty** později **kalcifikují**, často **praskají** a jejich obsah (vajíčka, nekrotická tkáň, krev, apod.) se dostává do dýchacího traktu → vajíčka mohou být zaneseny do dalších orgánů (játra, střevní stěna, svaly, mozek – imituje encefalitidu)
- diagnostika – mikroskopický nálezn vajíček ve stolici nebo sputu; klinické příznaky a anamnéza; sérologie – KFR, ELISA

3. MOTOLICE STŘEVNÍ

Motolice střevní - fasciolopsiáza

- **největší** motolice cizopasíci v **zažívacím traktu** člověka (*jeden z největších parazitů vůbec*, 2-7 x 1-2 mm)
- mezihostitelem je sladkovodní plž, pozdní stádia se nachází na vodních rostlinách
- hostitel se infikuje pozřením rostlin, **v horní části tenkého střeva** se přichycují přísavkami a dospívají
- živí se střevními šťávami (ne krví), vajíčka odchází z těla stolicí
- lehké infekce probíhají asymptomaticky
- mechanické poškození střevní stěny přísavkami - způsobuje **průjemové onemocnění** s celkovou **nevolností, zvracením** a případně **krváčením** z poškozené sliznice, **stolice obsahuje velké množství ne strávené potravy** (malabsorpce)
- sekundární zánět může způsobit zjizvení a stenózu střeva; motolice mohou způsobit i neprůchodnost střeva a ikterus, toxické produkty způsobují **edém** a **ascites**
- pacient je anemický a postupně chábá, **těžké infekce** končí i **smrtelně**
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček v stolici

Motolice egyptská - heterofyóza

- jedna z **nejmenších** motolic
- mezihostitelem je sladkovodní plž, druhým mezihostitelem jsou ryby (encystují pod šupinami nebo ve svalovině)
- člověk se nakazí požitím nedostatečně tepelně upravených ryb
- dospělý červ je přichycen ke sliznici **tenkého střeva**, vajíčka odchází z těla stolicí
- lehké infekce působí jen malé poškození sliznice střeva a mírnou zánětlivou reakci
- při těžkých infekcích **bolesti břicha, hlenovité průjmy** a **záněty střevní sliznice**
- zavrtají se hluboko do stěny střeva → některá vajíčka mohou být krví zanesena do dalších orgánů (srdce, mozek)

Motolice malá - metagonimóza

- životní cyklus, klinická charakteristika, přenos, léčba, a diagnostika podobné jako u motolice egyptské

22. TASEMNICE (CESTODA)

- patří mezi **helminty** (parazitičtí červi), do skupiny **ploštěnci** (motolice + tasemnice)
- dospělé tasemnice cizopasí nejčastěji **ve střevě** obratlovců, způsobují onemocnění **cestodózy**
- chybí jim trávicí soustava, potravu přijímají osmoticky celým povrchem těla
- *lékem volby je u většiny praziquantel*

Morfologie

- dorzoventrálně zploštělé tělo, můžeme rozlišit **hlavičku** (scolex) a **vlastní tělo** (strobila)
- na hlavičce jsou **přísavky** (většinou 4) nebo **podélné štěrbiny** schopné sevřít střevní sliznici + někdy *rostellum* – věnec paprscitě rozmístěných háčků na vrcholu scolexu
- ze zadního konce těla se **odškrcojí články** - *proglotidy* (každý obsahuje samčí i samičí pohlavní orgány), nejstarší články jsou naplněny zralými vajíčky a odchází z těla stolicí
- **délka** tasemnice je **od 1 mm po několik desítek metrů** (*nejdelší živočich na světě - tasemnice velryb, až 40 metrů ☺*)

Životní cyklus

- zahrnuje jednoho nebo dva meziphostitele + definitivního hostitele (*člověk může být meziphostitel i konečný hostitel*)
- probíhá přes 2 nebo 3 larvální stádia
- ve vajíčku se vyvíjí **larva**, líhne se ve vodním prostředí nebo až v trávicím traktu meziphostitele a v různých orgánech hostitele se mění na další stádium, **cystu (boubel)**

Rozdělení

- podle převažující lokalizace se dělí na **cestodózy střevní** (dospělé tasemnice žijí ve střevě) a **cestodózy tkáňové** (způsobené larválními stádii v nejrůznějších tkáních)

PŮVODCE STŘEVNÍCH CESTODÓZ

- *Taenia saginata* (tasemnice bezbranná), *Taenia solium* (tasemnice dlouhočlenná), *Diphyllobothrium latum* (škulovec široký), *Hymenolepis nana* (tasemnice dětská), *Dipylidium caninum* (tasemnice psí)

Tasemnice bezbranná (*Taenia saginata*) – hovězí tenióza

- člověk se nakazí pozřením nedostatečně tepelně upraveného **hovězího masa**, které obsahuje encystovanou larvu – *cysticercus bovis* (boubel)
- v žaludku se *cysticercus* uvolňuje, larva se přichycuje přísavkami a štěrbinami v horní části tenkého střeva
- mezi příznaky patří příznaky z dráždění střeva - **bolesti břicha** (tupé, palčivé), **nechutenství, nauzea, zvracení, hubnutí, průjem** nebo **zácpa**; mohou migrovat do appendixu nebo žlučových cest
- dosahuje délky **3 - 10 metrů**, nákaza trvá 12 - 13 let
- zralé články s vajíčky jsou vylučovány stolicí, v půdě mohou vajíčka přežívat i několik měsíců, pokus jdou pozřena skotem, tak se provrtávají střevní stěnou a krví jsou zaneseny do svalů
- prevence – nehnojit pastviny, kde se pase dobytek lidskými výkaly; důkladné tepelné zpracování hovězího masa
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček v perianálních střezech a otiscích, ve stolici se vajíčka obvykle nenacházejí

Tasemnice dlouhočlenná (Taenia solium)

- méně časté infekce než tasemnicí bezbrannou
- člověk se nakazí pozřením nedostatečně tepelně upraveného **vepřového masa**, které obsahuje encystovanou larvu – cysticercus cellulosae
- cysticercus se v žaludku uvolňuje z masa, larva se přichycuje přísavkami a háčky ke sliznici tenkého střeva
- infekce probíhá **většinou asymptomaticky** nebo s **mírnými zažívacími potížemi** jako bolesti břicha, průjem nebo zácpa, hubnutí, alergické projevy + změny krevního obrazu (eozinofilie, při dlouhodobé infekci anemie)
- dosahuje délky **2 - 3 metrů**, v trávicím traktu může přežívat až 25 let
- zralé články s vajíčky jsou vylučovány stolicí + odchází z těla i mimo defekaci; pokud jsou pozřena prasatem, působením žaludečních šťáv se z něj uvolňuje larva *onkosféra*, provrtává se střevní stěnou a krví je zanesena do tkání
- prevence – dostatečně opracované maso, nepoužívat lidské výkaly jako hnojivo,
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček v perianálních stěrech, obvykle se nenacházejí ve stolici

Škulovec široký - difylobotrióza

- **největší** lidská tasemnice, vyskytuje se v oblasti velkých řek a jezer mírného a subarktického pásu
- ve vodě se z vajíčka líhne obrvená larva *koracidium*, je pozřena prvním mezihostitelem (korýš). V jeho těle se mění na druhé larvální stádium - *procerkoid*. Je-li korýš pozřen druhým mezihostitelem (sladkovodní ryba), prolézá procerkoid se střeva a dostává se do svaloviny, kde vytváří plerocerkoid. Můžou zasahovat i další pasivní mezihostitelé (většinou dravé ryby), u kterých tasemnice proniká do svalů, ale nijak se nevyvíjí
- člověk se nakazí pozřením nedostatečně tepelně upravených **sladkovodních ryb**, které obsahují encystovanou larvu - *plerocerkoid*
- larva se přichycuje štěrbinami ke sliznici tenkého střeva
- **často** může probíhat **asymptomaticky** nebo jen s minimálním postižením
- zpočátku **nevýrazné příznaky** (zažívací potíže, průjem, bolesti břicha, únava, hubnutí), po dlouhotrvající infekci dochází k **deficitu vitamínu B12** (*velké množství spotřebuje sám škulovec*) a k **perniciózní anemii**
- dospělá tasemnice dosahuje délky **až 12 metrů**, tělo tvoří více než 3 000 článků
- zralé články s vajíčky jsou vylučovány stolicí
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček; kontrola stolice – lze nalézt i články, které často zůstávají spojeny v řetěz

Tasemnice dětská - hymenolepióza

- infekce nejčastěji postihuje děti
- z vajíček se líhne larva, zavrtává se do sliznice tenkého střeva, vyvíjí se v cysticercoidy a po několika dnech se uvolní zpět do střeva, kde rychle dospívá → **vyvíjí se bez mezihostitele**, díky tomu se často vyskytuje **větší počet tasemnic**
- na sliznici střeva se přichycuje přísavkami, štěrbinami a háčky
- závažnost onemocnění závisí na intenzitě infekce
- lehké nákazy probíhají asymptomaticky, u horších nákaz **bolesti břicha a hlavy, nechutenství, svědění, podrážděnost, zánět střevní sliznice** + u malých dětí **anémie a kachexie**
- dosahuje délky pouze **15 - 40 mm**
- zralé články s vajíčky jsou vylučovány stolicí
- vývoj může probíhat i přes mezihostitele – vajíčka jsou pozřena blechou nebo larvou brouka, následně se infekce přenesla na hlodavce, v jejich GIT pak tasemnice dospívá
- diagnostika – průkaz vajíček v stolici, někdy lze nalézt i celou tasemnici

Tasemnice psí - dipylidióza

- cizopasí hlavně ve střevě psů a koček, přenáší se z blech nebo všenek
- **u člověka velmi vzácně**, charakterizována mírnými potížemi GIT
- přenos přes infikované blechy

PŮVODCI TKÁŇOVÝCH CESTODÓZ

- člověk je **mezihostitelem** některého vývojového stádia tasemnice
- vyvolávají **život ohrožující onemocnění**
- larvy se často vyskytují ve tkáních, kde můžou postihovat důležité životní funkce (CNS, játra, oko, apod.)
- průkaz původce není snadný, většinou je založený na průkazu protilátek, změnách KO nebo zobrazovacích metodách
- léčba je obtížná, podávání antihelmintik je často neúčinné; **chirurgický zákrok**

Tasemnice dlouhočlenná - cysticerkóza

- **cysticerkus (boubel)** se může vyskytnout v různých tkáních (nejčastěji mozek, oko, srdce, podkožní vazivo, svaly), příznaky závisí na postiženém orgánu
mozek - nejzávažnější, špatná prognóza, mezi projevy patří křeče, intrakraniální hypertenze se zvracením, bolesti hlavy, meningoencefalitida, psychické poruchy, poruchy vidění
- **oko** - různé místa (včetně víčka a spojivky), hrozí trvalé poškození, hlavně pokud dojde k uhynutí parazita (rozvoj mohutné zánětlivé a alergické reakce). Pokud se larva nachází v přední komoře oční – hází stíny na sítnici
- **svaly, podkožní vazivo** - provázeno jen myalgiemi, po několika letech zvápenatění a částečná reabsorpce cysticerek
- přenos pozřením vajíček z kontaminované vody nebo zeleniny, často autoinfekce fekálně-orální cestou
- diagnostika – protilátky sérologicky – ELISA, Western blot; kalcifikovaná ložiska RTG

Měchožil zhoubný – echinokokóza (hydatidóza)

- dospělé tasemnice žijí ve střevě psovitých šelem, ty se nakazí infikovaným skopovým masem.
- ve střevě mezihostitele se z pozřených vajíček uvolňuje **onkosféra**, proniká střevní stěnou a krví je zanesena do různých orgánů – játra, plíce, mozek, kosterní svalovina, kosti, ledviny, podkožní vazivo
- ve tkáních se mění v pomalu rostoucí **cysty (echinokoky)** - můžou mít **15 - 20 cm**. Mají silnou vazivovou stěnu, kterou tvoří hostitel jako reakci na přítomnost parazita. Z vnitřní stěny dovnitř pučí **sekundární cysty**, které vytvořil parazit, obsahují 15-20 skolexů. Pokud sekundární cysta praskne, skolexy plavou volně v tkáňové cystě (až 2 miliony). Pokud praskne ta, mohou být skolexy rozneseny do dalších částí těla, kde vytvářejí nové cysty.
- příznaky závisí na lokalizaci, množství a velikosti cyst a celkové alergické reakci hostitele
- nejčastěji jsou postihnuty **játra**, méně často plíce, mozek a jiné orgány
- při prasknutí cysty (samovolném nebo chirurgickým zásahem) může dojít k rozsevu
- tekutina z prasklé cysty vyvolává **alergickou reakci až anafylaktický šok** (může skončit i smrtí)
- nákaza často probíhá asymptomaticky, člověk se většinou infikuje v dětství a cysty se prokážou až v dospělosti, když dosáhnou masivních rozměrů
- léčbou je **chirurgické odstranění** cyst. Před vlastním odstraněním se injikuje do cysty formalin, který usmrtí skolexy
- diagnostika – průkaz protilátek – ELISA, Western blot; USG, CT, MRI

Měchožil větvený – alveolární hydatidóza

- dospělé tasemnice žijí ve střevě psovitých šelem
- mezihostitelem jsou drobní hlodavci, příležitostně i člověk
- ve střevě mezihostitele se uvolňuje **larva**, proniká střevní stěnou, krví je zanesena do různých orgánů (nejčastěji játra, méně často mozek nebo plíce) a tvoří **cysty**
- cysty jsou tvořeny mnohočetnými septovanými měchýřky, které obsahují skolexy. Prostor mezi měchýřky vyplňuje granulační resp. fibrózní tkáň
- cysty v orgánech stále proliferyjí, onemocnění se vyznačuje **příznaky maligního nádoru** (infiltrativní růst)
- hostitel kolem cysty **nevytváří vazivový obal**, mohou vznikat **metastatické cysty** (hlavně v plicích a mozku)
- v játrech působí cysty **intrahepatální portální hypertenzi**, která vyvolává **splenomegalii a ascites**
- bez léčby končí více než 70% fatálně
- léčbou je **chirurgické odstranění** cyst (vzhledem k tvorbě metastáz není vždy účinná)
- diagnostika – podobná jako u hydatidózy. Sérologie – zejména ELISA.

23. HLÍSTICE (NEMATODA)

- patří mezi **helminty** (parazitičtí červi), do skupiny **oblovci** (válnovitě nečlánkované tělo)
- původci onemocnění zvané **nematodózy**
- tělo je nečlánkované, ale kutikula může být rozdělena zářezy – pseudosegmentace
- tvar protáhlý, vřetenovitý, válcovitý nebo nitkovitý, bilaterálně souměrné
- velikost **od několika centimetrů po několik metrů**
- trávicí soustava je kompletní, okolo ústního otvoru můžou být různé kutikulární útvary (pysky)
- jsou **gonochoristé** (oddělené pohlaví)
- z oplozeného vajíčka se vyvíjí larva a přeměňuje se na **larvu infekční**, která vyvolává onemocnění definitivního hostitele
- dělí se na původce střevních nematodóz, původce tkáňových nematodóz a vlasovcovité
- *lékem volby jsou často benzimidazoly (mebendazol, albendazol)*

1. PŮVODCI STŘEVNÍCH NEMATODÓZ

Roup dětský (Enterobius vermicularis; syn. Oxyuris vermicularis) - enterobióza

- původce nejběžnějšího parazitárního onemocnění na světě, postiženy jsou hlavně děti
- dospělci cizopasí **v tlustém střevu** nebo **apendixu**, měří do 1 cm
- člověk se nakazí kontaminovanými potravinami, přímým kontaktem nebo vzduchem (zaschlá vajíčka poletují s prachem)
- infekční vajíčka ve střevě dospívají, asi po měsíce samička produkuje velký počet vajíček
- **vajíčka klade v perianální oblasti** (hlavně v noci, v klidu a v teple) → během několika hodin na vzduchu dozrávají a člověk se z nich může znovu nakazit (**autoinfekce**)
- mezi projevy onemocnění patří **zažívací potíže, bolesti břicha, zvracení, úporné svědění v perianální oblasti, neklid**, děti jsou nevyspalé a neurotické, škrábání může vést ke vzniku ekzému a sekundární bakteriální infekce
- roupy se můžou podílet i na **dětských vaginálních výtocích**
- prevence – pečlivá osobní hygiena, dekontaminace domácnosti (vajíčka usmrcuje vysoká teplota - vyváření spodního prádla, žehlení)
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček Grahamovou metodou – otisk perianálních řas páskou; v stolici vajíčka zřídka

Škrkavka dětská (Ascaris lumbricoides) - askaridóza

- onemocnění je nebezpečné hlavně pro děti a při infekci větším počtem škrkavek
- dospělci cizopasí **v tenkém střevě**, měří 20 - 30 cm
- samička po oplození klade vajíčka, odchází z těla spolu se stolicí
- zdrojem nákazy je člověk, vajíčka dozrávají v půdě, mohou přežít i několik let; přenos infekce – konzumace jahod a zeleniny hnojené lidskými výkaly; pouhé zanesení vajíček špinavými rukama do úst
- po požití infekčních vajíček se ve střevě uvolňují larvy a aktivně se provrtávají střevní stěnou do krve → krví jsou roznášeny přes játra do plicních kapilár a **plicních alveolů** → po 10 dnech **migrují tracheou**, dráždí ji a jsou vykašlány do ústní dutiny → spolknutím se dostávají znovu do tenkého střeva, kde dospívají
- **migrující larvy** poškozují plicní kapiláry a alveoly, projevem je **tlak na prsou, únava, horečky, dusivý suchý kašel**, ve sputu může být krev, u závažnějších infekcí i plicní infiltrát (*RTG nález ukazuje na atypickou pneumonii*)
- **dospělé škrkavky** působí v menším počtu **necharakteristické zažívací potíže, nechutenství, zvracení**, časté jsou i **alergické projevy**; při závažnějších infekcích **koliku, krvavé průjmy, anémie** a další potíže
- můžou pronikat do žlučových i pankreatických vývodů nebo apendixu a působit cholangitidu, cholecystitidu, pankreatitidu, apendicitidu a ileus
- **masivní infekce** působí **obstrukci střeva** a může dojít až k perforaci a následné peritonitidě
- diagnostika – ve střevní fázi mikroskopický průkaz vajíček ve stolici; při průniku tkáněmi průkaz protilátek ELISA

Hádě střešní (*Strongyloides stercoralis*) - strongyloidóza

- velmi složitý vývojový cyklus, střídají se **generace volně žijících** a **generace parazitujících**
- dospělé samičky cizopasí zavrtané **ve sliznici tenkého střeva** a produkují vajíčka, ze kterých se ještě ve střevě vyvíjí **neinfekční larvy** → larvy buď odcházejí se stolicí do zevního prostředí a v půdě se mění na **dospělce volně žijící generace**, nebo se mění na **infekční larvy** a působí **autoinfekci** → samičky volně žijící generace kladou vajíčka, ze kterých může vzniknout nová generace volně žijících nebo infekční parazitující larvy
- pokud se infekční larvy dostanou **na pokožku** nebo sliznici člověka, zavrtají se a cestují krví podobně jako larvy škrkavky (přes srdce, do plic, tracheu do hrtanu, vykašlány, spolknuty) → vývoj dokončují v tenkém střevě
- větší množství larev pronikajících do pokožky vyvolává **svědění až edémy**
- při prostupování larev plicemi **kašel, obtíže podobné astma až bronchopneumonii**
- asi po měsíci **střešní obtíže, bolesti v epigastriu** (hlavně po jídle a alkoholu), **nauzea, zvracení, průjem nebo zácpa, hubnutí**; někdy může být průběh asymptomatický
- následkem autoinfekce může docházet k diseminaci larev po celém těle (poškození plic, srdce, jater, žlučníku, střeva)
- vážný průběh má infekce u imunokompromitovaných jedinců, hlavně AIDS pozitivních → může končit fatálně
- zdroj – člověk, vzácně prase, pes nebo kočka. Přenos aktivním průnikem larvy pokožkou člověka při styku s půdou nebo na suchých záchodech; vzácně perorální nákaza kontaminovanou vodou
- diagnostika – mikroskopický průkaz živých larev ve stolici nebo duodenální šťávě; kultivace larev ze stolice; u pacientů s diseminovanou nemocí mohou být larvy nalezeny i v sputu

Měchovec lidský (*Ancylostoma duodenale*), měchovec americký (*Necator americanus*) – ankylostomóza, nekatoróza

- morfologicky podobní, měří do 1 cm, vyvolávají stejné onemocnění; navzájem se liší morfologií ústního ústrojí
- dospělci cizopasí **v tenkém střevě**, přidrží se sliznice tenkého střeva, rozrušují krevní kapiláry a sají krev
- samičky kladou vajíčka, které odchází z těla stolicí do zevního prostředí
- v půdě se za příznivých podmínek (dostatečná teplota a vlhkost) vyvíjí **volně žijící larvy** → po několika dnech se přes neinfekční larvy mění na **infekční larvy** → při náhodném kontaktu **pronikají pokožkou** člověka a migrují krví do tkání, procházejí přes srdce, do plic a do hltanu → spolknutím se dostávají do střeva a dospívají
- příznaky infekce závisí na počtu parazitů v organismu
 - při pronikání pokožkou **svědivá kopřivkovitá dermatitida a petechie**
 - plicní fáze - **bronchitida, suchý kašel, hemoragie na plicích, bolesti na hrudi**
 - po usazení ve střevě **průjem, zánětlivá reakce střeva, okultní krvácení, anémie** z nedostatku železa
 - těžká anémie vede k poruchám krevního oběhu, progresivní kachexii až ke smrti
- přenos aktivním průnikem larvy pokožkou člověka při styku s půdou nebo na suchých záchodech; při koupání, vzácně perorální nákaza kontaminovanou vodou
- diagnostika – mikroskopický průkaz vajíček v čerstvé stolici; průkaz protilátek ELISA

Tenkohlavec lidský (*Trichuris trichiura*) - trichurióza

- dospělci – bělavé larvy, cizopasí **předním koncem zavrtaní** do sliznice **tlustého nebo slepého střeva**, zadní konec ční do lumen
- samičky produkují velké množství vajíček citronovitého tvaru, které odchází z těla stolicí, vývoj probíhá bez meziphostitele
- vajíčka po několika týdnech ve vnějším prostředí dozrávají v **infekční larvy**, člověk se nakazí požitím vajíček (*kontaminovanou zeleninou, špinavými rukama*), larva dospívá v tlustém střevu bez migrace po těle hostitele
- infekce malým počtem parazitů probíhají často asymptomaticky
- při silných infekcích **poruchy výživy, krvavé hlenovité průjmy, anémie, bolesti břicha a kolitida**
- **u dětí** je často infekce spojena s **retardací vývoje**
- zdroj – infikovaný člověk, přenos zeleninou sekundárně kontaminovanou zralými vajíčky; při práci s půdou
- diagnostika – přímý mikroskopický průkaz vajíček ze stolice (zpracovává se Faustovou konc. metodou, metodou podle Kato)

2. PŮVODCI TKÁŇOVÝCH NEMATODÓZ

Škrkavka psí (Toxocara canis), škrkavka kočičí (Toxocara cati) - toxokaróza

- larvy škrkavek vyvolávají **nejčastější tkáňové nematodózy**
- dospělci cizopasí ve střevě psů a koček, samičky produkují množství vajíček, které odchází stolicí, ve vnějším prostředí vajíčka dozrávají v **infekční** a přežívají dlouhou dobu. Toxokary mohou dokončit svůj vývoj pouze tehdy, jsou-li pozřeny vhodným hostitelem – psem nebo kočkou. V jejich střevě se z vajíčka uvolňují larvy, provrtávají se střevní stěnou a migrují do jater, odtud do plic a jiných orgánů. V dospělé škrkavce dospívají až poté, co se dostanou zpět do tenkého střeva.
- člověk se nakazí pouze příležitostně, kontaminovanou potravou nebo vodou → larvy nedospívají, pronikají střevní sliznicí do krve a migrují do nejrůznějších orgánů (játra, srdce, plíce, mozek, svaly, oko). Člověk není vhodným hostitelem, larva nedokončí svůj vývoj a dlouhodobě v těchto orgánech přežívá a poškozuje je
- většina infekcí probíhá asymptomaticky
- rozlišujeme dvě formy onemocnění
 - **viscerální** - nejčastěji u dětí předškolního věku, larva se usazuje v různých orgánech a působí teploty, anorexii, ztrátu hmotnosti, kašel, dušnost, vyrážku, hepatosplenomegálii, dlouho trvající eozinofilii
 - **oční** - nejčastěji u starších dětí s dospělých, projevuje se jako nebolestivá endoftalmitida, přítomnost larev v oku často vede k poruchám vidění a granulomatózním lézím sítnice (mohou být chybně diagnostikovány jako zhoubný nádor sítnice, což vede k zbytečné enukleaci)
- zdroj – psi nebo kočky; přenos při kontaktu s prostředím, obsahujícím vajíčka škrkavek – děti, práce s půdou; sekundárně kontaminovaná voda a potrava
- diagnostika – stanovení protilátek, nejčastěji ELISA; anamnéza – kontakt se zvířaty

Svalovec stočený (Trichinella spiralis) - trichinelóza

- dospělci cizopasí v tenkém střevě nejrůznějších obratlovců, hlavním hostitelem jsou lišky a domácí i divoká prasata
- samičky rodí ve střevě **živé larvy**, které krví migrují **do kosterní svaloviny** na různých místech těla → ve svalových vlákních se larvy opouzdří a tvoří **cysty** (hlavně žvýkáci a břišní svaly, bránice, jazyk), za 6 - 12 měsíců **kalcifikují**
- člověk může být **definitivním hostitelem** i **mezihostitelem**, nakazí se pozřením masa s obsahem larev. V jeho zažívacím traktu se larvy uvolňují, zavrtávají se do střevní sliznice a dokončují svůj vývoj
- příznaky infekce jsou závislé na množství larev, slabé nákazy probíhají často asymptomaticky
- u mohutnějších infekcí
 - nejprve **střevní fáze** - nespecifické střevní obtíže, zvracení, průjemy
 - po týdnu **migrační a svalová fáze** - horečky, edémy obličeje, poruchy vidění, intenzivní bolesti svalů po celém těle, myalgie, při postižení dýchacích svalů typické bolesti při dýchání a dyspnoe). U masivních infekcí dochází k **ochrnutí důležitých svalů**, člověk může umřít na zadušení nebo selhání krevního oběhu (*pozn. v srdci netvoří cysty, ale může vyvolat fatální myokarditidu*)
- u těžkých stavů nemusí ani rozsáhlá podpora životních funkcí zachránit život
- přenos – nedostatečně tepelně opracované maso z divokých prasat, teplem larvy hynou při 60°C
- diagnostika – potravní anamnéza, sérologické reakce – ELISA, imunofluorescence, Western blot; biopsie sval. vláken s průkazem cyst; post mortem se odebírají vzorky jazyka a bránice

Vlasovec medinský (Dracunculus medinensis) - drakunkulóza

- cizopasí v **tělních dutinách** nebo **pojivové tkáni** člověka, psů, šakalů, koček, skotu, koní, apod.
- dospělé samičky migrují do podkoží, jejich usazení se projevuje vznikem velkých, často stěhovavých **podkožních boulí** (hlavně DKK)
- tělo samičky obsahuje několik milionů larev → při styku boule s vodou perforuje kůži, vysune přední část těla a klade larvy do vody (opakuje se dokud nejsou všechny larvy vykladeny, poté hyne)
- larvy jsou pohlčeny drobnými korýši (buchankami), definitivní hostitel se nakazí pitím vody s buchankami
- ve střevě se larvy uvolní, pronikají střevní stěnou a migrují do vnitřních orgánů, kde dospívají a kopulují. Oplozené samičky se pak stěhují do podkoží
- infekci provází poměrně nevýrazné klinické příznaky - **kopřivka, nauzea, zvracení, průjem**

- po odumření samičky **alergické reakce**
- časté jsou **sekundární bakteriální infekce** v místě, kde samička perforuje kůži
- tradiční léčebnou metodou je zachycení samičky při kladení vajíček a její pomalé a postupné vytahování z podkoží namotáváním na dřívko (*nebezpečí přetrhnutí*)
- diagnostika – podle typického nálezu na kůži; sérologické metody



3. VLASOVCOVITÍ = čeleď Onchocercidae, Filariidae

- filárie jsou parazité **krevního nebo lymfatického systému a některých orgánů** (mozek, srdce, oči)
- filárie mají dlouhé vlasovité tělo
- samičky rodí živé larvy, **mikrofilárie** → usadí se v kůži nebo kolují v krevním oběhu, z krve jsou nasáty **přenašečem** (krevsajícím členovcem) → v přenašeči larvy pokračují ve vývoji do invazivního stádia → **invazivní larvy** napadají konečného hostitele při opětovném sání členovce
- vyskytují se hlavně v tropických a subtropických oblastech
- nákazy mohou mít dlouhou inkubační dobu s pomalým vývojem
- ve shodě s denním či nočním sáním přenašeče jsou mikrofilárie vyplavovány do periferní krve v maximálním počtu buď v denních, nebo nočních hodinách

Vlasovec mizní (Wuchereria bancrofti) - wuchererióza

- dospělci cizopasí **v lymfatických uzlinách** svinuti do klubíčka, larvy jsou v noci vyplavovány do krve
- meziphostitelem jsou komáři
- působí **těžké zánětlivé onemocnění** lymfatického systému, tvoří se **varixy lymfatického systému**
- prasknutí varixů v oblasti močových cest vede k chylurii nebo hematochylurii (*kapičky lymfy v moči, moč je ráno a večer bělavě zbarvená*), mezi příznaky patří bolesti břicha, zvracení, někdy i anémie
- nejzávažnější formou onemocnění je **elefantiáza** - blokáda lymfatických cest dospělými červy, zvětšení postižených míst (trvalý edém; hlavně DKK, skrotum, vulva, prsa žen) + často alergické reakce

Vlasovec oční

- tenká nitkovitá hlístice, délka 3 - 7 cm
- dospělci cizopasí **v podkožním vazivu** člověka a vzácně **pod oční spojivkou**
- samičky tvoří larvy, které vyplavují přes den do krve
- meziphostitelem jsou ovády
- podle lokalizace rozeznáváme dva typy onemocnění - **podkožní** (edém, velké nebolestivé podkožní boule) a **oční** (těžké záněty spojivky, poruchy vidění, záněty slzných váčků; *několik dní je vlasovec v oku dobře pozorovatelný, poté na několik týdnů zmizí a může se objevit v druhém oku nebo jinde v podkoží*)
- při vhodném uložení červů v podkoží lze chirurgicky odstranit

Vlasovec kožní

- dospělci žijí zatočeni ve **fibrózních nodulech v podkoží**, zejména v místech, kde kůže přiléhá na kost
- samičky kladou velké množství živých larev, které se zavrtávají do podkožního vaziva a jsou nasáty muchničkami
- lehké infekce probíhají asymptomaticky
- při těžších infekcích **chronická dermatitida** s následnou **atrofií a depigmentací kůže** (u černochů tzv. leopardí kůže), tvoří se **nebolestivé kožní noduly**, méně často zvětšení tříselných uzlin
- larvy se **stěhují do oka**, vyvolávají zánět (rohovky, spojivky, sítnice) vedoucí až k **oslepnutí** (typický častý projev infekce)

24. PARAZITICÍ ČLENOVCI

- členovci jsou nejpočetnějším živočišným kmenem na Zemi
- název je odvozen od **článekovaného těla**, články tvoří 3 hlavní části - hlavu, hrud' a zadeček
- mají vnější kostru (**exoskelet**), která chrání měkké tkáně a upíná se na ni svalstvo
- trávicí soustava trubicovitá, oběhová soustava otevřená (hemolymfa, trubicovité srdce), vylučovací orgány jsou metanefridie, dýchání různé (celým povrchem těla, žábry nebo trachejemi)
- prochází několika vývojovými stádii - **vajíčko**, **několik larválních stádií**, **imago** (dospělec)
- členovci můžou ovlivnit člověka několika způsoby:
 - přímo cizopasí (např. zákožka svrabová)
 - přenáší infekce (hlavně hematogenní členovci)
 - původci intoxikací
 - původci alergií
- **endoparazité** jen výjimečně (svrab), většinou se uplatňují jako **ektoparazité**
- ektoparazité jsou většinou **obligátní hematofágové** (krev je zdrojem potravy alespoň v jednom vývojovém stádiu, získávají ji aktivně sáním pomocí bodavého nebo sacího ústrojí) nebo **fakultativní hematofágové** (krev je pouze doplňkovým zdrojem potravy, získávají ji pasivně - např. olizováním ran)
- pro přenos infekčních agens jsou důležité **antikoagulační látky**, které členovci během bodání nebo sání vylučují slinami a které můžou vyvolat i **alergie** nebo **intoxikaci**
- přenos nákazy členovci může být **mechanický/pasivní** (infekční agens přežívá na povrchu těla nebo v trávicím traktu členovce, nemusí se množit ani vyvíjet) nebo **biologický/aktivní** (agens se v členovci vyvíjí a množí, než je dál přenesen)

ROZTOČI	HMYZ
klíšťákovití (klíšťák holubí)	vši
klíšťatovití (klíště obecné, piják lužní, klíšť lužní)	ploštice
sametka podzimní	blechy
zákožka svrabová	dvoukřídlí
trudník tukový	jazyčnatky
roztoči vyvolávající alergie	ostatní členovci (pavouci, stonožky, štíři, švábi)

ROZTOČI

Klíšťákovití

- na hostitelích sají jen krátkou dobu, většinu času žijí ve skrytu v jejich blízkosti
- zástupcem je **klíšťák holubí**
- sají krev na holubech, slepicích a kachnách, žijí v jejich okolí
- výjimečně a krátkodobě může napadat člověka, působí **silně svědící dermatitidy**, u dětí a oslabených osob i celkové příznaky (horečka, bolest hlavy, zvracení)
- léčbou jsou prostředky zklidňující kůži

Klíšťatovití

- zahrnuje u nás se vyskytující typická klíšata
- ústní ústrojí tvoří válcovitý chobot, na spodní straně opatřen háčky a klepítky
- klíště nařízne pokožku hostitele a pevně se zachytí ve vzniklé ráně
- při sání vypouští do ranky antikoagulační **enzym ixodin**
- vývoj: vajíčko → larva → nymfa → imago (všechna stadia sají krev)

Klíště obecné

- nejznámější a medicínsky nejvýznamnější zástupce
- **krev sají pouze samičky**, samečci nemůžou kvůli pevnému obalu celého těla (*samičky mají pevný štítek jen na přední polovině těla, zbytek je poddajný a mohou tedy sát krev a zvětšovat se*)
- samička klade na zem až tisíc vajíček, ze kterých se v závislosti na teplotě vyvíjí larvy → **larvy** se krátce přichytí na drobné savce (myšice, hraboši, rejsci) nebo ptáky, po nasátí krve padají na zem a mění se v nymfy → **nymfy** několik dnů parazitují na dalším hostiteli (ježci, veverky, zajáci) a mění se v poslední vývojové stádium → **imago (dospělci)** napadají hlavně velká zvířata (srnec, jeleny, kozy, skot), za 1 - 2 týdny zvětšují samičky svůj objem až 200x a padají na zem
- **na člověku sají všechna vývojová stadia**
- u nás se vyskytují většinou od dubna do října, zejména okraje listnatých a smíšených lesů a křovinaté porosty
- kolem přísátého klíštěte **erytém**, často zdvihnutý v místě vpichu, po čase silně svědí
- klíště při sání vylučuje spolu se slinami velké množství protizánětlivých, antikoagulačních a anestetických látek
- přenáší původce řady onemocnění - **klíšťová encefalitida** (Flavivirus), **lymská borelióza** (*Borrelia burgdorferi*), **tularémie** (*Francisella tularensis*), **Q horečka** (*Coxiella burnetii*), **horečka Skalistých hor** (*Rickettsia rickettsii*), **babeziózy** (*Babesia*)
- před odstraněním se klíště potře jodovou tinkturou nebo alkoholem, odstraní se vyvikláním, dezinfikuje jodovým preparátem (pokud se přetrhne, může se hlavička podebrat na plocho položenou žiletkou)

Piják lužní

- larva a nymfy žijí na hraboších, myších a hmyzožravcích; imaga napadají větší zvířata, zřídka i člověka
- žije na okrajích lužních lesů, u nás jen na jižní Moravě
- je významným přenašečem původce **tularémie** (*Francisella tularensis*), dále **klíšťové encefalitidy** (arboviry), **omské hemoragické horečky** (arenaviry, *na Sibiři*)

Piják stepní

- žije na jižním a východním Slovensku
- může přenášet původce **tularémie**, **klíšťové encefalitidy**, **krymsko-koženské hemoragické horečky** (nairovirus) + některé **rickettsie**, **coxiellu** a **babesie**

Sametka podzimní

- larva vyvolává u člověka onemocnění **trombikulózu** (**erythema autumnale**, **srpnová vyrážka**)
- v kůži vyleptají kanálek, kterým nasávají tělní tekutiny a rozmělněný buněčný materiál
- nemusí se projevit vůbec, jako lehké podráždění kůže nebo jako **silně svědící papulární léze**
- vzácně vážnější alergické reakce

Zákožka svrabová

- vyvolává **svrab**, poměrně časté kožní onemocnění
- samičky tvoří chodbičky ve spodních vrstvách epidermis, živí se tkáňovým morkem a kladou vajíčka (*ostatní vývojová stadia zůstávají na povrchu kůže a onemocnění nevyvolávají*)
- vrtání chodbiček vyvolává **nesnesitelné svědění** a **papulózní exantém**
- hlavně **na jemné pokožce** - u dospělých mezi prsty na ruce, na zápěstí, u mužů v intimních oblastech, u žen na prsou, na hýždích, u dětí i na obličeji, u kojenců na celém těle
- škrábání vede k sekundární bakteriální infekci a dalšímu rozšíření roztočů
- u imunokompromitovaných osob se může vyvinout těžká forma s rozsáhlým poškozením kůže s krustami
- terapie antiskabiotiky, nutné mazat celé tělo

Trudník tukový

- žije v mazových žlázách a vlasových folikulech, živí se obsahem epitelálních buněk
- velmi rozšířen, u nás postihuje asi 20% populace, ale nemá prakticky žádný zdravotní význam (*onemocnění psů*)

Roztoči vyvolávající alergie

- žijí v lidských obydlích, v prachu, čalouněném nábytku, matracích, apod.
- můžou vyvolat **alergickou rýmu**, těžký **astmatický záchvat** nebo **dermatitidu**

HMYZ

Vši

- na člověku může parazitovat **veš dětská**, **veš šatní** a **veš muňka**
- všechna stadia vývoje (od vajíčka po dospělé hmyz) prodělávají na těle hostitele, živí se výhradně krví
- oplozené samice kladou denně vajíčka zvané **hnidy** a výměšky žláz je přilepují na vlasy, chlupy nebo tkaniny
- **veš dětská** parazituje ve vlasech (vzácněji ve vousech a obočí), bodnutí silně svědí, škrábáním se ranky infikují bakteriemi, v místech pobodání vznikají strupy a ekzémy (hlavně kolem uší)
- **veš šatní** žije na oděvech (při větším zavšivení na ložním prádle, postelích, obuvi), lidské tělo vyhledává jen pro potřeby sání krve, pobodání silně svědí
- **veš muňka** parazituje na pubickém ochlupení nebo zarostlých prsou (při masivním zavšivení ve vousech a obočí), přenáší se pohlavním stykem nebo prádlem, pobodání zanechává na pokožce namodralé skvrnky, silně svědí, škrábáním a sekundární infekcí vznikají rozsáhlejší ekzémy
- léčbou jsou **pedikulocida** ve formě šamponu, spreje nebo gelu + insekticidními přípravky ošetřit pokrývky hlavy, hřebeny, kartáče, dětské plyšové hračky apod.

Ploštice

- důležitými zástupci jsou **štěnice domácí** a **štěnice tropická**
- *samec má na zadečku šavlovitý penis zahnutý doleva, rozmnožují se násilnou kopulací, kdy sameček šavlovitým penisem probodne tělo samice a tím ji oplodní ☺☺*
- jsou aktivní v noci, přes den se skrývají (v rámech obrazů, za tapetami, v posteli, apod.)
- sají krev, na kůži způsobují **svědicí růžové pupence** nepravidelného tvaru, někdy v řadách
- u některých lidí se můžou vyvinout horečky, otoky a kopřivka
- **nejsou specifickými přenašeči** infekčních agens, ale někdy k přenosu může dojít (stafylokokové infekce, Chagasova nemoc, leishmaniózy, apod.)
- léčba symptomatická, je potřeba pomocí insekticidů zlikvidovat štěnice v úkrytech

Blechy

- typickým lidským druhem je **blecha obecná** (dále blecha kočičí, slepičí, psí), důležitým zástupcem je **blecha morová** (přenašeč původce moru *Yersinia pestis* a myší skvrnivky *Rickettsia typhi*)
- po sání blechy zůstává **na pokožce** okrouhlá ostře ohraničená **skvrna** nebo skupina skvrn, po 3 dnech mizí
- u citlivých jedinců zanechává bodnutí pupence se středovou tečkovitou hemoragií
- pobodání je nepříjemné a **svědí**, při velkém zblešení svědění až znemožňuje spánek
- oplozené samičky se zavrtají do kůže člověka, v místě vstupu vzniká **dermatitida**, **bolestivý otok** a **ulcerace** + může dojít k **sekundární infekci** (i tetanu)
- léčba především symptomatická

Dvoukřídlí

Původci myióz

- larvy much příležitostně parazitující ve tkáních člověka
- **myiózy kožní** (chodbičky v podkoží), **traumatické** (živí se odumírající tkání), **dutinové** (nosní dutina, zvukovod, očníce), **střevní** (gastrointestinální potíže), **urogenitální** (sliznice urethry, pochvy nebo močového měchýře)
- léčbou je odstranění larev chirurgicky nebo mechanicky

Komáři

- vyskytují se celosvětově, hlavně v oblasti stojících vod
- po bodnutí zůstává na kůži **svědící zarudlý pupenec**
- u přecitlivělých osob léze, celulitida nebo hemoragická až nekrotická reakce (anafylaktická reakce jen vzácně)
- může přenášet infekce jako **žlutá zimnice, horečky dengue, arbovirové encefalitidy, malárie**, apod.

Pakomáři

- poštípání je velmi bolestivé, v místě vpichu se tvoří svědící erytematózní papula nebo mokvající vesikula
- můžou přenášet **tularémii** (*Francisella tularensis*), **některé prvoky** a veterinárně významné arbovir

Ovádi

- vyznačují se mohutným sosákem
- vyvolávají velmi nepříjemné a bolestivé reakce
- mohou přenášet **Francisella tularensis** a **Bacillus anthracis**

Jazyčnatky

- typickým zástupcem je celosvětově rozšířená **jazyčnatka tasemnicová** (*tělo podobné tasemnicím*)
- žije běžně v dutině nosní psů a psovitých šelem, vajíčka se dostávají nosním hlenem na trávu, z trávy se nakazí přežvýkavci, pozřením kontaminovaných tkání se může nakazit další hostitel
- nákazy většinou probíhají asymptomaticky

Ostatní

- pavouci, stonožky, štíři, švábi

25. MORFOLOGIE, ROZMNOŽOVÁNÍ A ROZDĚLENÍ HUB

- houby jsou jednobuněčné nebo mnohobuněčné **eukaryotní organismy**, které se od rostlin odlišují zejména:
 - **nepřítomností chlorofylu**, nemohou tedy žít autotrofně. Jedná se tedy většinou o organismy **saprofytické**, popřípadě **parazitické**.
 - buněčná stěna hub obsahuje složité cukry, např. **chitin** (některé např. ještě chitosan, mannany, glukany)
Diagnostický význam – některá barviva se na ně specificky vážou
 - jejich **cytoplasmatická membrána obsahuje steroidní látky** (na blokádě jejich syntézy jsou založena některá antimykotika). Výchozí látkou pro tvorbu steroidních látek ale není cholesterol, ale **ergosterol**
 - mají schopnost střídat pohlavní a nepohlavní způsob rozmnožování
- v praxi houby rozdělujeme na **makromycety** (např. hřib lesní, mochohmůrka hlíznatá) a **mikromycety** (houby mikroskopických rozměrů)

MORFOLOGIE

- morfologická klasifikace mikromycet:

1) Kvasinkovité mikromycety

- mají podobu kulatých nebo oválných buněk, obecně označovaných jako **blastokonídie**.
- množí se **pučením**, přičemž dceřiné buňky se mohou ihned oddělovat, nebo setrvávat ve spojení s mateřskou buňkou (tvoří nepravá vlákna – **pseudohyfy**)
- *Candida, Cryptococcus, Saccharomyces*

2) Vláknité mikromycety (plísně)

- tvořící vlákna – **hyfy**, jejichž síť se označuje jako **mycelium**
- mycelium může být dvojího typu – **vegetativní** (ukotvuje houbu v substrátu), **generativní** (čili vzdušné, nesoucí rozmnožovací struktury houby)
- hyfy mohou být různě větvené, a mohou obsahovat **přepážky** (septa), nebo být bez přepážek
- vláknité mikromycety lze v lékařské mykologii dále dělit na:
 - zygomycety (*Mucor, Rhizopus*)
 - hyalinní mikromycety (*Aspergillus, Penicillium*)
 - pigmentované mikromycety (*Sporothrix*)
 - dermatofyty (*Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton*)

3) Dimorfní mikromycety

- představují skupinu hub rostoucích ve **dvou fázích**, přičemž za nižších teplot (do 30°C) rostou ve formě vláknité, kdežto při 35-37°C mají podobu kvasinkovitou
- obě formy mohou být příčinou infekce, vláknitá inhalační cestou, kvasinkovitá může vyvolat systémové infekce tkání a orgánů
- *Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces*

ROZMNOŽOVÁNÍ

- houby se vyznačují střídáním pohlavního a nepohlavního způsobu rozmnožování
- tvoří 2 stádia:
 - sexuální (**teleomorfy**)
 - asexuální (**anamorfy**); nemusí si být vůbec podobná
 - u některých mikromycet nebyla pohlavní stadia až dosud objevena, takové houby se zařazují do skupiny zvané **funghi imperfecti**, neboli **deuteromycety**
- rozmnožovací struktury houby můžou tedy být pohlavní nebo nepohlavní
 - pohlavní struktury = spory, nepohlavní = konidie

Pohlavní rozmnožování - pomocí spor

- pohlavní rozmnožovací elementy = **spory**
 - **askospory** – mají podobu váčků (zvané ascus), obsahují vždy sudý počet pohlavních buněk vybavených kompletní sadou chromosomů. Tento způsob rozmnožování převažuje u většiny lékařsky významných druhů
 - **oospory** - vzniká splynutím velké nepohyblivé samičí buňky (oosféra) a malé pohyblivé samčí buňky (spermatozoid)
 - **zygospory** - vzniká splynutím stejně velké samčí a samičí buňky
- **oospory** a **zygospory** umožňují **výměnu genetické informace** mezi dvěma různými jedinci cestou meiosis a jejich potomstvo nese tedy znaky obou rodičů
- zvláštním typem pohlavního rozmnožování je **spájení hyf** - samčí a samičí vlákno se k sobě přiloží a vytvořeným můstkem dojde k výměně genetické informace

Nepohlavní rozmnožování - fragmentace nebo pomocí konidií

- tento způsob množení u mikromycet **převládá**
- nedochází k tvorbě pohlavních buněk
- lze je dělit do několika skupin podle toho, zda jsou rozmnožovací elementy (konidie) volně uložena na vlákních, nebo zda jsou opatřena ochrannými obaly

a) volné konidie

- **arthrokonidie** - vznikají postupnou fragmentací koncových částí vláken, mají obvykle hranatý obdélníkový tvar
- **blastokonidie** - oválné nebo kulaté buňky, podobné buňce mateřské, které vznikají z konců pseudohyf (nepravé hyfy sestavené z velmi protáhlých buněk oddělených zaškrtnutím, pseudohyfy tvoří pseudomycelia), např. kvasinky
- **chlamydokonidie** - silnostěnné kulaté útvary, mohou vznikat kdekoli v průběhu hyf nebo pseudohyf (interkalární) nebo na jejich koncích (terminální)
- **mikrokonidie** - kulovitá, oválná nebo hruškovitá tělíska rozmístěná jednotlivě nebo ve svazečkách kdekoli v průběhu hyf vláknitých hub

b) konidie s ochrannými obaly

- **sporangiokonidie** - tělíska zygomycet uzavřené ve váčku zvaném sporangium. Ten je umístěn na nosném sloupku - sporangioforu
- **makrokonidie** – mají různý tvar, s různě silnou stěnou, jsou opatřené přepážkami. Výskyt hlavně u dermatofytů

FYZIOLOGIE MIKROMYCET

Kultivace

- obvykle nečiní potíže
- univerzálně se používá **Sabouraudův agar**
 - 2-4% glukosy
 - s přidavkem antibakteriálních látek (chloramfenikol, gentamicin, nebo kombinace amikacin+ciprofloxacin+vankomycin apod.)
 - obohacení thiaminem (povzbuzuje růst a pigmentaci řady vláknitých hub)
 - cykloheximid – k potlačení růstu nepatogenních plísní, které by rychle přerostly patogeny
- pro kvasinky se nalévá do Petriho misek, pro vláknité houby jako šikmý agar do zkumavek
- optimální teplota 28-30°C (u dimorfních mikromycet souběžná kultivace při 22°C a 37°C)

Biochemická aktivita

- bývá poměrně **pestrá**, mnohdy bývá využívána při jejich **určování** (zejm. u kvasinek)
- některé mikromycety produkují řadu **enzymů** a jiných **exolátů** – elastasa, proteasy, lipasa, ureasa (využívá se toho při diagnostice – např. ureasový test pro rozlišení *Trychophytonů*)

Antigenní struktura

- obecně je stěna mikromycet pro makroorganismus **vysoce antigenní** (obsah neobvyklých polysacharidů – chitin, mannany, glukany)
- savčí buňky neobsahují enzymy, které by ji účinně štěpily, proto stěna hub v makroorganismu dlouho přetrvává a působí **alergizačně** – to ovlivňuje patogenezi mykóz a jejich příznaky
- v obraně proti mikromycetám připadá hlavní úloha buněčné imunity

Patogenita

- chorobné stavy vyvolané houbami rozdělujeme do čtyř základních skupin:
- **mykózy**: pravá infekční onemocnění vyvolaná mikromycetami
 - **povrchové mykózy** – omezené na zevní vrstvu pokožky, příp. vlasu, jejich původce jen zřídka vyvolává imunitní reakci
 - **kožní mykózy** – rovněž omezené na keratizované tkáně, jejich původci jsou ale zřetelně invazivnější a někdy vyvolávají silnou zánětlivou reakci
 - **podkožní mykózy** – jejich agens bývají jen málo invazivní a do podkoží se dostávají po poranění
 - **systémové mykózy** – obvykle začínají v dýchacím traktu a jejich původci jsou natolik patogenní, že vyvolají infekci i u zdravého člověka
 - **oportunní mykózy** – postihují osoby s podlomenou odolností
- **mykotoxikózy**:
 - do této skupiny patří **houbové intoxikace** způsobené makromycetami (např. otravy mochromůrkou hlíznatou). Houbové toxiny působí poškození **jater** nebo **ledvin**, takže lidé umírají na selhání jater nebo hepatorenální syndrom.
 - dále sem patří intoxikace vyvolané mikromycetami, jež uvolňují **do okolí toxické produkty**. Jsou požívány v relativně malém množství, takže nejčastěji jde o **chronické otravy**, nebo jejich pozdní následky (např. uvolňování aflatoxinů z mikromycet rostoucích na obilí)
- **mykoalergie**: stavy přecitlivělosti na produkty mykotické infekce (např. na spory). Projevují se hlavně v respiračním traktu (senná rýma, astmatické projevy)
- **mycetismy**: mechanické poškození tkání makroorganismu (např. velkými spórami)

Prevence

- ochrana pokožky před vlhkou zápačkou – kojencům měnit plenky, nenosit vlhké prádlo apod.
- pravidelná dezinfekce lavic ve veřejných saunách, sprch; v budovách s imunosuprimovanými pacienty nenarušovat zdivo ani omítku...
- pravidelné ošetřování zubních náhrad, nekonzumování co jen částečně zaplísňené potraviny (mohou být už zcela proniknuty mykotoxiny)

Laboratorní průkaz

- obvykle přímý průkaz, informovat laboratoř o podezření na mykotickou infekci
- materiál:
 - u povrchových mykóz - seškraby z kůže a nehtů (po očištění 70 % alkoholem); vlasy, vousy, chlupy, výtěry ze sliznic, výplachy z dutiny ústní
 - u hlubokých mykóz: sputum, moč, stolice, likvor, krev na kultivaci, průkaz antigenů, NK
- mikroskopické vyšetření
 - u materiálu ze sliznic a vnitřního prostředí většinou Gramovo barvení; kožní šupiny a adnexa se volí louhový preparát
 - hodnocení z hlediska velikostní a tvarové specifity houbových elementů

- louhový preparát - v podstatě jde o nativní preparát, médium však není fyziologický roztok, ale NaOH nebo KOH (materiál se přenesení na kapku louhu na podložním skle, může se dobarvit např. Parkerovým inkoustem, který se váže na bun. stěnu hub)
- fluorescenční metoda – přidávají se specifické fluorochromy (Rylux), které se vážou na chitin v bun. stěně. Pozoruje se ve fluorescenčním mikroskopu, kde stěny hub září na tmavém pozadí
- barvení dle Grama – kvasinky
- barvení dle Giemsy – Histoplasma, Pneumocystis
- barvení dle Burriho - Cryptococcus
- kultivace
 - většina mikromycet nutričně nenáročná, avšak pomalý růst
 - délka inkubace:
 - kvasinky 24-48h
 - vláknité huby způsobující systémové mykózy 2-7 dní
 - dermatofyty 1-4 týdny
 - základní - Sabouraudův agar (s ATB – chloramfenikol, s cykloheximidinem k inhibici saprofytických plísní)
 - selektivně diagnostické půdy – chromogenní půdy
- detekce antigenů buněčné stěny v krvi - ELISA
 - u hlubokých mykóz; průkaz galaktomannanu (*Aspergillus*), mannanu (*Candida*), D-glukanu
- detekce nukleových kyselin - PCR
- nepřímý průkaz – průkaz antifugálních protilátek – vzhledem k tomu, že se proti houbám uplatňuje zejména buněčný typ imunity, má detekce protilátek jen omezený význam

ROZDĚLENÍ MIKROMYCET

- jako původce mykóz je můžeme klinicky dělit na **mykózy systémové** a **mykózy povrchové**
- podle morfologie na **kvasinkovité, vláknité a dimorfní** (viz morfologie)
- botanické rozdělení podle způsobu pohlavního rozmnožování:
 - **zygomycety** – tzv. huby spájkivé, pohlavní život spočívá ve spojení hyf dvou odlišných kmenů, které se označují znaménky + a -, protože se nedají rozlišit samčí a samičí buňky. V místě přiblížení hyf se vytvoří buňky analogické gametám, které se spojí a vznikne zygota. Zástupci – *Rhizopus*, *Mucor*
 - **askomycety** – rozmnožovací struktura – vřecko (ascus) – houby vřeckovýtrusné. Ve vřecku po patřičných pochodech vznikne osm askospor. Hyfy askomycet jsou septované. Zástupci – *Aspergillus*, *Penicillium*
 - **basidiomycety** – houby stopkovýtrusné, sexuální život začíná pod zemí a končí nad ní v podobě plodnic hřibů, žampionů a podobných vyšších hub. Zástupci – *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*
 - **deuteromycety** – pokud se u huby nedá zjistit pohlavní stadium, tato skupina je pouze provizorní
- v lékařské praxi se botanické rozdělení nevyužívá, význam má především rozdělení podle morfologie

26. DERMATOFYTA

- patří mezi **vláknité mikromycety**
- společná vlastnost – afinita ke keratinu (**keratinofilní houby**), mají schopnost keratinolýzy, využívají ho v metabolismu jako živinu,
- jsou vůbec **nejčastějšími původci infekcí kůže, vlasů, chlupů a nehtů**

Morfologie

- septované větvené vlákna
- na vláknech lze pozorovat být **mikrokonidie, makrokonidie** (charakteristický vzhled pro jednotlivé druhy) a **chlamydokonidie**

Kultivace

- u většiny trvá 2 - 6 týdnů
- kolonie mají typický vzhled umožňující zařazení houby do rodu
- spodina kolonií bývá pestře pigmentovaná
- optimální teplota 30 - 38°C
- růst některých druhů podporuje přidání **thiaminu** do půdy

Biochemická aktivita

- k diagnostice se běžně nevyužívá
- můžou produkovat řadu exolátů, např. proteasy, lipasy, elastasu, ureasu, apod.
- k rozlišení některých druhů *Trichophyton* se používá ureasový test

Patogeneze

- patogenita pro člověka obvykle nízká
- dermatofyty se obvykle uchytí v místech poškození kůže a velmi pomalu prorůstají do okolí
- infekce mají nenápadná plíživý nástup i průběh, obecně se nazývají tinea (dermatofytózy)
- postup vzniku kožních lézí:
 - adheze konidií (12 hodin) → germinace konidií (24 - 30 hodin) → proliferace hyf (2 - 3 dny) → postupný průnik vláken do keratinizovaných vrstev a stratum corneum epidermis
- důležitými **faktory virulence** jsou **keratinolytické proteasy**
- do hlubších tkání nepronikají – brání jim v tom sérové inhibitory, inhibitory keratinas a celulární imunita
- na vzniku kožních lézí se podílí zánětlivá odpověď makroorganismu zprostředkovaná hlavně T-lymfocyty a cytokiny
- infekce dermatofyty probíhá v několika fázích:
 - inkubační doba - spory rostou a tvoří vlákna
 - období klinických projevů - šíření infekce do zdravé tkáně
 - období klidu - vytvoření hranice mezi postiženou a zdravou tkání
 - hojení nebo přechod do chronicity

Epidemiologie

- podle zdroje nákazy se dermatofyta dělí:
 - antropofilní - parazitují na především na člověku → chronický průběh → mírné projevy zánětu, obtížná léčba (*T. rubrum*)
 - zoofilní - parazitují především na zvířatech, infekce u lidí příležitostně; akutní průběh → výrazné zánětlivé projevy, snadnější léčba infekcí než u antropofilní etiologie (*M. canis*)
 - geofilní - žijí v půdě na keratinových strukturách živočišného původu, frekvence infekce u lidí, její průběh, charakter a úspěšnost léčby jako u zoofilních dermatofyt (*M. gypseum*)
- dermatomykózy jsou častým onemocněním - postihují nejméně 10% světové populace

- způsob přenosu
 - přímým kontaktem s infikovanými osobami, zvířaty či půdou
 - nepřímé šíření kontaminovanými předměty či povrchy (tělocvičny, bazény, společné používání oděvu, obuvi nebo osušek, které mohou obsahovat infekční materiál např. kontaminované kožní šupiny nebo chlupy)
- ve vhodném prostředí mohou spory přežívat i rok
- zdroje spor jsou všudepřítomné, proto je u jednotlivých případů dermatomykóz (hlavně těch, způsobených antropofilními druhy) obtížné určit specifický zdroj infekce a způsob jejího přenosu

Léčba

- může trvat řadu týdnů i měsíců
- lokální je určena k léčbě kožních infekcí, které nepostihují vlasy, nehty
 - **cyklopiroxolamin** nebo **azoly (mikonazol, klotrimazol, ekonazol a tiokonazol** v 1-2% koncentraci jako krém, prášek nebo tělové mléko) nebo **terbinafin** (1% krém)
- systémová je indikována především k léčbě tinea unguium, tinea capitis a tinea barbae, komplikovaných případů ostatních dermatomykóz (rozsáhlejší postižení, rekurentní infekce, tvorba pustul nebo abscesů atd.)
 - **terbinafin** nebo **moderní triazoly (flukonazol, itrakonazol)**

Laboratorní průkaz

- materiál: kožní šupiny, nehty, vlasy, chlupy (před odběrem vzorku je nutno dezinfikovat místo odběru 70% etanolem)
- **přímý mikroskopický průkaz** – louhové preparáty, event. barvených Ryluxem nebo inkoustem Parker
- **kultivace**
 - zakládá se na 2 - 3 šikmé Sabouraudovy agary
 - přídavek chloramfenikolu a gentamicinu (zabránění bakteriální kontaminace), příp. cykloheximidu (potlačení rychle rostoucích saprofytických hub)
 - při 28 - 30°C, po dobu aspoň 3 týdnů
 - kultury se vyšetřují makroskopicky a mikroskopicky, případně speciálními testy (ureasový test, test povzbuzení růstu thiaminem, test perforace vlasu in vitro apod.)
- specifickým **imunofluorescenčním testem** jde prokázat antigeny některých druhů pomocí monoklonálních protilátek (=rychlá diagnostika)
- nepřímý průkaz se v praxi běžně neprovádí

Prevence

- protiepidemická opatření
 - včasná diagnostika
 - okamžitá léčba infekce u člověka, hospodářských zvířat
 - periodické prohlídky dětských kolektivů
- hygienická opatření
 - dodržování hygienických předpisů v holičstvích, kadeřnictvích, bazénech
 - gumové koberečky
 - dezinfekce podlahy
 - cirkulace vody ve sprchách
 - důkladné vysušení nohou vlastním ručníkem
 - používání pot sajících bavlněných ponožek, častá výměna
 - dezinfekční zásypy

KLINICKÝ OBRAZ DERMATOFYTÓZ

- dermatofyta postihují str. corneum kůže a kožní adnexa (vlasy, vousy, chlupy, nehty)
- průnik pod str. granulosum bývá vzácný
- klinické projevy dermatomykóz závisí na místě infekce
- infekce vyvolané dermatofyty se označují názvem **tinea**
- různé druhy dermatofyt mohou způsobovat léze vyznačující se stejnými klinickými projevy

Tinea capitis

- postihuje vlasatou část hlavy, postihuje kůži i vlasy
- způsobena zástupci rodů *Microsporum* (*M. canis*) a *Trichophyton*
- infekce může mít různý rozsah
 - mírná, téměř subklinická forma, s lehkým zarudnutím, olupující se šupinky kůže, matné šedé vlasy, vlasové pahýly
 - zánětlivá reakce s folikulitidou, rozsáhlé jizevnaté oblasti, ložiska alopecie, někdy doprovázená horečkou, malátností a regionální lymfadenitidou
- hlavně v dětském věku
- poškození vlasů – infekce (tvorba spor) může probíhat na povrchu vlasového vlákna (ektothrix), nebo uvnitř (endothrix)

Tinea barbae

- poškození vousů
- povrchová forma
 - okrouhlá ložiska světle červené barvy, v centru se olupují
 - vousy se lámou a vypadávají
- hluboká
 - silná zánětlivá reakce (pustulární folikulitida)
 - tvorba abscesů a píštělí
 - častěji způsobena zoofilními dermatofyty

Tinea corporis

- postihuje nevlasovou **kůži trupu a proximálních částí končetin**
- charakteristický vzhled léze: anulární šupinatá ložiska, která splývají v rozsáhlé léze
- v některých případech dobře ohraničené léze, u jiných je rozměr a tvar ložiska variabilní
- různý stupeň zánětlivého poškození, bouřlivější zánětlivá reakce se objevuje u onemocnění způsobených zoofilními a geofilními dermatofyty
- tinea imbricata
 - specifické projevy tinea corporis, způsobené pouze druhem *Trichophyton concentricum*
 - charakteristická koncentrickými kruhovitými ložisky, která jsou pokryta šupinami, léze pokrývají celé tělo
 - geograficky vázaná na oblasti jihovýchodní Asie, Střední a Jižní Ameriky

Tinea cruris

- vyskytuje se **v tříselné oblasti**, nejčastěji u mladých mužů v letních měsících (po zapaření v těsném oděvu)
- projevem je erytematózní ložisko, kryté suchými šupinami, obvykle bilaterální, často symetrické (motýlovitý tvar) s vyvýšenými, ostře ohraničenými okraji, které bývají poseté drobnými puchýřky
- hlavním subjektivním příznakem je intenzivní svědění
- původci: *T. rubrum*, *E. floccosum*

Tinea pedis a manuum

- původci *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*
- je nejčastější dermatomykotickou infekcí
- u tinea pedis jsou nejčastěji postiženy plosky a meziprstní prostory, u tinea manuum palmární a interdigitální oblasti
- různá klinická manifestace (zejména u tinea pedis)
 - intertriginózní (interdigitální) forma – nejčastější, prezentuje se macerací, olupováním, tvorbou trhlinek, hlavně v prostorech mezi 4. a 5. prstem
 - hyperkeratotická forma – má chronický průběh a prezentuje se především tvorbou stříbřitých šupinek, které kryjí narůžovělou kůži na ploskách, patách a bočních stranách chodidla („mokasínové chodidlo“)
 - vezikulární forma – relativně vzácná a je charakteristická tvorbou vezikul a pustul
- v některých případech může dojít k superinfekci gramnegativními bakteriemi nebo kvasinkami - u lidí, pracujících ve vlhkém prostředí, nosících pevnou neprodyšnou obuv - subjektivní svědění bývá nahrazeno bolestí

Tinea unguium (onychomykóza)

- působí *T. rubrum*, *T. interdigitale* + i kvasinky
- hlavně u dospělých, často palce na nohou
- pacienti mívají současně dermatomykotickou infekci i jiných partií těla (plosky nebo paty)
- 2 formy:
 - invazivní subunguální
 - povrchová
- postup infekce
 - od volného okraje nehtu směrem ke kořeni (na rozdíl od kandidové onychomykózy)
 - postupné ztluštování nehtové ploténky
 - deformace, lomivost, uvolňování
 - hromadění zápachajícího detritu

ZÁSTUPCI DERMATOFYTŮ

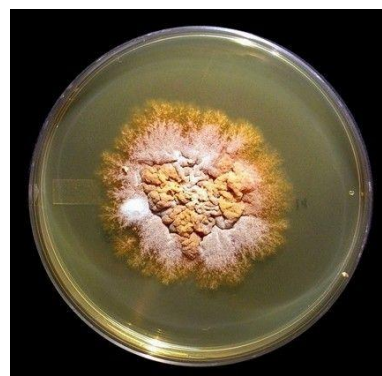
Rod *Trichophyton*

- *T. rubrum* (antropofilní), *T. interdigitale* (dříve *mentagrophytes* - zoofilní)
- popis *T. rubrum*:
- vzhled kolonií
 - středně rychlý růst na Sabouraudově agaru
 - morfologie povrchu kolonií se značně liší; vzdušné mycelium může být vatovité, sametové nebo práškovité, střed může být vyvýšený nebo s centrální vkleslinou a radiálně uspořádanými záhyby;
 - barva je bílá, nažloutlá, často s červeným prstencem
 - spodní strana je obvykle intenzivně červená, šíření červeného pigmentu i do okolního média
- mikroskopický obraz
 - makrokonidie mají tužkovitý tvar, se třemi až osmi buňkami
 - mikrokonidie jsou pyriformní, převážně jednotlivě



Rod *Epidermophyton*

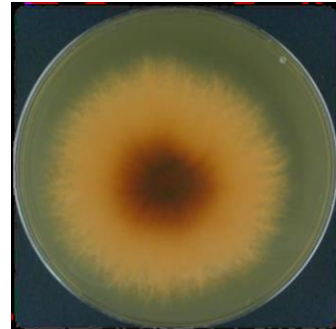
- *E. floccosum* (antropofilní)
- středně rychlý růst na Sabouraudově agaru
- charakteristická barva: žluto-hnědá, se sklonem ke změně na zelenou; střed je vyvýšený nebo propadlý, zvýrazněný paprčitými rýhami; spodní strana je světle hnědá



- mikroskopie
 - kyjovité makrokonidie, vyrůstající obvykle ve skupinkách z jednoho místa, tvořené 2-4 buňkami, stěny jsou tenké a hladké
 - mikrokonidie chybí

Rod *Microsporum*

- *M. adouinii* (antropofilní, vzácný), *M. canis* (zoofilní, častější), *M. gypseum* (geofilní)
- popis *M. canis*:
- vzhled kolonií
 - rychlý růst na Sabouraudově agaru
 - povrch je plochý, sametový, tmavě žlutý, střed je vatovitěho nebo vláknitého vzhledu s práškovitými oblastmi, ze středu radiálně vybíhající rýhy
 - spodní strana je chromově žlutá
- mikroskopický obraz
 - makrokonidie mají vřetenovitý tvar, 6-15 buněk
 - málo mikrokonidií, jednotlivě



27. ROD CANDIDA

KVASINKY OBECNĚ

- mikromycety, podoba kulatých, oválných nebo protáhlých buněk, obecně se označují jako blastokonidie
- průměr 3-15 µm
- z jejich povrchu pučí dceřinné buňky, které se mohou ihned oddělovat, nebo mohou setrvávat ve spojení s mateřskou buňkou (pseudohyfy)
- pravé kvasinky – za vhodných podmínek jsou schopny pohlavního množení (za vzniku asko- nebo bazidiospor), dále kvasinkovité mikroorganismy – u nichž je známo pouze nepohlavní stádium
- zástupci – *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*

Kultivace

- dobře vyrůstají během několika dní (5-7), při podezření na systémovou kryptokokózu se kultivuje až měsíc
- teplota 28-30°C, na Sabouraudově glukosovém agaru
- kolonie mají obvykle krémovitou konzistenci a lesklý hladký povrch, pokud tvoří pouzdra, tak mají mukózní vzhled
- růst při nižších teplotách (22°C) může u některých kvasinek zapříčinit drsnější, nebo jakoby až vláknitý charakter kolonií
- většina kvasinek tvoří kolonie bělavé až žlutavé barvy, pro některé kolonie je charakteristická jiná pigmentace kolonií (růžové – *Rhodotorula*, oříškovo-řezavé *Cryptococcus*, černé *Aureobasidium*)

Biochemie

- u většiny kvasinek značně pestrá
- dovedou asimilovat řadu cukrů a dusíkatých látek, některé cukry mohou pouze štěpit, aniž by je však využívaly k růstu
- na těchto vlastnostech je založena většina komerčních souprav k identifikaci
- výsledek schopnosti asimilovat různé látky se nazývá **auxanogram**
- výsledek schopnosti štěpit různé cukry – **zymogram**
- řada druhů dovede tvořit četné exoprodukty – proteasy, lipasy, elastasa, ureasa

Patogenita

- oportunní patogeny, jejich patogenita závisí na celkovém stavu organismu
- kvasinková infekce se rozvine jen v predisponovaném terénu
- dovedou vyvolat mykózy jak povrchové, tak systémové

Patogeneze

- rizikové faktory: diabetes, neuvážené podávání širokospektrých ATB potlačujících běžnou mikroflóru, dlouhodobě zavedené katétry, nesprávné stravování (převaha cukrů)
- nepravé kvasinky rodu *Candida* mohou dlouhou dobu tiše vegetovat na sliznicích v podobě blastokonidií, aniž by se klinicky projeví – klidové, saprofytické stadium. V případě, že pacientovi je např. nasazena širokospektrá ATB léčba, která vymýtí běžnou mikroflóru, kvasinky přejdou do stadia parazitického – začnou se množit a mohou invadovat do hlubších vrstev pokožky či sliznice
- některé kvasinky (kryptokoky) mají polysacharidové pouzdra chránící je před fagocytózou

Epidemiologie

- epidemický výskyt nepravděpodobný, neboť vznik a rozvoj infekce vyžaduje vždy delší dobu expozice
- přenos při těsném osobním kontaktu je však běžný

Laboratorní diagnostika

- **přímý průkaz** – mikroskopie z klinického materiálu, kultivace, identifikace, PCR
- morfologické testy
 - tvorba askospor – průkaz schopnosti tvořit pohlavní askopory. U většiny lékařsky významných druhů je však zatím známo pouze nepohlavní stadium, proto je význam uvedeného testu v rutinní praxi omezený
 - tvorba pouzder – některé kvasinky (rod *Cryptococcus*) tvoří pouzdra. Mikroskopický průkaz jejich přítomnosti je důležitý při vyšetřování likvoru při podezření na kryptokokózu CNS – nutná rychlá cílená léčba. Prokazuje se barvením podle Burriho nebo indickým inkoustem. V obou případech se barví pozadí preparátu, pouzdra se nebarví, a tak se negativně znázorní.
- růst na selektivně diagnostických půdách
 - tato média využívají schopnosti kvasinek hydrolyzovat chromogenní substráty pomocí druhově specifických enzymů
 - výsledkem je odlišné zbarvení kvasinkových kolonií
 - *C. albicans* – zelené, *C. tropicalis* – modré, *C. krusei* – růžové, *C. glabrata* – purpurové
- test tvorby klíčnicích vláken (specifický průkaz druhu *C. albicans*)
 - *C. albicans* je nejčastějším původcem mykóz
 - test vychází z poznatku, že většina izolátů *C. albicans* vytváří v séru tzv. klíční hyfy (germ tubes), jiné kandidy tuto schopnost nemají
 - výsledky již během 3hod.
 - klíční hyfy představují počáteční fázi růstu hyf nebo pseudohyf a vyrůstají přímo z kvasinkové buňky
 - klíčkou se přenesou část kolonie do zkumavky se sérem, inkubuje se 2-3h při 37°C. Zhotoví se nativní preparát, v pozitivním případě se prokáže přítomnost krátkých myceliálních vláken vyrůstajících z jednotlivých blastospor
- biochemické testy
 - testy ověřující schopnost asimilace nebo fermentace různých uhlíkatých sloučenin, především sacharidů
 - lze předpokládat, že pokud je určitý sacharid kvasinkou fermentován, bude rovněž asimilován, avšak neplatí to naopak.
 - asimilace sacharidů – auxanogramy – zjišťuje se utilizace sacharidů za přítomnosti kyslíku
 - na dně Petriho misky se připraví suspenze z jedné kolonie kvasinek
 - přidá se 10ml rozehrátého agaru, dobře promíchá a nechá ztuhnout
 - na povrch agaru se umístí disky napuštěné roztoky různých sacharidů
 - inkubuje se dnem vzhůru 1-3dny při 30°C
 - pozitivní výsledek – zvýšená intenzita růstu kultury kolem disku
 - fermentace sacharidů – zymogramy – kvašení sacharidů bez přítomnosti kyslíku
 - vyžaduje, aby kvasinky produkovaly určité enzymy (např. alkoholdehydrogenasu, pyruvátdekarboxylasu)
 - vede ke vzniku etanolu a CO₂
 - test se provádí v tekutém médiu (obsahuje pepton, příslušný sacharid, bromthymolovou modř) ve zkumavce s plynovkami
 - bromthymolová modř – indikátor pH, pouze jako kontrola kvality půdy, nemá dg. význam
 - půda se inokuluje kulturou kvasinky, inkubuje se při 25-30°C až 3 týdny
 - pozitivní výsledek – pouze tvorba plynu. Okyselení média je spíše projevem asimilace
- **nepřímý** – vazba komplementu, aglutinační metody, ELISA

ROD CANDIDA

- patří mezi **kvasinky** - jednobuněčné houbovité mikroorganismy
- množí se hlavně **nepohlavně**, charakteristické je pro ně **pučení**
- tvoří **pseudomycelia** (*soubor nepravých hyf, tvořeno několika jednojadernými buňkami*)

CANDIDA ALBICANS

Morfologie

- mikroskopický vzhled závisí od charakteru prostředí, ve kterém se nalézá, např. na typu kultivačního média
- může tvořit blastokonidie, hyfy, pseudohyfy, chlamydokonidie a zárodečné klíčky
- blastokonidie jsou oválné, měří 3-6 µm a pučí z nich dceřinné buňky
- pseudohyfa je tvořena pučícími buňkami, které se protahují a zůstávají spojeny, v místě jejich spojení je pseudohyfa zaškrncena
- chlamydokonidie jsou kulaté útvary, větší než blastokonidie, umístěné většinou na konci pseudohyfy
- zárodečné klíčky (germ tubes) se pozorují v prvních hodinách kultivace, jsou to tenké trubicovité útvary pučící z blastokonidií bez zaškrncení v místě, kde opouštějí mateřskou buňku
- všechny útvary se **barví grampozitivně**

Kultivace

- na **krevním agaru** vyroste za 24h v nenápadných drobných koloniích typického zápachu (vůně po chlebě)
- na **Sabouraudově agaru** po 48h tvoří asi 1mm velké okrouhlé, hladké, lesklé, krémově zbarvené neprůhledné kolonie, mazlavé konzistence

Fyziologie

- fakultativně anaerobní, heterotrofní
- odolné k nepříznivým podmínkám zevního prostředí; původci nosokomiálních nákaz

Biochemie

- **kvasí glukosu** za tvorby CO₂
- lze odlišit od ostatních kandid na základě **auxanogramu** (schopnost využít různé druhy cukrů a dusíkatých látek) a **zymogramu** (výsledek schopnosti kvasit cukry)
- během kvašení vytváří nižší pH, vůči kterému jsou odolné

Antigenní struktura

- antigenní cizorodost stěny na základě přítomností mannanů a glukanů ve stěně buňky

Patogeneze

- nejsou známy faktory virulence - pravděpodobně schopnost rychlého klíčení ve tkáních, tvorba proteas, přítomnost adhezínů a schopnost rychle měnit povrchové struktury
- **oportunní patogen, obecně se uplatňuje jako patogen za těchto podmínek:**
 - u novorozenců, zvláště nedonošených (přítomny ve střevě, kde ještě není vytvořená běžná mikroflóra)
 - během hormonálních změn (těhotenství, diabetes, endokrinní poruchy)
 - při dlouhodobém užívání ATB (hlavně širokospektrých, které naruší běžnou mikroflóru)
 - při oslabení imunity nebo celkových životních funkcí (těžká celková onemocnění a jejich terminální stadia)
 - při místních poruchách bariér (chirurgické zákroky, déletrvající zavedení kanyl, katetrů, apod.)

- adherence k epiteliálním buňkám → kolonizace slizničních (kožních) povrchů → tvorba pseudomycelia penetrujícího do hlubších vrstev tkání (= přechod z komenzální do parazitické formy) → průnik do krevního oběhu (u silně oslabených nemocných) → generalizace infekce

Imunita

- specifická
 - povrchové formy infekce - buněčná (T-lymfocyty)
 - hluboké formy infekce - buněčná + protilátková
- nespecifická - fagocytóza

Patogenita

- **povrchové kandidózy**
 - slizniční
 - **orální kandidóza** - nejčastějším klinickým projevem je **moučnivka (soor)** - bílé splývající povlaky na sliznici úst, patra a na jazyku (může se šířit na hltan, jícen); nejčastěji u novorozenců (přenos z matky) a prakticky všech případů AIDS
 - **vaginální kandidóza** - druhá nejčastější; svědění, pálení, bolest a zčervenání pochvy a vulvy; často bílý hrudkovitý výtok bez zápachu; *s kvasinkovou infekcí se za život alespoň 1x setká až 75%, často během těhotenství*
 - **balanitida** – postižena oblast glans penis
 - kožní
 - **intertrigózní** - v místech vlhké zapáčky (pod prsy, v podpaží, v tříslech, mezi prsty)
 - **infekce nehtů (onychomykóza)** - od infekcí dermatofyty liší tím, že začíná zánětlivým zduřením nehtového valu a postupuje distálně,
 - **chronická mukokutánní** - spjatá většinou s genetickými defekty leukocytů nebo endokrinního systému, projevuje se těžkými perzistentními nebo rekurentními infekcemi kůže, nehtů a sliznic
- **systémové kandidózy**
 - jsou vzácné
 - **orgánové a systémové** – ezofagitida, cystitida, pyelonefritida, meningitida, endokarditida (např. v souvislosti se zavedenými pomůckami při hospitalizaci), bronchitida, pneumonie
 - **generalizované** - kandidémie

Léčba

- k lokální léčbě hlavně **imidazoly** (klotrimazol, bifonazol, oxikonazol), případně ciklopiroxolamin
- na systémové kandidózy účinkují triazolové deriváty (**flukonazol a itrakonazol**) a polyenové antimykotikum (**amfotericin B**)
- k profylaxi vaginální kandidózy u pacientek s prokázanou kolonizací kandidami (např. před nasazením širokospektrých ATB) se podává jednorázová perorální dávka **flukonazolu**

Epidemiologie

- u většiny jedinců jsou kandidy běžně přítomny **v malém počtu v zažívacím traktu** + u dospělých žen **v pochvě**
- většinou **endogenní infekce**
- u novorozenců přenos z matky při průchodu porodním kanálem
- u akutně vzniklých poševních infekcí často i přenos pohlavním stykem
- rizikové faktory – nedonošenost, diabetes, těhotenství, malnutrice, malignity (leukémie), chir. zákroky, AIDS
- **exogenní infekce** – nozokomiální kmeny

Laboratorní diagnostika

- většinou **přímý průkaz**, u moučnivky a vaginální infekce (MOP VI) stačí **mikroskopie**, u ostatních navíc **kultivace**
- mikroskopie – barvení podle Grama
- kultivace (základní metoda)
 - Sabouraudův agar, chromogenní půda
 - identifikace *C. albicans* - test klíčících vláken, chlamydospóry
- biochemie - identifikace druhů (auxanogramy, zymogramy)
- sérologie
 - časný průkaz – mananový antigen + antimananové protilátky (ELISA)
 - samotné imunoglobuliny omezený význam - kvasinky součástí normální mikroflóry - nespolehlivá imunitní odpověď

OSTATNÍ KANDIDY

- označují se souhrnně jako **kandidy non-albicans**
- ***Candida tropicalis***
 - nejčastější z non-albicans
 - působí systémové kandidózy, infekce střev, respiračního traktu nebo pochvy
- ***Candida parapsilosis* a *Candida glabrata***
 - endokarditidy, zánět nehtového lůžka, zánět zevního zvukovodu, septické artritidy, peritonitidy
- ***Candida krusei*, *Candida kefyr*, ...**

ROD CRYPTOCOCCUS

Cryptococcus neoformans

- buňky jsou spíše **kulaté**, jsou obklopeny mohutným **mukopolysacharidovým pouzdrém**
- pučící buňka je na rozdíl od kandid spojená s mateřskou buňkou jen úzkým krčkem
- **kolonie** – výrazně mukózní, krémové, časem mohou tmavnout
- všechny kryptokoky tvoří **ureasu**

Patogeneze a patogenita

- branou vstupu je respirační trakt, odkud se krví dostává do mozku a na meningy
- faktorem virulence je pouzdro
- u oslabených osob může vyvolat **fatální pneumonie, meningitidy a sepse**
- dále může postihnout kůži, ledviny, kosti nebo klouby

Epidemiologie

- sérotypy A-D
- většinou sérotypy A a D – množí se v trusu městských holubů, nebo doma chovaných ptáků (např. kanárek)

Terapie

- kombinace **amfotericin B + flucytosin**, doléčuje se **flukonazolem**

Laboratorní průkaz

- opouzdřené buňky lze prokázat v likvoru negativním barvením
- materiál – likvor, krev, bronchiální sekret, moč

Další zástupci

- **Cryptococcus albidus, Cryptococcus laurentii** - onychomykózy a infekce kůže

DALŠÍ RODY

Rod *Blastoschizomyces*

- **B. capitatus** - u pacientů s leukémiemi diseminované procesy s fatálním průběhem

Rod *Geotrichum*

- **G. candidum** - nejčastěji izolován z dýchacích cest a GIT, často působí infekce u lidí s DM nebo imunosupresí

Rod *Hansenula*

- **H. anomala** - katéetrové sepse
- **H. polymorpha** - vypěstována z uzlin mediastina při chronické granulomatozní chorobě

Rod *Malassezia*

- **M. furfur**
 - vyskytuje se jako komenzál na kůži člověka
 - původce **pityriasis versicolor** - benigní povrchové onemocnění kůže, projevuje se kávově zbarvenými skvrnkami kůže, které mají tendenci splývat v plochy za vzniku depigmentace epidermis
 - u nedonošenců a imunokompromitovaných osob katérové sepse a pneumonie

Rod *Rhodotorula*

- **R. rubra**
 - obývají vlhkou kůží a vlhké prostředí (závěsy ve sprchách, zubní kartáčky)
 - tvoří červené kolonie
 - občasné onychomykózy, nebo infekce kůže a sliznic

Rod *Saccharomyces*

- **S. cerevisiae**
 - potravinářské kvasinky, považují se za nepatogenní
 - poměrně často se izolují z vaginálních mykóz

Rod *Torulopsis*

- **T. glabrata** - velmi často izolován u cystitid žen, vzácně i endokarditidy a meningitidy; někteří ho řadí do rodu *Candida*

Rod *Trichosporon*

- **T. asahii**
 - vzhledem a biochemickou aktivitou podobný rodu *Candida*
 - původce tzv. bílé piedry – onemocnění kůže, tropické a subtropické oblasti
 - může se uplatňovat jako původce diseminovaných infekcí u imunokompromitovaných jedinců, infekcí kůže a nehtů

29. VLÁKNITÉ MIKROMYCETY, ROD ASPERGILLUS

- rozdělení – Zygomycety, Hyalinní mikromycety, Pigmentované mikromycety (skupina *Dematiaceae*), Dermatofyta

1) ZYGOMYCETY

- název se vztahuje ke tvorbě zygoty během jejich pohlavního cyklu
- jejich hyfy jsou neseptované, resp. velmi řídce septované
- z antimykotik je účinný pouze **amfotericin B**

Morfologie

- vyrůstají velmi rychle i na chudém agaru s pouhou sladinou, za pár dnů zaplní Petriho misku
- povrch kolonií má kožíškovitý vzhled; původně bílé kolonie s dozráváním konidií nabývají tmavé, šedé nebo hnědočerné zbarvení
- pokud roste v Petriho misce, mohutný nárůst vzdušného mycelia může až nazvedávat víčko

Patogeneze

- infekčním tělískem zygomycet se nezdají být konidie, spíš fragmenty hyf
- branou vstupu bývá nosní dutina nebo plíce, méně často poraněná kůže (popáleniny)
- faktorem virulence je agresivní růst hyf ve tkáni, jsou výrazně angioinvasivní
- v cévách vznikají „živé tromby“ – ze zmeti hyf, trombocytů a leukocytů; z cév se mohou uvolňovat a jako emboly rozsévají infekci po organismu
- postižené tkáně propadají nekróze, k úmrtí pacienta může dojít během několika dnů

Patogenita

- vyvolávají choroby zvané zygomykózy
- **rhinocerebrální zygomykóza**
 - nejčastější forma
 - začíná ve vedlejších nosních dutinách jako nekrotizující sinusitida, rychle se šíří na očníci, tvář nebo patro a posléze do mozku
 - k úmrtí dochází během týdne
 - důležitým příznakem je černá nekrotická léze viditelná na patře
- **plicní zygomykóza**
 - po inhalaci infekčního materiálu, nebo při diseminovaném procesu
 - u leukemiků, u příjemců kostní dřeně
- **kožní zygomykóza**
 - komplikace ostatních forem (zejm. u imunosuprimovaných), nebo primárně u popálenin, nebo v místě poranění
- **diseminovaná zygomykóza**
 - nejčastěji z plicní formy, metastazuje do mozku
 - u leukemiků

Epidemiologie

- zdrojem je zevní prostředí – půda, nebo rozkládající se organická hmota (ovoce, starý chléb)
- ač jsou jejich spory často přítomny ve vzduchu, onemocnění jsou spíše vzácná

Terapie

- **amfotericin B** – dlouhodobě

Laboratorní průkaz

- kvůli rychlosti a specifitě – mikroskopie hyf v postižené tkáni
- na druhém místě kultivace
- materiál – bioptické vzorky a seškraby
- připravují se z nich louhové preparáty s přidavkem fluorescenčního barviva, které se váže na chitin buněčné stěny hub (Rylux), odečítání fluorescenčním mikroskopem. Pátrá se po širokých, nepravidelných, neseptovaných hyfách větvičích se v odstupu 90°

Rod *Rhizopus*

- zástupci – *R. arrhizus*, *R. microsporus*
- na kolonii lze lupou rozeznat útvary podobné špendlíkům s černou hlavičkou – tyto útvary jsou v substrátu (např. na chlebu) upevněny hyfami připomínající kořeny. Hlavička zvaná sporangium je plná černých výtrusů, neboli konidií.
- nejčastější původce zygomykóz, zejm. rhinocerebrálních
- predispozice – diabetici v acidóze

Rod *Mucor*

- zástupce – *M. piriformis*, *M. plumbeus*
- vyvolávají rhinocerebrální mykózy, otomykózy zevního zvukovodu a infekce rozsáhlých popálenin

Rod *Absidia*

- zástupci – *A. corymbifera*
- u predisponovaných jedinců vyvolává otomykózy zevního zvukovodu, pneumonie a jiné infekce
- jsou citlivější na více antimykotik než jiné zygomycety

Rod *Cunninghamella*

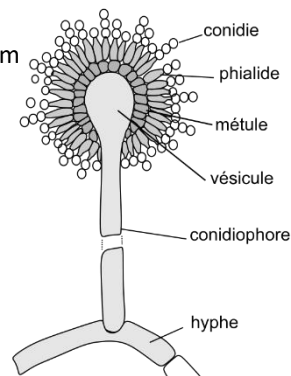
- zástupci – *C. bertholletiae*
- infekce hlavně u osob s oslabenou imunitou (leukémie), často nozokomiální nákazy

2) HYALINNÍ MIKROMYCETY

- hyalinní značí, že jejich hyfy nejsou tmavě zbarveny
- hyfy jsou septované

Rod *Aspergillus*

- patří mezi **rychle rostoucí hyalinní mikromycety** tvořící konidie
- tvoří kolonie do 3 dnů, charakteristické jsou pestré **pigmenty** (žluté, žlutozelené, zelenomodré, hnědé, černošedé)
- pigmentace je zvláště výrazná při kultivaci na **Czapekově-Doxově agaru**
- septované hyfy s dvojitě konturovanou stěnou, větví se v pravém úhlu, tvoří pravé mycelium
- z hyf vystupují kulovitě zakončené konidiofory, na jejichž zakončení nasedají výběžky (fialidy) nesoucí řetízky různě pigmentovaných konidií – celek může připomínat kropící konev
- zástupci – *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*



Patogeneze

- aspergillus je angiotropní, snadno proniká stěnou cév do jejich lumina. Může vést ke generalizované aspergilóze, nebo ke vzniku trombózy.
- postup infekce: germinace spór → proliferace hyf → tkáňová invaze → poškození cév → ischemická nekróza → rozpad tkáně

Patogenita

- **systémové mykózy**
 - plicní invazivní aspergilózy – projevuje se jako akutní nekrotizující pneumonie s infarkty
 - plicní alergická aspergilóza – farmářské plíce
 - rhinocerebrální mykózy – poškození mozku přímým šířením infekce z orbity a nosních dutin
 - aspergilom - aspergily mohou osídlit preformované dutiny (zejm. v dýchacím systému – bronchiektázie, tuberkulózní kaverny, ale také paranazální sinusy) a vytvořit tumoriformní aspergilom (mycetom), pacientům nemusí způsobovat žádné potíže
 - dále - endokarditidy, nasoorbitální aspergilózy, abscesy na různých místech, apod.
- **povrchové infekce** - onychomykózy, otomykózy
- **mykotoxikózy**
 - jsou výraznými producenty mykotoxinů, např. **aflatoxin**
 - poškozují hlavně játra a ledviny
 - toxiny se hromadí v substrátech kontaminovaných aspergily a mohou tak být **zdrojem i hromadných otrav**
 - hlavně různé **oříšky a sušené plody** - *arašidy, pistácie, datle, fíky, hrozinky, ...*

Epidemiologie

- zdroj infekce - nejčastěji vnější prostředí (stavební práce v nemocnicích, ventilační systémy na odděleních, květiny, koření, čaj...)
- způsob přenosu
 - vzduchem (inhalací prachových částic kontaminovaných konidii)
 - kontaminovanými předměty (lékařské nástroje při operacích srdce, oka...)
- vnímaví jedinci - pacienti s neutropenií, s porušenou funkcí granulocytů, po transplantacích, léčení kortikoidy nebo cytostatiky

Léčba

- invazivní infekce
 - **vorikonazol** (1. volba), alternativa amfotericin B, itraconazol
 - doplňková léčba: chirurgická, imunoterapie
- aspergilom
 - optimální strategie není dosud stanovena, jde hlavně o prevenci život ohrožující hemoptýzy
 - endobronchiální nebo intrakavitární instilace antimykotik
 - definitivní léčba chirurgická
- alergická plicní aspergilóza
 - kortikoidy, itraconazol

Laboratorní průkaz

- kultivace na Sabouraudově agaru, 35-37°C, 2-7 dní
- identifikace:
 - popis kolonií – velikost, vzhled vzdušného a bazálního mycelia, pigmentace
 - mikroskopie – typicky dichotomicky větvené, septované hyfy; popis spor (velikost, vzhled, uspořádání)
- sérologický průkaz – průkaz aspergilového antigenu (galaktomananu)

Rod *Fusarium*

- zástupce – *F. solani*
- původci infekcí u imunokompromitovaných
- způsobují choroby zvané **fusariózy**
 - lokalizované povrchové – keratitidy, onychomykózy, infekce popálenin, sinusitidy
 - lokalizované hluboké – endokarditidy, osteomyelitidy, podkožní nebo mozkové abscesy
 - disseminované infekce – u neutropenií, často fatální průběh

Rod *Emmonsia*

- zástupce – *E. crescens*
- vyvolává onemocnění **adiaspiromykóza**
 - člověk se nakazí inhalací infikovaného prachu, vdechnutí částic mycelia vede k implantaci v plicích
 - postiženy jsou plíce, kde se nacházejí solitární granulomy
 - diseminovaná forma s bilaterálním plicním postižením je velmi podobná miliární tuberkulóze

Rod *Penicillium*

- podobně jako aspergily tvoří rozmanitě pigmentované kolonie, jejich růst je velmi rychlý
- v mikroskopickém obraze rozštěpené fialidy s řetízky konidií připomínají štětec
- některé druhy jsou používány v potravinářství (výroba sýrů)
- až donedávna byl celý rod považován za nepatogenní
- *P. marneffe*
 - vyskytuje se v jihovýchodní Asii
 - u nemocných s AIDS dokáže vyvolat diseminované smrtelné infekce, postihuje hlavně plíce, játra a kůži

3) PIGMENTOVANÉ MIKROMYCETY SKUPINY *DEMATIACEAE*

- vyznačují se přítomností tmavého zbarvení způsobeného melaninem ve svých vegetativních buňkách anebo konidiích
- onemocnění způsobené mikromycetami z této skupiny se obvykle dělí na feohyfomykózy, chromoblastomykózy a mycetomy
- **feohyfomykóza**
 - všechny mykotické infekce, při nichž v postižené tkáni nalézáme septované hyfy s tmavě zbarvenou stěnou
 - postižena může být kůže, podkoží, oko, nosní dutiny, ale i plíce, kosti, mozek, nebo může být generalizovaná
 - léčba: **itrakonazol, terbinafin**
 - průkaz: mikroskopie, kultivace
 - zástupci - rody *Scedosporium*
- **chromoblastózy:**
 - chronické, lokalizované kožní či podkožní tropické mykózy, u nichž ve tkáni místo hyf nalézáme útvary zvané sklerotická tělíska. Tělíska obsahují hnědé, oválné silnostěnné buňky se septy, která je dělí na poloviny a čtvrtiny
 - zástupci - rody *Fonseca*, *Phialophora*, *Cladophialophora*
- **mycetomy:**
 - místní, chronická, nepřenositelná granulomatózní infekce, která postihuje kůži a podkoží, později někdy i kosti
 - vyskytuje se v tropech, rozvine se po poranění trny, rybími ostny, ale i po kousnutí hmyzem
 - léze hnisají, vznikají v nich podkožní abscesy, které se vyprazdňují píštělemi. Vytékající hnis obsahuje zrna zvaná sklerotická tělíska, několik mm velká, podle agens různě zbarvená
 - na rozdíl od mycetomu aktinomykotického se mycetom vyvolaný plísněmi nazývá eumykotický
 - léčba: chirurgický výkon + amfotericin B
 - zástupci – rody *Pseudoallescheria*, *Acremonium*, *Madurella*, *Exophiala*

30. ROD PNEUMOCYSTIS JIROVECI, DIMORFNÍ MIKROMYCETY

PNEUMOCYSTIS JIROVECI

- rod *Pneumocystis* byl dlouho považován za prvoka, na základě molekulárních, biochemických a ultrastrukturálních analýz je nyní řazen mezi fungi
 - jeho mitochondrie mají lamelární strukturu, stejně jako mitochondrie hub, zatímco mitochondrie prvoků mají strukturu tubulární
 - jeho cysty obsahují tělíska podobná askosporám askomycet, a jeho rRNA je homologní s rRNA askomycet, zčásti i zygomycet
- naproti tomu, *Pneumocystis carinii* má řadu vlastností atypických pro houby:
 - místo ergosterolu obsahuje cholesterol – rezistence na amfotericin B, vážíciho se na ergosterol, nebo na imidazoly, které zasahují do jeho syntézy
- *Pneumocystis jirovecii* – v roce 1999 tak byly pojmenovány lidské kmeny *P. carinii* na počest českého parazitologa

Morfologie

- morfologicky se rozeznávají tři formy:
 - **trofozoiti** - mají amébovitý tvar a na povrchu tubulární výběžky.
 - **cysty** - tvar elipsoidní až kulovitý, zralé obsahují 8 jader (spor); nebarví se Giemsou
 - **precysta** - mezistádium, kdy ještě není tenká stěna trofozoita přetvořena na tlustou stěnu cysty

Patogenita

- způsobuje tzv. **pneumocystovou pneumonii**, která probíhá jako intersticiální pneumonie a která může končit fatálně
- klinicky **potíže při dýchání, vysoká dechová frekvence, neklid, cyanóza, infiltrace plic, plicní emfyzém**
- ve zdravé dospělé populaci se onemocnění téměř nevyskytuje, i když agens lze prokázat i u některých zdravých osob
- častější je u imunokompromitovaných osob, často pacientů s AIDS nebo pod chemoterapií
- u zemřelých na pneumocystovou pneumonii lze pneumocysty nalézt v uzlinách, slezině a dalších orgánech

Patogeneze

- **trofozoiti** po vdechnutí nasedají v alveolech na povrch pneumocytů a pomocí tubulárních výběžků se do nich zanořují (uchycení parazita je velmi pevné, proto pro diagnostiku bronchoalveolární laváže je potřeba použít až třetí, nebo čtvrtou porci materiálu)
- trofozoiti se množí příčným dělením, u jedinců s postiženou imunitou zaplní celou dutinu alveolu → **alveoly zaplněné pneumocysty** neplní funkci, dostavují se potíže při dýchání
- buněčná stěna některých trofozoitů se ztlusťuje a vzniká silnostěnná **cysta**, která obsahuje 8 jaderných tělísek
- zralé cysty praskají, tělíska jsou vykašlána (můžou být přeneseny na nového hostitele) nebo z nich vznikají noví trofozoiti, napadající další buňky hostitele

Léčba

- lékem volby je **kotrimoxazol** a **pentamidin** ve formě aerosolu

Epidemiologie a prevence

- agens je rozšířen kosmopolitně
- zdrojem nákazy je nemocný člověk, předpokládá se přenos **kapénkovou infekcí** (inkubační doba 2 měsíce)
- k přenosu stačí jen několik mikroorganismů a poměrně krátká doba expozice
- prevence je obtížná, např. nepřepřehovávání dětských kolektivů, sledování imunokompromitovaných osob (u nich je možná i profylaxe kotrimoxazolem)

Laboratorní průkaz

- **přímý mikroskopický průkaz** v bronchoalveolární laváži nebo sputu po barvení (Giemsa, toluidinová modř, stříbření dle Grocotta, fluorescenční barvení Ryluxem)
- kvůli pevnému přilnutí je nutné pro diagnostiku použít **až 3. nebo 4. porci** odsátého **materiálu** (bronchoalveolární laváž)
- citlivější než mikroskopie je průkaz **imunofluorescencí** s monoklonálními protilátkami, nebo metodou **PCR**
- nepřímý serologický průkaz se neprovádí (vzhledem k vysoké promořenosti populace), jen v epidemiologických studiích
- kultivace se zatím nedaří

DIMORFNÍ MIKROMYCETY

- typický **růst ve dvou fázích** - za nižších teplot (do 30°C) rostou ve vláknité formě, za vyšších teplot (35-37°C) v kvasinkovité formě
- **vláknitá forma** vyvolává infekce inhalační cestou nebo přes sliznice a kůži, **kvasinkovitá forma** systémové infekce tkání
- charakteristický je **pomalý růst** (kultivace 7 - 30 dnů)
- hyfy vláknité formy bývají jemné a často paralelně uspořádané. I na povrchu kolonií kvasinkovité fáze je patrný náznak vláknité struktury
- za jistých podmínek lze vyprovokovat konverzi jedné fáze ve druhou
- v diagnostice se často uplatňuje **nepřímý průkaz** pomocí komplementfixační reakce nebo metody ELISA

Rod *Histoplasma*

- zástupcem je ***H. capsulatum***, je původcem **histoplazmózy**
- vyskytuje se endemicky v USA, Africe, tropech a subtropích
- její přirozeným rezervoárem je půda znečištěná trusem ptáků, člověk se nakazí vdechnutím spor
- většina **primárních infektů je asymptomatická**; masivní infekce je provázena febrilním stavem s příznaky připomínající chřipkové onemocnění až po život ohrožující rozsáhlou oboustrannou pneumonii
- **plicní histoplazmóza**
 - podobá se tuberkulóze, s jizvením a tvorbou tenkostěnných dutin v plicích
 - probíhá ve formě disperzní bronchopneumonie s tvorbou uzlovitých formací (histoplazmonů) s centrální kaseózní nekrózou. V okolí nekrózy se objevuje specifická granulační tkáň.
 - progres je podobně jako u tuberkulózy pomalá
- **mimoplicní onemocnění** – postižení CNS, kůže; u imunokompromitovaných
- **diagnostika**
 - vyšetřuje se sputum, po obarvení vidíme kvasinkovité buňky uvnitř makrofágů
 - kultivace – na Sabouraudově agaru při 28°C tvoří chmýřité kolonie obsahující kulovitá makrokonidia pokrytá hrbolky. Po přeočkování na KA v 37°C přechází v kvasinkovitou formu
 - v séru a moči lze prokazovat histoplazmové antigeny, v séru i protilátky

Rod *Blastomyces*

- zástupcem je ***B. dermatitidis***, původce **blastomykózy** - endemická nemoc (hlavně USA)
- vláknitá forma houby se vyskytuje v půdě, k infekci může dojít inhalací prachu obsahujícího konidie
- blastomykóza začíná prakticky vždy jako **primární plicní onemocnění**, ve většině případů se spontánně zhojí
- u oslabených osob může dojít k progresi choroby s diseminací a **sekundárním postižením různých orgánů** nebo častěji ke vzniku **kožních forem** (u osob s již postiženou nebo poraněnou kůží)
- průkaz – mikroskopie, kultivace, průkaz antigenů

Rod *Coccidioides*

- zástupcem je *C. immitis*, původce **kokcidioidomykózy**
- vyskytuje se endemicky hlavně v teplých oblastech USA
- vyrůstá za kratší dobu (3-5 dní)
- jeho vlákna se rozpadají na arthrokonidie, které se snadno dostávají do vzduchu např. po tornádech nebo zemětřeseních
- u zdravých osob a pacientů s pouze mírnými imunodeficity probíhá onemocnění často asymptomaticky, **u osob s AIDS** dochází k **primárnímu postižení plic** s vykašláváním purulentního sputa a horečkou (diseminace pouze vzácně)
- diagnostika
 - mikroskopické vyšetření sputa, hnisu nebo likvoru. Pátráme po tzv. sferulách, což jsou kulaté útvary plné drobných endospor
 - kultivaci se vyhýbáme, protože rozpadající se vláknitá forma je pro personál vysoce infekční
 - průkaz protilátek – latexová aglutinace, KFR

Rod *Paracoccidioides*

- zástupcem je *P. brasiliensis*,
- běžně se vyskytuje ve Střední a Jižní Americe, postihuje většinou muže nad 30 let
- původce **parakokcidioidomykózy** (tzv. jihoamerické blastomykózy)
 - akutní nebo chronické **postižení plic**
 - forma **diseminovaná**
 - forma **mukokutánní** – postižení obličeje a orofaryngu
- důvodem, proč jsou tyto infekce častější u mužů je, že estrogen brání změně saprofytní myceliální formy ve virulentní formu kvasinkovou

Rod *Sporothrix*

- zástupcem je *S. schenckii*, původce **sporotrichózy**
- onemocnění postihuje různé tkáně