

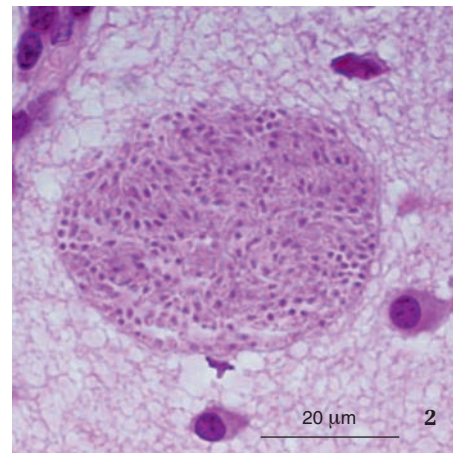
# Toxoplazmóza i po 100 letech stále záhadná (?)

Nákaza jednobuněčným parazitem *Toxoplasma gondii* patří k nejrozšířenějším infekcím lidí vůbec. Podle odhadů Světové zdravotnické organizace hostí tohoto prvoka každý třetí člověk, přitom však naprostá většina z nich o tom nemá ani tušení. Zatímco v Africe je nakaženo přes 60 % obyvatel, v Severní Americe jen lehce přes 15 %. V rámci Evropy je nakaženo např. ve Francii téměř 90 %, v Norsku jen kolem 10 % a v České republice je nakažena asi pětina populace. Některým infikovaným osobám ovšem může *T. gondii* způsobit velmi vážné onemocnění, toxoplazmózu, a nejsou-li tito pacienti včas a řádně léčeni, hrozí jim vysoké riziko smrti. Širokou lékařskou veřejností byla toxoplazmóza po deseti letech považována za mysteriózní nemoc, se kterou si nikdo pořádně nevěděl rady. Dlouho nebylo jasné, jakými cestami se nákaza přenáší, ani proč u někoho infekce zůstane latentní, zatímco u jiných jedinců dojde k rozvoji onemocnění. Letošní 100. výročí popisu prvního případu toxoplazmózy u člověka českým oftalmologem prof. Josefem Janků (blíže na str. CLXXXII–CLXXXIV kuléru této Živy) je jistě příležitostí, abychom se na toto onemocnění podívali blíže a pokusili se shrnout, co o něm již víme a jak toho můžeme využít prakticky jak v humánní, tak veterinární medicíně, ale také, co o něm dosud nevíme a proč nám stále způsobuje problémy.

Oba autoři následujícího článku pracují od počátku své kariéry ve zdravotnictví, přesto se v dalším výkladu budeme snažit od této profesionální deformace co nejvíce oprostit.

Odhalení ústřední role kočkovitých šelm v životním cyklu *T. gondii* počátkem 70. let 20. století (experimentálně ji potvrdili J. K. Frenkel, W. M. Hutchinson a J. P. Dubey v r. 1970) sice významně pomohlo k pochopení epidemiologie toxoplazmózy, z hlediska patogenetického však zůstávala tato infekce stále do značné míry záhadnou. Teprve zavedení moder-

nějších metod sérologické diagnostiky sledujících i dynamiku jednotlivých tříd protilátek (např. metody ELISA) a později také vysoce senzitivní a specifické přímé diagnostiky infekce *T. gondii* pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) pomohlo k lepšímu pochopení podstaty patogenese mající do značné míry vlastnosti typického oportunistického agens, které vyvolává onemocnění zejména při oslabení obranných mechanismů hostitele. Důležitým stimulem, který zásadním způsobem přispěl k intenzivnímu studiu problematiky toxoplazmózy, byl počátkem 80. let minulého



století příchod infekce HIV, kdy zvláště v první dekádě průběhu této pandemie patřila mozková toxoplazmóza k nejvýznamnějším příčinám nemoci a úmrtnosti pacientů s AIDS.

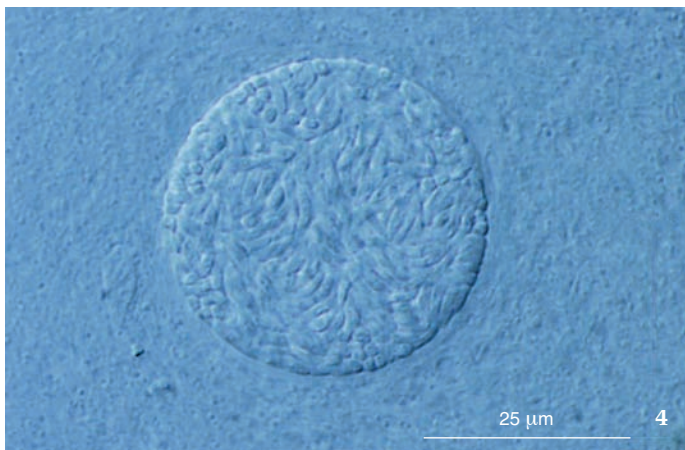
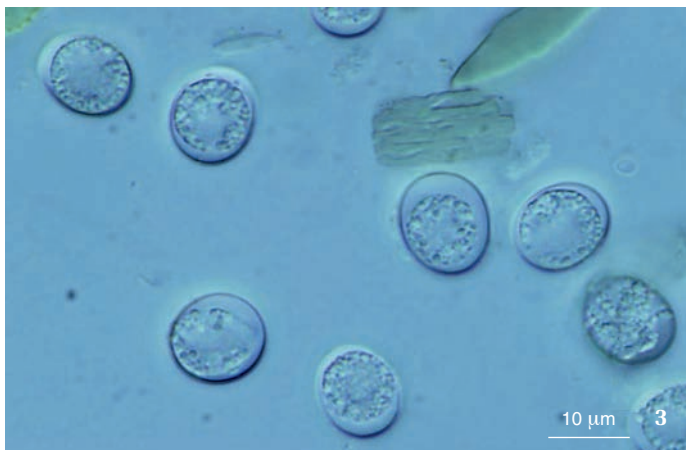
Parazitický prvek *T. gondii* patří tedy mezi kokcidie (Coccidiasina, podkmen výtrusovci – Apicomplexa), což se odráží i v jeho málo používaném českém jméne kokcidie kočičí. Vývojový cyklus *T. gondii* může být jak jednohostitelský s produkcí sexuálních stadií v kočkovitých šelmách, tak vícehostitelský se střídáním hostitelů a tvorbou asexuálních stadií v meziphostitelích. Pro kokcidie je charakteristická vysoká hostitelská specifita. Naproti tomu *Toxoplasma* vyniká nebývale širokým spektrem meziphostitelů. Teoreticky by se do cyklu mohl zapojit libovolný pták i savec, v reálném přenosu se však uplatňuje jen omezený počet druhů (zhruba 300), které jsou k nákaze vnímavé, ale parazit pro ně není příliš patogenní a s infekcí dlouho a bez problémů přežívají. Pochybné cti stát se prvním rozpoznávaným hostitelem *T. gondii* se dostalo polopouštnímu hlodavci gundi saharskému (*Ctenodactylus gundi*, obr. 1), po kterém tento parazit též získal své druhové jméno (byť trochu chybně přepsané). Nízká hostitelská specifita významně zvyšuje flexibilitu parazita, a umožňuje mu tak být jedním z vůbec nejrozšířenějších.

U *T. gondii* lze rozlišit několik genotypů, které mají pro různé hostitele rozdílnou patogenitu. Zatímco v Evropě se vyskytuje především genotyp II, v Jižní Americe existuje velká genetická heterogenita a mnohé jihoamerické kmeny mají pro člověka vyšší virulenci než kmeny běžné v Evropě.

Definitivními hostiteli *T. gondii*, ve kterých probíhá sexuální fáze životního cyklu parazita, jsou kočkovité šelmy – od malých, jako je kočka domácí, až po velké, jako např. lva či tygra. Meziphostiteli jsou pak různí teplokrevní obratlovci, kteří se mohou stát kořistí definitivních hostitelů. Vzhledem k velmi rozdílným velikostem kočičích predátorů i meziphostitelů je jejich faktické zapojení do koloběhu *T. gondii* rozdílné – malé kočky se živí především drobnými savci a ptáky, velké kočkovité šelmy dokážou ulovit i velkou kořist.

Další typickou vlastností je, že jak u zvířat, tak u lidí probíhá nákaza ve dvou úplně odlišných fázích. V akutní fázi zaplaví *Toxoplasma* celý organismus meziphostitele a rozšíří se do nejrůznějších orgánů.





**1** Gundiové saharští (*Ctenodactylus gundi*), obývající skalnaté výchozy na území Tuniska a Alžírsko, jsou v některých oblastech lovení místními obyvateli pro maso. Foto P. Velenský  
**2** Tkáňová cysta *Toxoplasma gondii* na histologickém řezu. Foto K. Blažek  
**3 až 5** Zatímco v čerstvě vyloučených, dosud nevysporulovaných oocystách *T. gondii* z trusu tygra ussurijského (*Panthera tigris altaica*) je pouze nediferencovaná hmota (obr. 3), za několik dní s přístupem vzduchu začínají během procesu dozrávání být patrní jednotliví sporozoiti, rozdělení po čtveřicích do dvojice sporocyst (5). V tkáních meziphostitelů, zde v mozku myši domácí (*Mus musculus*, 4), vznikají v průběhu chronické fáze infekce tkáňové cysty složené ze stovek bradyzoitů. Foto H. Neumayerová



Vyvolává více nebo méně závažné klinické příznaky a méně odolný meziphostitel může infekci během několika dnů až týdnů podlehnout. Naproti tomu ve fázi latentní se snaží meziphostitele co nejméně dráždit a dopřát mu dlouhý život, pokud možno ukončený kočičím predátorem, v jehož stře- vě životní příběh parazita vyvrcholí.

#### Životní cyklus *T. gondii* v přírodě

V našich krajích je nákaza běžná nejen u definitivních hostitelů (infikovaná je výrazně nadpoloviční většina koček, oocysty však vylučuje ani ne 1 % z nich), ale i meziphostitelů, ať už volně žijících (myšovitých hlodavců, divočáků ad.), nebo domácích zvířat. Poměrně vnímavé jsou ovce a kozy, u kterých může toxoplazmóza vyvolávat potraty, a také králíci, kteří bývali v minulosti v domácích chovech silně promořeni. Nakazit se může i slepice – zajímavou metodou pro zjištění kontaminace prostředí oocystami je vyšetřování kuřat volně pobíhajících ve studované vesnici. Vysoce rezistentní jsou naopak potkani a krávy, u nichž se infekce uchytlí spíše výjimečně.

Abychom se v ne úplně snadno přehledné spleti různých cest šíření infekce lépe orientovali, popíšeme si nejprve základní způsob cirkulace nákazy mezi typickým definitivním hostitelem, kočkou domácí, a obvyklým meziphostitelem, kterým je drobný hlodavec (třeba myš domácí), a posléze se podíváme, jak s tímto životním cyklem souvisí infekce ostatních teplokrevných obratlovců včetně člověka. Začneme od

čerstvě nakažené kočky, která po určité době začne vylučovat v trusu oocysty, a přes zastávku v meziphostiteli se ke kočce opět vrátíme a vysvětlíme si, jak se v ní oocysty vyvinou.

Oocysty právě vyloučené v trusu kočky nejsou zralé, a tudíž ani infekční. Teprve po několikadenní expozici vzduchu oocysty tzv. vysporulují (tedy dozrají) a v oocystě vzniknou dvě sporocysty, každá obsahující čtyři sporozoity. Zralé oocysty jsou značně odolné a za příznivých podmínek zůstávají infekční po mnoho měsíců. Vzhledem k velké mobilitě kočkovitých šelem prakticky všudypřítomně kontaminují vnější prostředí – půdu, vodu i potravu herbivorních meziphostitelů. Parazit si dokonce našel cestu i k mořským savcům, jako jsou vydry, které infikuje oocystami koncentrovanými v mořských měkkýchšších filtrujících velké objemy odpadních vod.

Poté, co vysporulované oocysty pozře vhodný meziphostitel, v našem případě myš, nastává asexuální fáze životního cyklu *T. gondii*. Po průchodu žaludkem a narušení obalu oocysty trávicími enzymy se uvolní sporozoiti a přes střešní stěnu proniknou do krevního oběhu, invadují do buněk lymfatického systému, mění se v rychle se množící tachyzoity, kteří se krevní cestou rozšíří po organismu. Tím se spustí akutní fáze toxoplazmózy. Rychlému množení tachyzoitů nestojí nic v cestě, kromě méně účinných mechanismů nespecifické vrozené imunity, jako jsou např. NK (natural killer) buňky. Po nějaké době je však tato iniciální fáze ukončena imunitní reakcí zprostředkovanou nástupem tvorby protilátek a buněčnou odpovědí. Ta sice zastaví množení tachyzoitů, ovšem kompletní eradikaci infekce z organismu zajistit nedokáže. Toxoplazmóza tak přechází do latentního stadia spojeného s trvalou perzistencí tkáňových cyst (obr. 2, 4 a 9), které obsahují klidová, jen velmi pomalu se množící stadia parazita – bradyzoity. Protože jsou tkáňové cysty maskované hosti-

telskými antigeny a mají minimální metabolismus, imunitní systém na ně téměř nereaguje, a tak zůstávají životaschopné až do konce života meziphostitele. Hlavními místy výskytu tkáňových cyst je centrální nervový systém a příčně pruhované svalstvo včetně srdce. K přenesení infekce na další organismus tak může dojít od akutně i latentně nakaženého meziphostitele. Aby se pravděpodobnost přenosu zvýšila, dokáže toxoplazma v různých fázích životního cyklu svými hostiteli velice účinně manipulovat. Již v časných fázích infekce může být hostitel hendikepován projevy akutního onemocnění, ale parazit jde v manipulování svou obětí ještě dále – podle tzv. manipulační hypotézy (podrobněji dále v textu) např. latentně infikované myši ztrácejí strach z pachu koček, a stávají se tak pro ně snadnější kořistí.

Pozře-li infikovaného meziphostitele nějaký „nekočičí“ masožravec nebo všežravec, probíhá v něm vývoj parazita stejně jako po pozření oocyst. Po natrávení tkáňových cyst nastane akutní fáze infekce s tvorbou tachyzoitů následovaná ustanovením latentní infekce se vznikem tkáňových cyst. Tento řetěz přenosu asexuálních stadií *T. gondii* může probíhat téměř donekonečna.

Jiná situace však nastane, pozře-li takto nakaženého meziphostitele kočkovitá šelma. Bradyzoiti uvolnění z tkáňových cyst infikují epiteliální buňky střešní sliznice, kde nejprve proběhne několik cyklů nepohlavní replikace následovaných tvorbou samičích a samčích gametocytů, jejichž splnutím vznikají oocysty. Množení ve střešním epitelu je provázeno intenzivními průjmovými příznaky, které usnadňují vylučování oocyst do vnějšího prostředí (obr. 3 a 5; opět jistá forma manipulace), ale po několika dnech produkce oocyst končí, kočka se uzdraví a již nikdy oocysty vylučovat nebude. Na rozdíl od kočky domácí je však pro některé kočkovité šelmy infekce *T. gondii* vysoce patogenní –

např. u středoasijské kočkovité šelmy manula (*Octolobus manul*) má primární infekce (primoinfekce) obvykle velice těžký, nezřídka smrtelný průběh.

Vrátili jsme se tak zpět na začátek životního cyklu *T. gondii* a mohlo by se zdát, že to je celý epizootologický proces cirkulace této infekce v přírodě. Skutečnost je však poněkud komplikovanější. Infekce střevních buněk je u koček provázána též tvorbou tachyzoitů s následným usazováním do tkáňových cyst a přechodem do stavu latentní infekce stejně jako u všech „nekočičích“ mezipřehoditelů se všemi důsledky – když takovou kočku uloví např. pes, nakazí se tkáňovými cystami a stane se dalším mezipřehoditelem.

*Toxoplasma gondii* má však v záloze ještě jeden „fígl“, kterým si zvyšuje pravděpodobnost přenosu na další hostitelský organismus. Nakazí-li se gravidní samice, mohou tachyzoiti přestoupit placentu a infikovat plod. Stane-li se to v časných fázích gravidity, dochází většinou k jejímu ukončení potratem. Jestliže však plod nitroděložní infekci přežije, bývají na něm často patrné známky vrozeného poškození (opět hendikepující manipulace) a do života si nese latentní infekci v podobě tkáňových cyst. Experimentálně bylo dokonce u některých koček s vrozenou infekcí prokázáno přechodné vylučování oocyst v trusu. K transplacentárnímu přenosu infekce však dochází jen při akutní fázi spojené s cirkulací tachyzoitů, opak při chronické latentní infekci vzniklé v minulosti již vertikální přenos nákazy nehrozí. Vertikální přenos toxoplazmózy v průběhu březosti způsobuje značné ekonomické ztráty v chovech řady hospodářských zvířat a jako jedna z možností účinné prevence byly vyvinuty veterinární očkovací látky.

Důmyslný systém cílených cest přenosu pojištěný množstvím různých variant a triků je zárukou trvale hojného výskytu toxoplazmózy po celém světě.

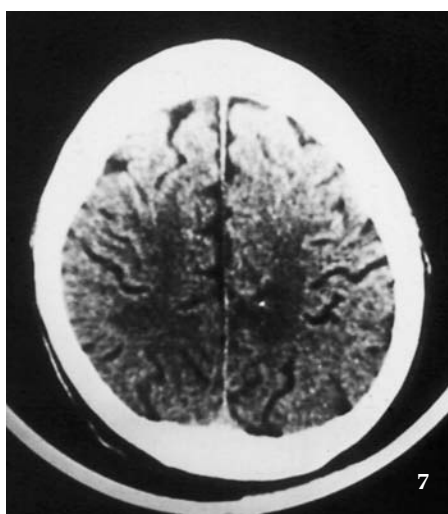
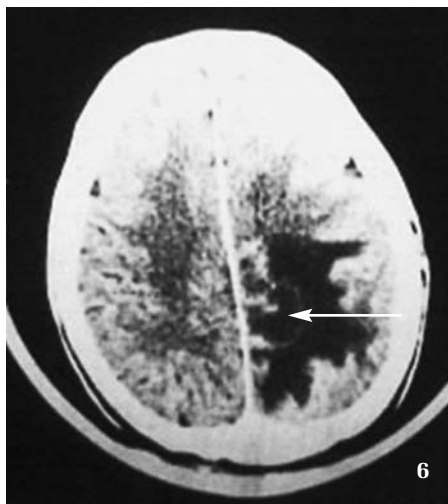
### Toxoplazmóza u člověka

● **Lidé se obvykle nakazí**, stejně jako všechny ostatní mezipřehoditelské organismy, buď tkáňovými cystami z nedostatečně tepelně upraveného masa (obvykle skopového a králičího), nebo konzumací potravy (např. neomyté kořenové zeleniny) či pitím vody kontaminované oocystami. Často diskutovanou otázkou je možnost nákazy od domácích koček při čištění kočičích záchodů. Při nízké hygienické úrovni k ní může dojít, ale zřejmě to není příliš časté – kočka vylučuje oocysty pouze jednou v životě, a to jen po dobu několika dní, a navíc jsou kočičí výkaly z domácnosti obvykle odstraněny dříve, než oocysty stačí vysporulovat.

Člověk v přírodních podmínkách představuje prakticky vždy slepý článek šíření infekce – pravděpodobnost zkonsumování člověka nějakým masožravcem je v dnešní době značně nízká a rovněž kanibalové si své srovnání obvykle důkladně vaří.

Stejně jako u všech ostatních savců samozřejmě i u člověka existuje možnost interhumánního přenosu v těhotenství a rozvoj moderní medicíny přinesl možnost přenosu při transplantacích, zvláště srdce (viz níže).

● **Průběh infekce *T. gondii*** u člověka závisí na řadě faktorů. Na prvním místě je to



stav imunity a genotyp parazita. Jistý význam zřejmě má i velikost infekční dávky, na druhou stranu způsob nakažení – zda oocystami či tkáňovými cystami – zřejmě žádnou zásadní roli nehraje.

Snad v důsledku dlouhodobého soužití s kočkami doprovázenými jejich významným parazitem se dokáže lidský imunitní systém s toxoplazmózou velice účinně vypořádat, a tak u naprosté většiny dospělých imunokompetentních netěhotných osob probíhá infekce bezpříznakově, nebo alespoň bez vážnějších komplikací. Existují však i výjimky – o co jsou méně časté, o to mohou být závažnější. Onemocnění má čtyři klinické formy, které se liší projevy a závažností. Každá z nich proto vyžaduje rozdílný přístup k diagnostice i léčbě. Jde o primární infekci, vrozenou toxoplazmózu následkem přenosu infekce z matky na plod během těhotenství, reaktivaci latentní infekce v důsledku vzniku závažné poruchy imunity a zvláštní formou je také izolovaná oční forma toxoplazmózy.

● **Primární infekce *T. gondii*** proběhne u naprosté většiny (80–90 %) imunokompetentních osob bezpříznakově nebo jako lehké přechodné horečnaté onemocnění často spojené s jednostranným zvětšením krčních uzlin. Jde o zvláštní formu postižení mízních uzlin, kterou poprvé v r. 1948 popsala vídeňská profesorka patologie s poněkud cimrmanovským jménem. Na její počest byl tento typ zánětu mízních uzlin nazván lymfadenitis Piringer-Kuchinkové. Iničiální fáze primární infekce je charakterizována cirkulací tachyzoitů

6 Mozková toxoplazmóza na vyšetření počítačovou tomografií. U HIV pozitivního pacienta s těžkou poruchou imunity, který neuzíval antiretrovirovou terapii, náhle došlo k rychlému rozvoji těžké poruchy hybnosti pravé horní i dolní končetiny. Na vyšetření hlavy počítačovou tomografií je v levé týlní oblasti mozku patrné rozsáhlé nekrotické ložisko (označeno bílou šipkou) obklopené zónou výrazného otoku mozkové tkáně.

7 Na kontrolním snímku provedeném u téhož pacienta (viz obr. 6) po šestitýdenní intenzivní protitoxoplazmové léčbě nekrotické ložisko zcela vymizelo a na jeho místě je patrná jen gliová jizva s drobnou kalcifikací. Rovněž otok mozkové tkáně kolem původního ložiska zcela ustoupil a u pacienta došlo ke kompletní obnově hybnosti obou končetin. Snímky byly zhotoveny Radiodiagnostickou klinikou Fakultní nemocnice Bulovka (obr. 6 a 7).

8 Histologické vyšetření centrálního nervového systému pacienta zemřelého na mozkovou toxoplazmózu.

Na preparátu je patrná tkáňová cysta (zoitocysta obsahující bradyzoity, viz šipka), která je obklopená zánětlivě změněnou mozkovou tkání. Preparát byl zhotoven Patologickým oddělením Fakultní nemocnice Bulovka.

9 *Toxoplasma gondii* – tkáňová cysta z mozku laboratorní myši.

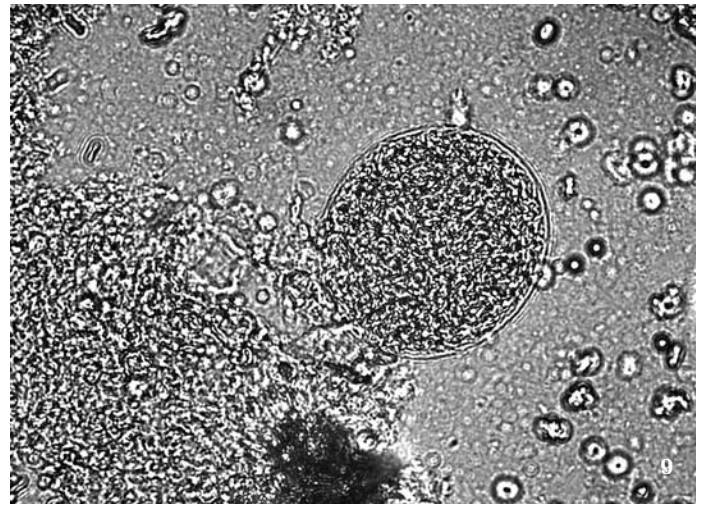
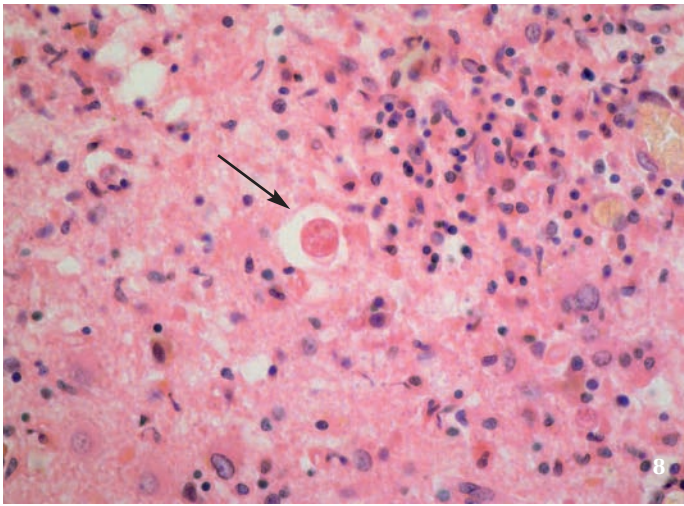
Foto D. Krsek a P. Kodým

10 Dítě s hydrocefalem způsobeným toxoplazmózou. Vyobrazení z článku J. Janků v Časopise lékařův českých (1923)

v krvi, ovšem následná imunitní odpověď množení tachyzoitů zastaví a infekce přejde do fáze celoživotní latentní infekce s trvalou perzistencí tkáňových cyst, především v centrálním nervovém systému a přičně pruhovaném svalstvu.

Lehké případy obvykle nevyžadují specifickou protiinfekční léčbu. Těžký průběh však může mít primoinfekce u imunodeficientních jedinců a také nákaza jihoamerickými kmeny *T. gondii*, kdy se i u imunokompetentních osob může rozvinout závažné onemocnění. V obou těchto situacích je nezbytná specifická protiinfekční léčba (blíže viz dále), mnohdy i s potřebou hospitalizace.

● **Vrozená toxoplazmóza** vzniká následkem přestupu tachyzoitů přes placentu, a postihuje tak prakticky výhradně děti matek, které se akutně nakazily během gravidity. Zajímavý vztah existuje mezi stadiem těhotenství, v němž dojde k akutní infekci matky, a rizikem poškození nenarozeného dítěte. S délkou těhotenství sice na jedné straně stoupá riziko přenosu, ale naštěstí klesá závažnost postižení. Dojde-li k infekci matky během prvního trimestru (prvních tří měsíců) těhotenství, je pravděpodobnost přenosu sice jen kolem 15 %, ale poškozeno bývá kolem poloviny embryí, a to obvykle tak závažně, že mnohdy dojde k potratu. Při infekci ve druhém trimestru je pravděpodobnost přenosu infekce kolem 30 % a závažné postižení bývá kolem 8 % infikovaných plodů. Typickými projevy intrauterinního poškození je tzv. Sabinova triáda, kdy se



následkem zánětu mozku rozvine hydrocefalus s kalcifikacemi v mozkové tkáni doprovázenými vývojovou poruchou oka – mikroftalmií. Toto vrozené poškození centrálního nervového systému je zpravidla spojeno se závažnými poruchami psychomotorického vývoje s celoživotními následky. Ve třetím trimestru je sice riziko transplacentárního přenosu infekce nejvyšší, až kolem 65 %, ale plod většinou zůstane nepoškozený.

Jelikož u těhotné ženy může primoinfekce proběhnout zcela bezpříznakově (absence příznaků onemocnění však nemá vliv na výši rizika přenosu infekce na plod), je třeba v graviditě preventivně provádět screening sledováním specifických protilátek. Přítomnost nízkých hladin IgG protilátek na počátku těhotenství znamená to, že k primoinfekci došlo již v minulosti, a není tudíž třeba žádných opatření. Ženám, které však na počátku těhotenství v krvi žádné protilátky nemají, je třeba doporučit, aby se vyhýbaly možné infekci, což především zahrnuje konzumaci tepelně upraveného masa a pečlivě omyté zeleniny, opatrnost při kontaktu s kočkami, zvláště s jejich trusem, a používání rukavic při práci s půdou. Dojde-li přesto během těhotenství k akutní infekci, je třeba co nejdříve zahájit léčbu přípravky, které dobře přestupují přes placentu a nejsou pro plod toxické (viz níže v textu).

● **Oční forma toxoplazmózy** obvykle vzniká následkem reaktivece bradyzoitů usídlených v sítnici. Na rozdíl od většiny jiných tkání a orgánů, kde se tkáňové cysty

běžně vyskytují, představuje oko imunitně privilegovaný orgán, ve kterém je imunitní dohled včetně kontroly aktivity infekčních agens významně modifikovaný. K reaktivaci latentní oční infekce tak může dojít i u jedinců, kteří jsou celkově imunitně zdatní. Následkem vzplanutí aktivity nitrooční infekce může být poškození sítnice spojené se ztrátou zraku. Situaci komplikuje i špatné pronikání protitoxoplazmových léků do nitra oka, takže léčba bývá mnohdy svízelná a výsledky často neuspokojivé.

● **Reaktivovaná toxoplazmóza u imuno-deficitních osob** představuje nejzávažnější formu onemocnění, které, není-li včas a správně léčeno, má zpravidla smrtelný průběh. K reaktivaci latentní infekce dochází zpravidla v podmínkách těžké poruchy buněčné imunity, typicky u pacientů s HIV infekcí a počtem CD4+ T lymfocytů pod 100 na mikrolitr (normální hodnoty jsou 700 až 1 100 na mikrolitr). Další skupinou zvýšeně ohrožených pacientů jsou osoby na imunosupresivní léčbě po transplantacích, zvláště pak hematologičtí pacienti po transplantaci kmenových buněk.

Reaktivace toxoplazmózy může postihnout řadu orgánů, ovšem vzhledem k výraznému neurotropismu agens a značné míře imunitní privilegovanosti centrálního nervového systému (podobně jako oka) většinou probíhá pod obrazem toxoplazmové encefalitidy. V místě reaktivované tkáňové cysty vzniká rychle se zvětšující nekrotické ložisko mozkové tkáně, které je provázené bolestí hlavy, poruchami hyb-

nosti, křečemi a dalšími neurologickými příznaky podle lokalizace patologického ložiska (obr. 6–8).

Extraneurální toxoplazmóza je poměrně vzácná a většinou se vyskytuje současně s postižením mozku. Nejčastější bývá postižení plic a srdce, zachvácen však může být kterýkoli orgán.

Závažný průběh toxoplazmózy se může u transplantovaných pacientů rozvinout také následkem přenosu infekce štěpem obsahujícím tkáňové cysty. Týká se to především transplantací srdce, protože tento orgán je tvořený příčně pruhovaným svalem, ve kterém tkáňové cysty bývají hojně usídlené.

● **Diagnostika toxoplazmózy** je založena na kombinovaném použití nepřímých a přímých metod průkazu infekčního agens. V běžné klinické praxi u imunokompetentních pacientů je základem diagnostiky toxoplazmózy především průkaz specifických protilátek, resp. dynamiky jejich vývoje v čase. U imunodeficitních pacientů s poruchou tvorby protilátek však mají sérologické testy jen omezený význam, a proto je ke stanovení správné diagnózy nutno využít především metod přímého průkazu agens v biologickém materiálu (krví, mozkomíšním moku, bioptickém vzorku tkáně). Klasickou a stále vysoce citlivou metodou je izolační pokus na zvířeti, nebo vysoce senzitivní i specifický průkaz nukleové kyseliny původce pomocí PCR. K pátrání po oocystách v trusu koček a nálezu cyst v tkáních latentně infikovaných mezipřítelů slouží klasická světelná mikroskopie, specifickou ultrastrukturou buněk *T. gondii* a dalších kokcií umožnilo odkrytí až použití elektronové mikroskopie.

● **Terapie infekce *T. gondii***. U naprosté většiny imunokompetentních jedinců probíhá primární infekce bezpříznakově či jen jako lehké onemocnění s výraznou tendencí k samouzdravení, a žádná specifická léčba není tedy nutná. Případy těžkého onemocnění, které vyžadují specifickou léčbu, sice prokazatelně tvoří jen zlomek celkového počtu nakažených jedinců, ale vzhledem k vysoké prevalenci toxoplazmózy a stále narůstajícím počtům imunodeficitních osob představují pro zdravotnický systém významný problém.

V současné době máme k dispozici řadu přípravků, které účinně inhibují aktivitu tachyzoitů, bohužel však zatím nemáme žádný lék, který by dokázal spolehlivě

zabít encystované bradyzoity v tkáňových cystách. Znamená to, že jednou vzniklou latentní infekci zatím nedokážeme z organismu vymýtit.

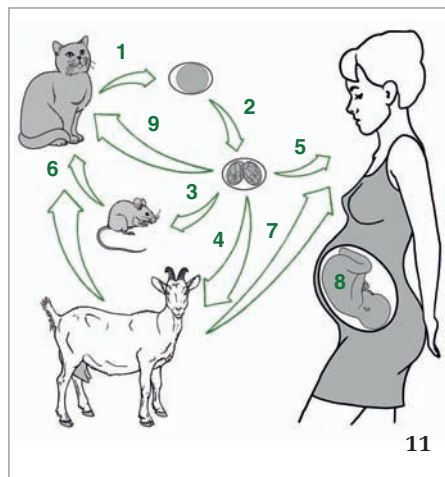
Základní a nejúčinnější léčbou všech forem toxoplazmózy je podávání kombinace dvou inhibitorů syntézy kyseliny listové – pyrimetaminu a sulfadiazinu. Pyrimetamin blokuje aktivitu enzymu dihydrofolát reduktázy (DHFR), což vede k inhibici tvorby purinů a pyrimidinů. Sulfadiazin je kompetitivní inhibitor aktivity kyseliny paraaminobenzoové (PABA). Tato vícestupňová blokáda syntézy kyseliny listové vyústí v poruchu produkce nukleových kyselin a následně v zástavu replikace tachyzoitů. Nevýhodou léčby uvedenou kombinací je značná toxicita pro kostní dřev, což může u některých pacientů způsobit i vážné poruchy krve tvorby. Alternativou při nesnášenlivosti jedné nebo obou složek kombinace pyrimetamin + sulfadiazin jsou antibiotika inhibující proteosyntézu, jako jsou některé linkosamidy, tetracykliny a makrolidy.

Při zjištění infekce v první polovině těhotenství se k léčbě užívá makrolidové antibiotikum spiramycin, které je minimálně toxické pro plod a dobře přechází přes placentu, později lze již podávat i kombinaci pyrimetamin + sulfadiazin.

### Kam jsme po 100 letech zkoumání dospěli a co zbývá dořešit?

Podarilo se nám prozkoumat životní cyklus *T. gondii* a objasnit způsoby jejího šíření, a to jak v přírodních podmínkách, tak i cesty přenosu nákazy na člověka (viz obr. 11), byť stále nezodpovězena zůstává spíše hypotetická možnost přenosu sexuální cestou. Lepší porozumění epidemiologii toxoplazmózy nám tak umožnilo vypracovat soubor doporučení pro preventivní ochranu lidí se zvýšeným rizikem závažného průběhu onemocnění. Umíme spolehlivě diagnostikovat přítomnost infekce a také rozlišovat její jednotlivé fáze. Při včas zahájené antiinfekční léčbě imunodeficitních pacientů dokážeme efektivně léčit onemocnění způsobené nekontrolovanou aktivitou tachyzoitů.

To vše rozhodně není málo, přesto však toxoplazmóza před námi toho stále ještě hodně skrývá. Je nutné definitivně potvrdit či vyloučit manipulační hypotézy o mnohostranném vlivu latentní infekce *T. gondii* na (nejen) lidské zdraví. V čele světového bádání v této problematice je se svými populárními „pokusnými králíky“ již velmi dlouhou dobu výzkumná skupina okolo prof. Jaroslava Flegra z Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy (viz také Živa 2016, 5: 268–270). Nezpochybnitelně potvrdit nebo vyvrátit tyto hypotézy je velice obtížné. Většina publikovaných prací se zatím opírá o korelační studie, které však nevypovídají nic o tom, co je příčinou a co následkem. Navíc klíčové porovnání je často založeno na vybraných malých klíčových fragmentech velkých souborů. Parametry Toxo+ a Toxo– osob se zpravidla liší o několik velmi málo procent a biologická významnost tohoto rozdílu je sporná. Ačkoliv projekt „Pokusných králíků“ např. výběrem respondentů, samovyšetřováním, chybějícím zaslepením nebo dostupností „správných“ odpovědí pro respondenty



11 Životní cyklus *T. gondii* s vyznačením cest přenosu nákazy na člověka. Kočkovitá šelma (definitivní hostitel) vylučuje v trusu do vnějšího prostředí nevyvinuté oocysty (1), které během několika desítek hodin sporulují (2) a stávají se tak infekčními pro širokou škálu volně žijících (3) i domácích (4) teplokrevných obratlovců včetně člověka (5). V těchto mezhlostitelích následně parazit vytváří v různých lokalizacích (např. v nervové soustavě nebo svalovině) tkáňové cysty, které mohou být po pozření zdrojem nákazy dalších mezhlostitelů nebo definitivního hostitele, tedy kočkovité šelmy (6). Člověk se může nakazit jak vysporulovanými oocystami z prostředí, tak syrovým masem nakažených zvířat – mezhlostitelů (7). Největší nebezpečí představuje toxoplazmóza prodělaná během těhotenství, kdy může po migraci parazitů přes placentu dojít k poškození plodu (8). Nepříliš běžná, ale možná, je rovněž nákaza kočky oocystou (9). Orig. J. Bulantová

12 Tachyzoiti mají „lukovitý“ tvar, podle něž dostala toxoplazma do svého jména *Toxo*, z řeckého toxon – luk. Foto J. Votýpka

nesplňuje základní kritéria validity epidemiologických studií, jsou jeho závěry přijímány k publikaci i v impaktovaných časopisech. Hypotézy J. Flegra o ovlivnění zdravotního stavu lidí latentní toxoplazmózou jsou vděčným tématem vědeckých i laických disputací a odborných i populárních článků. Naopak většina toxoplazmologů bere tyto závěry s rezervou. Lékaři namítají, že vina toxoplazmózy coby příčiny široké škály nemocí a postižení je patrná pouze statisticky, nikoli však klinicky. A také, že šíření těchto nedostatečně podložených zpráv na veřejnost zbytečně děsí pacienty, kteří se své latentní/chronické toxoplazmózy stejně nemohou zbavit. Jestliže by se však podařilo jednoznačně prokázat podíl infekce *T. gondii* na vzniku takových významných onemocnění jako schizofrenie, Parkinsonovy nemoci, maniodepresivní psychózy nebo Alzheimerovy choroby apod., ale také méně nápadných důsledků, jako jsou např. změny tělesné velikosti, tvaru obličeje, delikventní chování nakažených mužů nebo ovlivňování pohlaví dětí nakažených žen, nepochybně by to znamenalo nesmírně závažné

a dalekosáhlé důsledky této parazitózy pro celé lidstvo. Řešení takového problému je však dnes zcela mimo naše možnosti nejen na úrovni populační, ale i v individuálních případech, neboť dosud nemáme k dispozici žádný léčivý přípravek, který by dokázal infekci latentně usídlenou spolehlivě eradikovat. Vyléčení infikovaných osob by stejně na další šíření zoonózy v populaci nemělo žádný vliv. Případné „ozdravení“ lidské populace vymýcením toxoplazmózy by i vzhledem k její schopnosti žít v různých podmínkách a mnoha cestám jejího šíření bylo nesmírně obtížné. Pomoci by mohlo jedině vyhubení anebo alespoň přísná regulace koček – hlavně toulavých, ale i těch domácích. Toto drastické řešení je však společensky neprůchodné. Další možností, v současnosti víceméně hypotetickou, je konečně vyvinout spolehlivě účinné a bezpečné humánní očkovací látky. K tomu musíme lépe porozumět mechanismům rozvoje chronické latentní infekce a její kontroly imunitním systémem. Tyto procesy jsou navíc mimořádně zajímavé i z teoretického hlediska a jejich lepší pochopení by mohlo přinést pokrok i do jiných oblastí infekční biologie a medicíny.

Infekce toxoplazmou je v podmínkách střední Evropy nejčastější závažnou parazitózou člověka a také jde o běžného parazita volně žijících i domácích zvířat. Za svůj úspěch vděčí nejen vazbě na definitivního hostitele podporovaného člověkem, ale i flexibilnímu životnímu cyklu, který šikovně kombinuje akutní a latentní fázi infekce a umožňuje podle potřeby využít širokou plejádu mezhlostitelů. Možná si pomáhá různými „figly“, jako je navedení infikovaného mezhlostitele přímo do kočičí tlamy. Kdoví, třeba se podaří odhalit i další triky. Z těchto a řady dalších důvodů nám nezbyvá, než toxoplazmóze lidí i zvířat nadále věnovat patřičnou pozornost a její problematiku i v budoucnu intenzivně studovat.

Seznam použité literatury uvádíme na webové stránce Živy.

