

Cyklus seminářů v Lékařském domě

6. duben 2010

Paraziti - alergie, imunomodulace

Pořádající společnosti:
Česká parazitologická společnost
Společnost pro epidemiologii
a mikrobiologii ČLS JEP

Program:

Koordinátor:

Prof. RNDr. Petr Horák, Ph.D.

Katedra parazitologie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Úvod do problematiky

Doc. RNDr. Jan Černý, Ph.D.

Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Jak sání klíštěte mění imunitní odpověď hostitele

RNDr. Jiří Salát, Ph.D.

Parazitologický ústav BC AV ČR v Českých Budějovicích a Přírodovědecká fakulta JU v Českých Budějovicích

Alergení a imunomodulační vlastnosti slin krevsajícího hmyzu

RNDr. Iva Rohoušová, Ph.D.

Katedra parazitologie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Alergické projevy při helmintózách

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Parazitární infekce z hlediska alergologa

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc.

Immunia spol. s r.o., Praha

Eosinofilie u importovaných infekcí

MUDr. RNDr. František Stejskal, Ph.D.^{1,2}, Milan Trojánek³, Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.⁴

¹Oddělení tropické medicíny, Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta UK v Praze a FN Na Bulovce, Praha, ²Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, ³1. infekční klinika, 2. lékařská fakulta UK v Praze, ⁴Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Idiopatické střevní záněty a tenkohlavec prasečí

Prof. MVDr. Břetislav Koudela, CSc.

Ústav parazitologie, Fakulta veterinárního lékařství VFU v Brně, Parazitologický ústav BC AV ČR v Českých Budějovicích

Úvod do problematiky

Doc. RNDr. Jan Černý, Ph.D.

Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Alergie je patologie imunitního systému, kdy dochází k reakci namířené proti substancím/strukturám, které nejsou obecně nebezpečné a poměrně běžně se v okolním prostředí vyskytují. Struktury, proti nimž je namířena alergická reakce, označujeme jako alergeny. Alergie je jedním ze čtyř základních typů hypersenzitivit (konkrétně se jedná o hypersenzitivitu I. typu), pro niž je charakteristická nadměrná aktivace mastocytů a bazofilů prostřednictvím prokřížení vysokoafinního IgE receptoru s navázaným IgE prostřednictvím konkrétního alergenu, který je zpravidla multivalentní. Typickými alergickými reakcemi jsou ekzémy, astma, senná rýma, potravní alergie, reakce na celou řadu jedů bodavého hmyzu, jako jsou vosy nebo včely. U některých jedinců může dojít k masivní hyperaktivaci imunitního systému po setkání s běžnými alergeny z vnějšího prostředí nebo potravy, popř. léčivy ve formě život-ohrožující anafylaktické reakce.

Faktory ovlivňující to, zda se u konkrétního jedince objeví alergická reakce, jsou jak vnitřní, tak vnější. Vnitřní zahrnují genetické dispozice, pohlaví a věk. Nárůst počtu alergiků v posledních dekádách není možno vysvětlit výše zmíněnými faktory. Kandidáty na vnější faktory, které v rozhodující míře ovlivňují incidenci alergických reakcí, jsou infekční a parazitární choroby (hlavně v prvních letech po porodu, kdy se imunitní systém vyvíjí a je nejplastičtější), dále se jedná o zatížení polutanty v životním prostředí, hladiny alergenů a konkrétní typ diety.

Alergie mají výraznou rodinnou anamnézu, jednovaječná dvojčata mají pravděpodobnost, že budou trpět stejným typem alergie, cca 70%, pro dvojvaječná dvojčata se jedná o cca 40%. Nebezpečí primární alergické senzitivace je největší v dětství, hladiny IgE jsou nejvyšší v první dekádě a rychle klesají mezi 10. a 30. rokem. Obecně mají chlapci mírně vyšší pravděpodobnost alergických patologií než dívky, pro některé konkrétní patologie platí obrácená úměra (např. astma u mladších věkových kategorií). V dospělosti se rozdíl mezi pohlavími stírá.

Incidence mnoha chorob s patologií způsobenou zánětem (diabetes 1. typu, revmatoidní artritida) nebo alergickou reakcí dramaticky vzrostla v západním světě v posledních 2-3 dekádách. Prudký nárůst alergického astmatu a dalších atopií začal v šedesátých letech a stal se dnes vážným medicínským problémem. Některá konkrétní čísla z USA: 10 milionů lidí zde trpí alergickým astmatem (nárůst o 75% mezi roky 1980 a 1994), 9% populace trpí atopickým exémem (trojnásobný nárůst mezi 1960 a 1990).

Jednou z důležitých teorií vysvětlujících nárůst alergických reakcí v posledních dekádách je tzv. hygienická hypotéza, která byla poprvé formulovaná Davidem P. Strachanem. Vychází z poznatku, že za alergické reakce je zodpovědná nepřiměřená reaktivita imunitního systému prostřednictvím TH2 odpovědi. Mnoho patogenů aktivuje imunitní systém směrem k TH1 odpovědi, která atenuuje TH2 odpověď prostřednictvím zpětnovazebných mechanismů. Nedostatečná stimulace TH1 větve imunitní odpovědi tak může vést k nadměrnému posílení TH2 reaktivity, která může přerůst v alergickou reaktivitu. Vzhledem k tomu, že člověk, stejně jako ostatní organismy, optimalizoval vyladění svého imunitního systému v kontextu komplexního mikrobiálního a protozoárního prostředí, ochuzení o některé patogeny/komenzály může dramaticky ovlivnit TH1 vs TH2 rovnováhu. V tomto kontextu není překvapivé, že používání antibiotik v prvním roce života je spojeno s vyšší incidencí astmatu i

dalších alergických patologií, podobně je tomu u porodů císařským řezem ve srovnání s normálním způsobem porodu. Další proměnnou při vyladění imunitního systému ve vztahu k enviromentálním faktorům je interakce s parazity, kteří často suprimují konkrétní imunologické reakce prostřednictvím humorálních faktorů. Fakt dlouhodobé koevoluce člověka s parazity vede k představě, že imunitní systém funguje optimálně v přítomnosti parazita, bez něj je hyperreaktivní, zvláště proti antigenům podobným těm parazitárního původu. Není divu, že se objevily klinické studie testující vybrané parazity pro léčbu některých alergických stavů.

V poslední době bylo dosaženo velkého pokroku v léčbě alergických patologií – a to jak s využitím celého spektra farmak, tak modulací imunitního systému pomocí desenzitizačních (hyposenzitizačních) schémat, kdy jsou pacientovi podávány stále se zvyšující dávky alergenu s cílem nahradit humorální imunitní odpověď zprostředkovanou IgE jiným izotypem imunoglobulinů – a to IgG, které s IgE kompetuje o antigen a není schopen vyvolat alergickou reakci. Další možnou imunoterapií je intravenózní injekce monoklonálních protilátek proti IgE, které vedou k jejich degradaci a následnému snížení hladiny.

Pokrok ve studiu molekulárních mechanismů aktivace bazofilů a žírných buněk je další nadějí na cílenou modulaci jejich odpovědi. V současné době je detailně popsána signalizační dráha vedoucí od vysokoafinního IgE receptoru k efektorové degranulační reakci. Vysokoafinní IgE receptor je multimerní signalizační komplex interagující během přenosu signálu s membránovými mikrodomény obohacenými o dvojnásobně acylované tyrosin-kinázy z rodiny src, které jsou esenciální pro produktivní signalizaci. S nimi asociují adaptorové proteiny amplifikující a integrující jednotlivé signalizační moduly. Klíčové je to, zda se zvýší intracelulární koncentrace vápenatých iontů na hodnoty, které stimulují regulovanou exocytózu bazofilních granulí obsahujících celé spektrum biologicky aktivních látek zodpovědných za alergické projevy. Pro zajištění optimální odpovědi bazofilů a mastocytů na příslušný stimul je nezbytná orchestrace několika desítek signalizačních/adaptorových proteinů, každý z nich je potenciálním cílem inhibitorů, které jsou v celé řadě pracovišť testovány pro možné klinické využití. Komplexita signalizace buněčných typů zodpovědných za alergické reakce je nadějí pro nalezení nových modulátorů blokujících jejich efektorové funkce. Využití recentně charakterizovaných molekulárních mechanismů aktivace bazofilů a mastocytů je dobrým příkladem propojení základního imunologického výzkumu s klinickými aplikacemi.

Jak sání klíštěte mění imunitní odpověď hostitele

RNDr. Jiří Salát, Ph.D.

Parazitologický ústav BC AV ČR v Českých Budějovicích,
Přírodovědecká fakulta JU v Českých Budějovicích

Klíšťata jsou specializovanou skupinou roztočů, kteří se živí sáním krve na obratlovcích. Medicínský význam klíšťat v České republice spočívá především v jejich roli přenašečů původců závažných onemocnění (Lymeská borelióza, klíšťová encefalitida).

Sání klíšťat řazených do čeledi Ixodidae, kam patří i „naše“ klíště obecné (*Ixodes ricinus*), je „obdivuhodný“ a relativně dlouhodobý proces, trvající zpravidla několik dnů. Z toho důvodu se během evoluce u klíšťat vyvinulo specializované ústní ústrojí a řada fyziologických funkcí, které jim umožňují přijímat jedinou dostupnou potravu – krev hostitele. Zásadní úlohu při sání krve hrají slinné žlázy produkující řadu biologicky aktivních látek, které jsou v podobě slin průběžně injikovány do hostitele. Při procesu získávání krve se cyklicky střídají fáze sání krve s fází aplikace slin. Právě aplikace slin spojená se zpětnou sekrecí vody do hostitele umožňuje přenos patogenů.

Jedním z prvních úkolů klíštěcích slin, které jsou aplikovány do hostitele, je zabránit srážení krve, agregaci destiček a vasokonstrikci. Do dnešní doby byla identifikována řada látek obsažených ve slinách (apyráza, *Ixolaris* aj.), které interferují s hemostatickými ději. Během vlastního sání je klíště vystaveno imunitní reakci, jelikož kůže hostitele je velmi dobře vybavena pro indukci imunitní odpovědi a její rozsáhlá vaskularizace umožňuje rychlý přístup imunitních efektorů. Z toho důvodu mají mnohé komponenty slin imunomodulační účinky.

Vývoj imunitní odpovědi na sání klíšťat

a) Naivní hostitel

Při sání klíštěte na naivním hostiteli dochází v důsledku poškození integrity tkáně a přítomnosti cizorodých látek k aktivaci nejen rezidentních leukocytů přítomných v epidermis a dermis (dendritické buňky, žírné buňky, makrofágy, eozinofily), ale také keratinocytů a destiček. Tyto buňky produkují chemotaktické faktory a do místa sání přitahují další imunokompetentní buňky. V případě infestace na naivním hostiteli tvoří převážnou část buněčného infiltrátu neutrofilů (až 50 %), další část tvoří zejména eozinofily, monocyty, makrofágy, bazofily a žírné buňky. Populace profesionálních antigen prezentujících buněk je v kůži zastoupena dendritickými Langerhansovými buňkami. Tyto buňky distribuují a prezentují antigen T lymfocytům ve spádových lymfatických uzlinách a indukují tak vývoj adaptivní imunitní odpovědi, která vede ke klonální expanzi antigen-specifických T lymfocytů a tvorbě protilátek schopných rozpoznat proteiny klíštěcích slin. Mechanismy adaptivní imunity se však v případě sání na naivním hostiteli nestihnou uplatnit. Imunitní reakce vyvolaná sáním klíšťat na naivním hostiteli není dostatečně efektivní a nezabrání dokončení sání.

b) Imunní hostitel

Imunitní reakce hostitele, který byl imunizován předchozím sáním, je odlišná. Ústřední úlohu při ní sehrávají bazofily a žírné buňky. Uplatňující se imunitní mechanismus je známý jako kožní bazofilní hypersenzitivita. Jako v případě primární infestace dochází opět k aktivaci bílých krvinek přítomných v kůži (včetně antigen

specifických T-lymfocytů) a následné infiltraci místa sání efektorovými buňkami v důsledku chemotaxe. Složení infiltrátu se liší, hlavní část (více než 50%) tvoří právě bazofily (nebo žírné buňky u myší), které již mohou být „vyzbrojeny“ antigen-specifickými (rozpoznávající antigeny klíštěcích slin) homocytotropními protilátkami IgG1 a IgE. Bazofily, na které se zprostředkovaně přes tyto protilátky naváží komponenty slin, se aktivují a uvolňují obsah svých granul, jejichž významnou složkou je histamin. Tato látka lokálně zvyšuje propustnost kapilár, a tímto způsobem zpřístupňuje cílové místo dalším efektorovým buňkám (eozinofily). Není bez zajímavosti, že histamin navíc způsobuje svědění v místě svého působení, a tak může být hostitel upozorněn na přítomnost parazita. Výsledkem kožní bazofilní hypersenzitivity je zánětlivá reakce spojená s otokem v místě sání klíštěte. Taková imunitní reakce může úspěšnému sání zabránit (úhyn klíšťat, snížení množství nasáté krve, snížená plodnost). Pokusy bylo prokázáno, že sání dospělých klíšťat na morčeti indukovalo vývoj protektivní imunity k následné infestaci larev. To také ukazuje, že imunita není specifická pro jedno vývojové stadium.

Imunomodulační účinky klíštěcích slin

Podobně jako ostatní paraziti se i klíšťata snaží uniknout imunitním mechanismům hostitele. Složky klíštěcích slin jsou schopné účinně zasahovat do většiny imunologických dějů v průběhu celého sání a snižovat tak efektivní imunitní odpověď.

Již na počátku vývoje imunitní odpovědi ovlivňují komponenty slin rozpoznání antigenů klíštěte. Bylo prokázáno, že prostaglandin E₂ přítomný ve slinách klíšťat snižuje maturaci dendritických buněk. Inhibitory cysteinových proteáz ze slin klíšťat (*Ixodes scapularis*, *Ornithodoros moubata*) tlumí aktivaci dendritických buněk, snižují produkci jimi produkováných prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α) a snižují schopnost prezentovat antigen těmito buňkami. Suprese prezentace antigenu je založena na inhibici cysteinových proteáz (katepsin S a L), které se v antigen prezentujících buňkách účastní degradace antigenů na peptidové štěpy vhodné k prezentaci T-lymfocytům.

Ve slinách klíšťat byly dále nalezeny proteiny, které ovlivňují chemotaxi. Anti-chemokinové aktivity slin (například schopnost inhibovat biologický účinek IL-8 formou vazby) byly popsány u řady druhů klíšťat (*I. ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *Amblyomma variegatum*). Jeden z těchto proteinů (Evasin-1) pocházející z klíštěte *Rhipicephalus sanguineus* byl již identifikován a charakterizován. Pomocí těchto látek mohou klíšťata snižovat množství buněk (zejména neutrofilů) migrujících do místa sání. Další proteiny klíštěcích slin (Isac – *I. scapularis*, IRAC I a II – *I. ricinus*, OmCl – *O. moubata*) mají schopnost inhibovat komplementový systém, který by mohl poškozovat klíště přímo nebo zprostředkovaně, jelikož komplementové štěpy C3a a C5a známé jako anafylatoxiny mohou opět fungovat jako chemotaktické faktory a navíc aktivují žírné buňky.

Další imunomodulační účinky slin přímo ovlivňují vlastnosti efektorových buněk infiltrujících do místa sání. V případě neutrofilů byla popsána snížená fagocytární schopnost a schopnost uvolnění granulí (*I. scapularis*). U makrofágů pak byla prokázána suprese fagocytózy spojená se sníženou produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF- α) a oxidu dusnatého (*I. ricinus*, *Dermacentor andersoni*).

Vývoj specifické adaptivní imunity je slinami ovlivněn již na úrovni zpracování a prezentace antigenu, dále ovlivněním produkováného spektra cytokinů antigen prezentujícími buňkami (viz výše) a v závěrečné fázi přímým účinkem na T a B lymfocyty nebo jejich produkty. Salp15 - protein ze slin klíštěte *I. scapularis* je

schopen svou vazbou na T lymfocyty (CD4+) zabránit jejich aktivaci. Tento efekt je důležitý zejména v případě sekundárních infestací, jelikož inhibuje aktivaci rezidentních T lymfocytů přítomných v kůži. Aktivace T lymfocytů je snižována i proteinem vázajícím IL-2 (*I. scapularis*), který je T lymfocyty autokrinně produkován a je nezbytný pro jejich klonální expanzi. Je obecně přijímáno, že i u T lymfocytů ovlivněných klíštěcími slinami dochází k potlačení produkce prozánětlivých cytokinů (IL-2 a IFN- γ) a ke zvýšení produkce cytokinů IL-4 a IL-10. To má za následek polarizaci imunitní odpovědi jako celku směrem Th2 profilu. Potlačení tvorby prozánětlivých cytokinů bylo popsáno např. u proteinu Iris (*I. ricinus*). I v případě B-lymfocytů byl pozorován supresivní vliv slin klíšťat (*I. ricinus*) na jejich proliferaci. Infestace klíšťat (*R. microplus*) může vést i ke snížené produkci antigen-specifických protilátek u hovězího dobytka. U některých druhů klíšťat byly popsány proteiny schopné vázat imunoglobulin (IgG). V konečném důsledku tyto účinky narušují tvorbu specifických protilátek a jejich využití efektorovými buňkami (bazofily, žírné buňky).

Složky klíštěcích slin jsou dokonce schopné neutralizovat důležitý mediátor uvolňovaný ze žírných buněk a bazofilů – histamin, a tím tlumit lokální zánětlivou reakci. Histamin vázající proteiny byly nalezeny u různých druhů klíšťat a i jejich zastoupení ve slinách je poměrně bohaté.

Již ze samotného výčtu výše uvedených příkladů je zřejmé, že klíštěcí sliny modulují imunitní odpověď hostitele. Experimentálními přístupy bylo také potvrzeno, že lokální imunosuprese hraje zásadní úlohu v šíření nemocí přenášených klíšťaty tak, že přítomnost slin v místě sání usnadňuje přenos patogena z klíštěte na hostitele. Bylo také zjištěno, že sliny klíšťat usnadňují přenos infekčního agens mezi klíšťaty sajícími na témže hostiteli. Tento fenomén je nazýván „slinami aktivovaný přenos patogenů“.

K dalšímu čtení:

Francischetti I. M. B., Sa-Nunes A., Mans B. J., Santos I. M., Ribeiro J. M. C. (2009): The role of saliva in tick feeding. *Frontiers in Bioscience* 14: 2051-2088.

Alergení a imunomodulační vlastnosti slin krevsajícího hmyzu

RNDr. Iva Rohoušová, Ph.D.

Katedra parazitologie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Parazitismus jako životní strategie nabývá u hmyzu několika podob. Pro humánní i veterinární medicínu jsou nejvýznamnějšími **(1) ektoparazitismus** ve formě hematofágie a s ním spojený přenos závažných onemocnění a **(2) endoparazitismus**, ať už se jedná o samičku blechy *Tunga penetrans* či larvy střečků a much způsobující myiáze. V následujícím textu se budeme věnovat fenoménu hematofágie.

Hematofágie využívající jako zdroj potravy krev obratlovců se v rámci hmyzu vyvinula několikrát nezávisle na sobě u více než 14 000 druhů. Během evoluce si hematofágové osvojili dvě strategie umožňující přístup ke krvi: sát krev z hemoragií, nebo napichovat krevní kapiláry v kůži hostitele. V organismu hostitele však existují obranné mechanismy souhrnně označované jako zástava krvácení neboli hemostáza. Jedná se o komplexní a vzájemně propojené procesy, které lze rozdělit do čtyř dějů: (1) agregace a degranulace destiček, (2) vasokonstrikce, (3) koagulace a (4) indukce zánětlivého procesu. Pro úspěšné sání je tedy potřeba nejen proniknout ke zdroji krve, ale také zabránit hemostáze a následnému zánětu. V rámci hematofágie tak krevsající hmyz vyvinul celou škálu **antihemostatických a imunomodulačních faktorů** různých molekulárních charakteristik s potenciální schopností inhibovat v místě sání všechny fáze hemostáze. Množství těchto faktorů vypovídá nejen o komplexitě reakcí při hemostáze, ale i o důležitosti inhibice těchto reakcí pro úspěšné sání. Tyto látky jsou součástí obsahu slinných žláz a díky uspořádání ústního ústrojí hematofágního hmyzu může k sání a injikaci obsahu slinných žláz docházet v téměř okamžiku.

Snad nejuniverzálnějším enzymem zabraňujícím hemostázi je **apyráza**, která hydrolyticky štěpí ADP a ATP, nukleotidy, které hrají hlavní úlohu při agregaci destiček a které aktivují buňky imunitního systému. Byla popsána u většiny dosud studovaných krevsajících parazitů včetně upírů a pijavek. **Vazodilatátory** jednak usnadňují pronikání ústního ústrojí do kůže a lokalizaci krevních kapilár, při vlastním sání pak zvyšují průtok krve a umožňují dokončit sání v co nejkratší době. Ve slinách flebotomy *Lutzomyia longipalpis* můžeme najít zatím nejsilnější známý vazodilatátor – maxadilan. Unikátní vazodilatační mechanismus se vyvinul u ploštic a štěnic; jejich sliny obsahují protein nitroforin, který je nosičem molekuly NO, a po „vyložení nákladu“ vyvazuje „svědivý“ histamin. **Antikoagulační molekuly** jsou namířené především proti trombinu a faktoru X/Xa a jedná se o proteázy, fibrinolytické enzymy, disintegriny, aj. Antihemostatické molekuly většinou působí i jako **imunomodulátory**, jejich působením dochází k celkové imunosupresi lokálního zánětu. Konkrétní molekuly a jejich funkce jsou většinou neznámé. Výjimkou je výše zmíněná vazodilatační molekula maxadilan, u které by prokázán inhibiční efekt na produkci prozánětlivých cytokinů, vliv na funkce antigen prezentujících buněk i T lymfocytů.

Sliny krevsajícího hmyzu mohou být pro hostitele **imunogenní** a vyvolávat **alergie**. Reakce organismu závisí na druhu parazita, respektive na složení a množství antigenů ve slinných žlázách, svou roli hraje i stav imunitního systému hostitele a historie kontaktu s ektoparazitem.

Snad nejprozkoumanější skupinou jsou v tomto ohledu **komáři** (*Culicidae*). Vývoj imunitní odpovědi hostitele na opakované pobodání komáry lze rozdělit do pěti fází. Při prvním kontaktu většinou nedochází k žádné reakci, při dalším kontaktu se

v místě sání po 1-2 dnech objevuje otok a zarudnutí (opožděná hypersenzitivita IV. typu – DTH). Po opakované expozici komářímu bodnutí se reakce objevuje čím dál časněji (časná hypersenzitivita I. a II. typu zprostředkovaná IgE a IgG protilátkami), až nakonec při dlouhodobém kontaktu s antigenem vymizí úplně. K desenzitizaci dochází typicky u lidí žijících v oblastech s masivním výskytem komárů – např. v Kanadě nebo Skandinávii. S věkem mizí opožděné i časně reakce na pobodání, což pozitivně koreluje s klesajícími titry IgE a IgG protilátek proti slinám komárů. Naproti tomu nejohroženějšími skupinami jsou mladší věkové kategorie (nezralá imunita), imunosuprimovaní (HIV, EBV, ...) a „naivní“ hostitelé, tzn. turisté, imigranti, vojáci a dělníci. Hlavními alergeny jsou apyráza, glukosidáza (enzym účastnící se sání rostlinných cukerných šťáv) a 2 proteiny s neznámou funkcí. Všechny 4 alergeny jsou k dispozici v rekombinantní podobě pro další výzkum a terapii.

Z veterinárního pohledu jsou významnými trapiči **tiplíci** (*Ceratopogonidae*) a muchničky (*Simuliidae*). Známým je například letní ekzém koní (IBH = Insect Bite Hypersenzitivity). Hlavním alergenem ve slinách tiplíků je i v tomto případě enzym účastnící se sání rostlinných cukerných šťáv – maltáza. Vyvolává silnou produkci IgE protilátek, které spolu s bazofily způsobují hypersenzitivitu I. typu. Degranulace bazofilů a uvolnění velkého množství histaminu a leukotrienů způsobuje silné svědění. Intenzivním drbáním pak může docházet ke ztrátě srsti a mnohdy i sekundárním infekcím. Zatím jedinou obranou je „obleček“ a pak částečně fungující po domácku vyráběný repelent, jehož recepturu lze získat na webových stránkách chovatelů koní.

V poslední době začínají být velkým problémem **štěnice** (*Cimicidae*). Díky složení slin jejich noční výlet po vašem těle ani nezaznamenáte. Malé procento lidí však má alergickou reakci v podobě 2-5 mm bolestivého zarudnutí, které mizí do 1-2 týdnů. Při opakované expozici se velikost zarudnutí zvětšuje a zvyšuje se i svědivost. Reakce postupně přechází z opožděné v časnou, ale k úplné desenzitizaci tak, jak je tomu u komárů, nedochází. Na vlastní kůži si to vyzkoušel jeden nadšený vědec, který na sobě krmil štěnice 1× týdně po dobu 7 let!

Krevsající hmyz je nebezpečný i svou schopností **přenášet patogeny**. Infekční dávka většinou obsahuje nejenom patogenní agens, ale i sliny přenašeče, které jsou schopné modifikovat místo inokulace a zvyšovat tím šanci patogenů na uchycení.

Tento fenomén je označován jako „**enhancing effect**“ a nejlépe je popsán na modelu **leishmanie – flebotomové** (*Phlebotominae*). Sliny flebotomů u naivního hostitele inhibují antigen prezentující vlastnosti makrofágů i jejich efektorové funkce – produkci kyslíkových radikálů a NO. Takto modifikované makrofágy jsou ideálním útočištěm pro leishmanie, které se zde mohou „v klidu“ transformovat na vnitrobuněčná stadia a množit. V přítomnosti slin flebotomů tak stačí k infekci hostitele daleko menší infekční dávka a výsledné kožní léze jsou destruktivnější a obsahují větší množství parazitů. Podobný fenomén byl popsán i na modelu *Aedes fluviatilis* – *Plasmodium gallinaceum* a *Glossina morsitans* – *Trypanosoma brucei*.

U hostitele, který byl opakovaně vystaven pobodání flebotomů, se však vytváří **protektivní imunita**. Opakované sání vyvolává produkci specifických protilátek i Th lymfocytů namířených proti slinám flebotomů. Ty v místě sání inaktivují imunomodulační látky ze slin flebotomů a leishmanie tak ztrácejí svou „ochranu“. Imunitní systém aktivovaný přítomností slin v inokulu se tak rychleji vyrovná i s leishmaniemi. Myši imunizované pobodáním neinfikovanými flebotomy jsou tak v porovnání s naivními hostiteli odolnější vůči nákaze leishmaniemi. Podobně tomu bylo i u malárie na modelu *Aedes fluviatilis* – *Plasmodium gallinaceum* a *Anopheles*

stephensi – *Plasmodium yoelii*. I v tomto případě zřejmě zajišťuje ochranu Th1 imunitní odpověď typu DTH (opožděná hypersenzitivita IV. typu).

A jak můžeme využít imunitní odpovědi proti krevsajcímu hmyzu? Přítomnost specifických protilátek (IgE, IgG) koreluje s intenzitou a délkou expozice. Můžeme tedy říci, že protilátky proti slinám krevsajcího hmyzu jsou ideálním **ukazatelem expozice** hostitele, čehož se dá využít např. ve sledování účinnosti kampaní zaměřených na expoziční profylaxi. Zároveň se jedná o **marker rizika přenosu onemocnění**; čím více je hostitel vystaven poštípání, tím větší je pravděpodobnost, že na něm bude sít infikovaný jedinec. A v neposlední řadě, jak již bylo zmíněno výše, imunizací proti slinám vektora je možné u myší navodit ochranu proti přenášené infekci. V současné době neexistuje **vakcína**, která by účinně bránila přenosu a rozvoji přenášených parazitárních chorob, proto je snaha využít v tomto směru **antigeny vektora**, ať už samostatně nebo v kombinaci s antigeny parazita. Nejdále jsou v této oblasti vědci opět u leishmaniózy: metodou „reverse antigen screening“ (princip je podobný tuberkulinovému testu) byly vytipovány 2 kandidátní proteiny, které jsou momentálně testovány u psů v endemické oblasti leishmaniózy.

Odborné knihy k dalšímu čtení:

Gillespie S. H. and Pearson R. D. (2001): Principles and Practice of Clinical Parasitology. John Wiley & Sons, United Kingdom.

Mullen G. and Durden L. (2002): Medical and Veterinary Entomology. Academic Press, USA.

Eldridge B. F. and Edman J. D. (2004): Medical Entomology. Kluwer Academic Publishers, Netherlands.

Wikel S. K. (1996): The Immunology of Host-Ectoparasitic Arthropod Relationship. CAB International, United Kingdom

Alergické projevy při helmintózách

Prof. RNDr. Libuše Kolářová, CSc.

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta UK v Praze,
Studničkova 7, 128 00 Praha 2

V evropské populaci narůstá počet osob trpících alergií na různá agens; uvádí se, že zhruba 20% obyvatel západní Evropy „trpí“ alergiemi na různá agens (Ring a kol., 2001) pocházející z vnějšího prostředí. Tyto široce rozšířené alergie jsou projevem hypersenzitivní reakce typu I.

Obdobné příznaky „alergie“ však mohou být vyvolány i jinými agens, např. červy nebo krevsajícími členovci. Již od roku 1964 je známo (Ogilvie, 1964), že IgE protilátková odpověď může být vyvolána infekcí helminty (přehled viz Fitzsimmons a Dunne, 2009). Následně řada dalších experimentálních studií prokázala, že ke stimulaci celkového, ale i specifického IgE, dochází i při tkáňových helmintózách. Předložené výsledky ukazují, v jakých případech se mohou odborníci, zabývající se diferenciální diagnostikou helmintóz, setkat s takovými příznaky.

Literatura:

Fitzsimmons C. M., Dunne D. W. (2009): Survival of the fittest: alergology or parasitology? *Trends in Parasitology* 25: 447-450.

Ring J., Krämer U., Schäfer T., Behrendt H. (2001): Why are allergens increasing? *Current Opinion in Immunology* 13: 701-708.

Ogilvie B. J. (1964): Reagin-like antibodies in animals immune to helminth parasites. *Nature* 204: 91-92.

Parazitární infekce z hlediska alergologa

Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc,
IMMUNIA spol. s r.o., Křížíkova 435/109, 186 00 Praha 8
dankova@immunia.cz

Nejčastější onemocnění, která řeší alergolog a klinický imunolog na své ambulanci, jsou alergická rýma, astma, atopický ekzém, potravinová alergie či alergie na hmyzí jed. Nezřídka se setkává i se symptomy jako je chronická kopřivka, neobjasněné febrilie, průjemové stolice, chronický únavový stav, neobjasněné zvýšení jaterních testů, bolesti kloubů a svalů aj., které se mohou objevit při nepoznaných parazitárních onemocněních. Pomocným vyšetřením bývají často laboratorní imunologické testy, které mohou prokázat eosinofilii i zvýšenou hladinu celkového IgE, a nález může být považován za průvodní jev alergického onemocnění. U chronických parazitárních infekcí nalézáme navíc známky chronické zánětlivé stimulace imunitního systému. Můžeme prokázat přítomnost hyperimmunoglobulinémie ve třídách IgG, IgA, IgM a IgE, dále zvýšenou hladinu ECP (eosinofilní kationický protein), vysokou hladinu revmatoidního faktoru RF (latex), vysokou hladinu cirkulujících imunokomplexů CIK a pozitivitu autoprotilátek. U chronických parazitárních infekcí bývá nejčastěji prokazována pozitivita antinukleárních protilátek, protilátek proti hladkému svalu, anti-dsDNA, anti-U1-snRNP, protilátek proti fosfolipidům, kardiolipinu, lamininu či anexinu. Může být zachycena pozitivita Coombsova testu. Pozitivita autoprotilátek byla zachycena především u chronického průběhu toxokarózy, toxoplasmózy, schistozomiázy a leishmaniázy. Ve vyšetření krevního obrazu bývá zachycována eozinofilie nebo různé cytopenie, zvláště lymfopenie. Lymfopenie pak zvýrazňuje depresi v oblasti specifické buněčné imunity při vyšetření subpopulací T lymfocytů - CD3, CD4 a CD8.

Závažné průběhy parazitárních infekcí u pacientů s primární a sekundární imunodeficiencí vyvolávají hlavně protozoa. U primárních imunodeficiencí v oblasti humorální imunity - hyper IgM syndromu (XHIM) byla opakovaně zachycena kryptosporidióza a u osob s izolovaným defektem IgA (IgAD) giardióza. Na možnost těchto defektů upozorní vyšetření imunoglobulinů - IgG, IgA, IgM. Pacienti s defekty T lymfocytů a fagocytózy napadají hlavně intracelulární protozoa. Trpí různými druhy kokcidiózy (toxoplasmóza, kryptosporidióza, isosporiasis, cyclosporiasis, sarcocystosis), dále microsporidiózou a viscerální leishmaniózou.

Kromě pečlivého vyšetření krevního obrazu s diferencíálem kontrolovaného zkušenou laborantkou nebo lékařem mikroskopicky, je třeba vyšetřit i subpopulace T lymfocytů CD3, CD4, CD8 a fagocytózu (fagocytární aktivitu, fagocytární index a některý z metabolických testů na oxidační vzplanutí t.j. NBT, INT, chemiluminiscence). Při závažném průběhu parazitárních onemocnění je třeba samozřejmě vyloučit i sekundární imunodeficienci zvl. AIDS. Strongyloidóza (hlístice) je jediné neprotozoární onemocnění, které vyvolává diseminované infekce u imunodeficientních stavů, v naší republice je velice vzácné.

Při výskytu asi 30 % alergiků v populaci může být zavádějící pozitivita společných markerů alergické reakce i parazitární infekce. Jedná se o zvýšenou hladinu celkového IgE, eosinofilii a zvýšenou hladinu ECP. Změny doprovázející některá parazitární onemocnění mohou být tak mylně považovány za změny doprovázející atopii. Zavádějící mohou být i některé symptomy parazitárních onemocnění, které se shodují s projevy alergických onemocnění. Urtika a obstrukční fenomény se mohou vyskytnout u askariózy, strongyloidózy, schistosomózy,

echinokokózy, anisakiózy i toxokarózy. Anafylaktický šok může provázet echinokokózu a anisakiózu. Angioedém echinokokózu. Loaóza (filárie) může být za jednostranným otokem víčka. Otok víčka může doprovázet i Chagasovu nemoc (trypanozomiáza). Plicní eosinofilii vyvolává především *Wuchereria bancrofti* - vlasovec mízní (elefantiáza). Byl odhalen lidský gen na 5. chromozomu (5q31-33), který reguluje hladinu IgE, zejména v přítomnosti parazitů. Možnost senzibilizace na parazitární alergeny může odhalit vyšetření specifického IgE. Specifické IgE se však tvoří i jako důležitá složka protiparazitární imunity. Korelace sIgE s protektivní imunitou byla potvrzena např. pro parazity *Necator americanus*, *Ancylostoma caninum*, *Schistosoma*, *Echinococcus granulosus*. Naproti tomu specifické IgE spojené s alergickou patologickou reakcí bylo potvrzeno pro *Echinococcus granulosus*, *Strongyloides stercoralis* a jiné helmintózy. Komerčně dostupné specifické IgE protilátky jsou na alergeny *Ascaris*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Anisakis* a toxoplazmy. Specifické IgE proti toxoplasmě se užívá jako marker akutní infekce - doba přetrvávání sIgE je kratší než u protilátek v izotypech IgM a IgA. Kožní prick testy s parazitárními alergeny nejsou prakticky dostupné. Nově se k diagnostice alergické reakce zprostředkované IgE protilátkami používá test aktivace bazofilů – BAT. Jednou z indikací k provedení tohoto testu je nedostupnost stanovení diagnózy jinými metodami, je však třeba mít k dispozici antigeny (alergeny) parazita. Test aktivace bazofilů měří funkční schopnost buněk reagovat na senzibilizující alergen aktivací a následnou degranulací. Všechny protilátky v izotypu IgE nemusí být funkční. Test aktivace bazofilů je schopen odhalit přítomnost i nízkých koncentrací protilátek s vysokou afinitou. Falcone (1) sledoval 30 osob s alergickou rinokonjunktivitidou (bez symptomů astmatu), které randomizoval dvojitě slepým způsobem. Bylo jim kůží podáno buď 10 larev *Necator americanus* nebo placebo (histamin). Po dobu 12 týdnů byly vyšetřovány specifické protilátky (ELISA), BAT s exkrety a sekrety *N. americanus*. Hodnoty BAT vykazovaly stabilní vzestup po 4 týdnech u infikovaných, což bylo statisticky významné proti skupině s placebem v období od 6 do 12 týdne. Statisticky významný byl i vzestup specifických IgM protilátek. Vzestup protilátek v izotypu IgE byl statisticky nevýznamný. Autoři práci uzavírají sdělením, že bazofily jsou senzibilizovány v časně fázi infekce nízkou dávkou *N. americanus* i při neměřitelné hladině sIgE.

KAZUISTIKA (2)

Anisakis simplex je parazit mořských savců. Mezihostitelé jsou korýši, ryby a hlavonožci - larvy v nich žijící jsou schopny vyvolat infekci člověka. Objevuje se vomitus, bolesti žaludku, gastrointestinální krvácení, někdy i průjem. Alergické symptomy jsou spouštěny specifickými IgE protilátkami nebo senzibilizovanými lymfocyty při opožděné reakci zprostředkované buňkami. Alergické symptomy se objevují i bez gastrointestinální symptomatologie po opakované ingesci antigenů parazitů nebo po kontaktu s infikovanými rybami. Alergizují i mrtvé larvy nebo maso kuřat, které byly infikovanými rybami krmeny. Mohou se objevit alergické respirační symptomy, rash, urtika, alergické konjunktivitidy i anafylaxe. Ve Skandinávii potíže byly popsány po požívání tresčích jater, v Japonsku po sushi a sashimi, v Holandsku po matejsech, v oblasti Pacifiku a Jižní Ameriky po požití ryb a škeblí. Jedná se o ženu ve věku 48 let. V rodinné anamnéze nebyla přítomna atopická anamnéza. Nikdy nejedla ryby. Po 4 měsících v nové práci v továrně na zpracování ryb (tresky, tuňáci, lososi, krevety) došlo k rozvoji generalizované urtiky chrapotu, suchého kašle až dušnosti. Ústup potíží byl zaznamenán vždy v neděli, kdy žena nechodila do práce. Za 2 měsíce od začátku potíží byla poslána na alergologické

vyšetření. Spirometrie prokázala středně těžkou obstrukci (FEV₁, 68%), kožní prick testy (SPT) s inhalačními alergeny (pyly, roztoči, plísně, šváb..) i potravinovými alergeny včetně tresky, tuňáka, lososa, krevet byly negativní. Silně pozitivní byl však SPT s extraktem *Anisakis simplex* (ALK-Abello A/S). Potíže zcela ustaly po ukončení práce v továrně.

Literatura:

- 1) Falcone FH, Telford G, Hooi D et al. Antigen-driven basophil activation is indicative of early *Necator americanus* infection in IgE-seronegative patients Allergy Clin Immunol. 2009 Dec; 124(6): 1343-50.e7.
- 2) E. Scala, M. Giani, L. Pirrotta et al. Occupational generalised urticaria and allergic airborne asthma due to *Anisakis simplex*. Eur J Dermatol. 2001 May-Jun; 11(3): 249-50.

Eozinofilie u importovaných infekcí

F. Stejskal^{1,2}, M. Trojáněk³, L. Kolářová⁴

¹Oddělení tropické medicíny, Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta UK v Praze a FN Na Bulovce, Praha, ²Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, ³1. infekční klinika, 2. lékařská fakulta UK v Praze, ⁴Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta UK v Praze

Úvod

Eozinofilie je přítomna až u 10% turistů a může mít řadu příčin (Tab. 1), např. alergie, přecitlivělost na léky, některé infekce (Tab. 2), nádory, autoimunní choroby. Rutinní vyšetření krevního obrazu a diferenciálu u všech cestovatelů se obvykle nedoporučuje, ale eozinofilie může být prvním a někdy jediným příznakem tropické infekce se závažnými následky (schistosomóza, filariózy, strongyloidóza). Tyto choroby obvykle probíhají u turistů a cestovatelů mírně nebo zcela bez příznaků (asymptomaticky). Eozinofilii je důležité vyšetřit u všech symptomatických pacientů (viz níže) a u osob s rizikem infekce tkáňovými helminty v anamnéze: kontakt se sladkou vodou, chůze naboso, konzumace nedostatečně tepelně upraveného masa, ryb, krabů, poštipání hmyzem v endemických oblastech apod.

Normální hodnota eozinofilů v periferní krvi je 0 – 350/ mm³ (μl), v kostní dřeni je normálně přítomno 0,5 – 4 % eozinofilních metamyelocytů. O eozinofilii hovoříme, je-li přítomno eozinofilů více než 500/mm³ (někdy se uvádí hodnota 450/mm³) při dvou nezávislých stanoveních. Jestliže počet eozinofilů přesahuje 1500/mm³ po dobu více než 6 měsíců jedná se o hypereozinofilní syndrom.

Příčiny eozinofilie

Eozinofilie může mít řadu infekčních i neinfekčních příčin (Tab. 1). Nejčastější jsou alergie, lékové reakce, tkáňové helmintózy (Tab. 2), systémové mykotické infekce (aspergilóza, kokcidoidomykóza), kolagenózy, hemoblastózy a vzácněji některé solidní nádory (Grawitzův tumor, karcinom tlustého střeva). Vysoká eozinofilie je charakteristická zvl. pro akutní schistosomózu (horečka katayama), filariózy, trichinelózu, cysticercózu a jaterní fasciolózu. Eozinofilie může být přítomna též během migrační, larvální fáze askariózy, ankylostomózy a strongyloidózy. Z našich helmintóz je nejčastější příčinou larvální toxokaróza, již je promořeno kolem 20% obyvatel. V akutní fázi je eozinofilie obvykle vyšší, u septických pacientů nebo u osob s imunodeficitem se nemusí vytvořit vůbec. Pozitivní serologie na toxokarózu u pacienta s eozinofilii tedy nemusí znamenat její příčinu. Je třeba stanovit index avidity specifických protilátek a vyšetření s odstupem opakovat. Je-li avidita vysoká a hladina protilátek stabilní, je nutno pátrat po jiné příčině.

Eozinofilie je typicky spojena s migrací dospělců nebo larev helmintů tkáněmi hostitele a vyvolává systémovou imunní odpověď. V akutní fázi se může projevit horečkou se zimnicí a třesavkou, nevolností, bolestmi svalů, kloubů a hlavy. Někdy jsou přítomny dýchací potíže (kašel, dušnost a bolesti na hrudi) a kožní exantémy. V laboratoři mohou být mimo eozinofilie zvýšené celkové hladiny IgE a dalších imunoglobulinů a přítomny imunokomplexy. Na RTG nebo CT plic mohou být oboustranné, difúzní, popř. nodulárními infiltráty (Löfflerův syndrom). Závažnou komplikací tkáňových helmintóz je ektopická lokalizace migrujících červů nebo jejich larválních stadií do oka, CNS a další vnitřní orgánů.

Jednobuněční parazité (protozoa) ani helminté osidlující dutinu střeva v dospělosti (roupi, škrkavky, tasemnice) obvykle výraznější eozinofilii nevyvolávají.

Bakteriální, mykotické a virové infekce obvykle způsobují snížení počtu eozinofilů (eozinopenii), jak to známe u břišního tyfu. Výjimkou jsou některé systémové mykózy (kokcidioidomykóza, aspergilóza) a chronická tuberkulóza, kde může být nízká až střední eozinofilie, podobně jako u spály a v rekonvalescenci některých virových infekcí (spalničky). Příčinou eozinofilie může být i HIV infekce vyvolávající přímou dysregulaci imunitního systému. Sekundárně se může eozinofilie objevit při přecitlivělosti na antiretrovirální a další léky, při hypoadrenalizmu nebo doprovodné eozinofilní pustulární folikulitidě a chronické pruritické dermatidě u rozvinutých forem HIV infekce.

Eozinofilie a doprovodné příznaky u cestovatelů

Horečka a eozinofilie

Při horečce s eozinofilií je nutno pomýšlet na možnou nákazu tkáňovými helminty. Často se setkáváme se schistosomózou, vzácněji s cysticercózou, trichinelózou, fasciolózou a filariózami. Horečka a eozinofilie může být přítomna u systémových mykóz (kokcidioidomykóza, histoplasmóza, kryptokokóza).

U schistosomózy je v anamnéze v předchorobí přítomen kontakt kůže (sliznice) se sladkou (popř. i brakickou – v ústí velkých řek) vodou v endemických oblastech (www.who.int/ctd/schisto/epidemiology.htm). Více než 90 % všech infekcí je však do Evropy importováno z Afriky, zvl. riziková jsou jezera Malawi a Viktoriino. Po kontaktu s vodou může dojít ke vzniku vyrážky (cerkáriová dermatitida), která se však u lidských schistosomóz vyskytuje vzácně na rozdíl od u nás časté infekce ptačími schistosomami. Makulozní až papulozní svědivý zarudlý exantém se objeví v průběhu 1-3 dnů a přetrvává obvykle několik, maximálně 7-10 dnů. Akutní schistosomóza (horečka katayama) se objeví 2–12 týdnů po infekci (kontaktu s vodou). Horečka má intermitentní charakter, může dosahovat 39–40 °C, objevuje se denně a připomíná septický stav nebo i malarický záchvat. Může přetrvávat až jeden měsíc. Diagnóza je v této fázi infekce možná průkazem specifických protilátek v séru (popř. průkazem specifických antigenů, v zahraničí též pomocí PCR vyšetření krve). Vajíčka se nevykládají. Podávají se antipyretika, protizánětlivé léky, v těžších případech i kortikoidy, efekt praziquantelu je u akutní schistosomózy sporný.

U lymfatických filarióz a loaózy je inkubační doba minimálně asi 4 týdny, horečky se mohou periodicky opakovat po dobu až 1 roku, připomínají malarické záchvaty a mohou být doprovázeny plicními příznaky, vyrážkou, migrujícími podkožními edémy a zarudlou kůží (kalabarské boule u loaózy). Diagnóza je založena na přímém průkazu larválních stadií (mikrofilárií) v krvi (nativní preparáty nebo tlusté kapky barvené dle Giemsa-Romanowski, koncentrační metoda Knottova), pozitivní sérologii, v zahraničí jsou dostupné testy na detekci antigenů a PCR metody. Onchocerkóza má dlouhou inkubační dobu (onchocerkomata se objeví minimálně po cca 9 měsících) a obvykle není doprovázena horečkou.

U trichinelózy se do týdne po požití syrového nebo nedostatečně tepelně upraveného masa mohou objevit zažívací potíže. Příznaky akutní svalové fáze infekce, horečka, bolesti svalů, periorbitální edémy, konjunktivitida a vyrážka se mohou objevit již 7–10 dnů po infekci a přetrvávají několik týdnů. V laboratoři je kromě vysoké eozinofilie elevace CK, LDH a AST. Po prodělaném onemocnění může přetrvávat dlouhodobě únava. Jeden z posledních případů byl u turisty po návratu

z Peru, kde konzumoval nedostatečně propečené maso. Občasné menší epidemie se u nás i v okolních zemích objevují po požití divokých prasat, spárkaté zvěře či klobás z koňského masa.

U strongyloidózy je inkubační doba minimálně asi 3 týdny, infekce může být doprovázena průjemem a zvýšenou teplotou. Nákaza může vzhledem k možnosti autoinfekce přetrvávat asi celoživotně. K exacerbaci infekce dochází po nasazení cytostatické či jiné imunosupresivní terapie. Ve fázi hyperinfekce může dojít k rozsevu bakteriální superinfekce doprovázené septickými horečkami, eozinofilie pak klesá nebo nemusí být přítomna vůbec.

Eozinofilie a respirační příznaky

Migrace larválních stadií helmintů, zvl. škrkavek, může vyvolat eozinofilii, kašel a migrující plicní infiltráty (Löfflerův syndrom, viz výše). Inkubační doba je 1 – 2 týdny po pozření vajíček kontaminovanou potravou nebo vodou, autoinfekce možná není, vajíčka škrkavek musí v půdě vyvrát. Příznaky vymizí ve chvíli, kdy je migrace ukončena (obvykle během 5–10 dnů), ale nález na RTG plic a eozinofilie mohou přetrvávat po řadu týdnů. Diagnóza je v této fázi založena na průkazu larev v žaludeční šťávě, sérologie nemusí být specifická, vajíčka se ve stolici objevují až po 4–6 týdnech. Strongyloidóza a ankylostomóza vyvolávají Löfflerův syndrom v iniciální fázi larvální migrace vzácně.

Akutní schistosomóza se může projevit též kašlem a prchavými plicními infiltráty. Plicní infiltráty u tropické plicní eozinofilie, hyperergické reakci na přítomnost filáriových antigenů, jsou doprovázeny nočním kašlem, pískoty, hypereozinofilii a výraznou elevací IgE. Vymizí po nasazení antifiláriové terapie (ivermektin, DEC). Podobné příznaky může vyvolat strongyloidóza, lékové reakce a vzácné idiopatické hypereozinofilní syndromy (chronická eozinofilní pneumonie, Churg-Straussova vaskulitida).

Z dalších helmintóz, které vyvolávají eozinofilii a postihují plicní parenchym, nutno jmenovat paragonimózu (importy jsou extrémně vzácné), která se projevuje přítomností kavitárních lézí (připomínají TBC) a hilovou adenopatií a plicní echinokokózu, kde jsou přítomny solitární nebo mnohočetná cystická ložiska. Eozinofilní plicní výpotek může být přítomen u echinokokózy, paragonimózy a diseminované strongyloidózy.

Eozinofilie a kožní příznaky

Kožní problémy patří mezi nejčastější potíže u turistů a cestovatelů, některé mohou být spojeny s eozinofilii. Jedná se zvl. o larvu migrans cutanea, dermatitidu po poštipání členovci, podkožní myiáze, scabies, kopřivku (urticaria), které patří mezi nejčastější dermatózy u cestovatelů. Všechny mohou být doprovázeny eozinofilii, ale ta dosahuje obvykle jen nízkých hodnot. Z našich pacientů s myiází a syndromem larva migrans cutanea neměl signifikantní eozinofilii nikdo. Chronické, preexistující dermatózy, jako jsou atopická dermatitida, ekzém a psoriáza, se mohou zhoršit v tropickém klimatu. K diagnostice výše jmenovaných lézí je někdy potřeba speciálních vyšetření (sérologie, kožní biopsie), většinou ale postačuje klinická diagnóza na základě charakteristické morfologie lézí. Urtikárie je častý příznak běžných alergických onemocnění a reakcí na léky. Necharakteristický exantém může být přítomen u lymfatických filarióz, loaózy, trichinelózy a akutní schistosomózy. U

cestovatelů s eozinofilií a subkutánními noduly je nutno vyloučit cysticerkózu, onchocerkózu, paragonimózu, fasciolózu a myiáze.

Závěr

Až u 50% případů eozinofilie, navzdory intenzivnímu vyšetřování, zůstává příčina neznámá. V těchto případech zvažujeme empirickou léčbu albendazolem (tbl. 400 mg) nebo ivermektinem. Albendazol se podává v dávce 400 mg tbl. 2x denně po dobu 3-5 dnů. Zentel není t.č. v ČR na trhu, pacient si jej může zakoupit na vystavený český recept v okolních zemích (Německo, Polsko, Slovensko). V lékárně v nemocnici Na Bulovce je možno koupit 400 mg tbl. albendazolu (preparát Eskazol, GSK – není v ČR registrován) v ceně cca 300 Kč za 1 tbl. Ivermectin (Stromectol) se podává perorálně v dávce 150–200 µg/kg jednorázově, je v lékárně v nemocnici Na Bulovce a cena jednoho balení (Stromectol, MSD, 4 tbl. á 3 mg) je cca 1600 Kč. Většina studií však prokázala, že ve většině nejasných případů eozinofilie dochází k jejímu poklesu v průběhu 3–6 měsíců s léčbou i bez léčby antihelmintiky. U pacientů s počtem eozinofilů nad 1500/mm³, kde existuje riziko poškození postižených orgánů přítomností nerozpoznané helmintické infekce, je nutno po příčině intenzivně pátrat. V případech vysoké protrahované eozinofilie je třeba pátrat po neinfekčních příčinách, zvl. myeloproliferativních onemocněních. Infekční příčiny protrahované eozinofilie jsou uvedeny v Tab. 3.

Tab. 1: Klinické stavy doprovázené eozinofilií

Infekce:	
Helmintické	Invazivní a tkáňové helmintózy Migrační (larvální) fáze střevních helmintóz
Ektoparazité	Myiáze, skabies
Protozoární (nízká eozinofilie)	Isosporóza, sarkocystóza, dientamebóza
Mykotické	Aspergilóza, kokcidiodomykóza, (blastomykóza)
Bakteriální (nízká eozinofilie)	Rekonvalescence po spále Chronická tuberkulóza
Virové (nízká eozinofilie)	HIV infekce Rekonvalescence po spalničkách
Alergie: (nízká-střední) eozinofilie)	Asthma bronchiale Atopická dermatitida (bývá výrazná elevace IgE) Alergická rhinitida
Lékové reakce:	Antibiotika Sulfonamidy
Kolagenózy, autoimunní onemocnění:	Churg-Strassův syndrom Systémový lupus erythematosus Revmatoidní artritida Sarkoidóza Ulcerózní kolitida
Nádorová onemocnění:	Eozinofilní leukémie (velmi vzácná) Chronická myeloidní leukémie

	Lymfomy, zvl. Hodgkinské
	Adenokarcinomy střeva, plic, ovárií Grawitzův tumor
Primární eozinofilní syndromy:	Idiopatický hypereozinofilní syndrom
	Eozinofilní gastroenteritida
	Chronická eozinofilní pneumonie
	Familiární hypereozinofilie
	Epizodický angioedém a eozinofilie
Další klinické stavy:	Chronická peritoneální dialýza
	Radioterapie

Tab. 2: Helmintické infekce spojené s eozinofilii

TREMATODA (motolice)	Střevní a močová schistosomóza
	Jaterní fasciolóza, clonorchióza, opistorchióza
	Paragonimóza
CESTODA (tasemnice)	Cysticerkóza
	Hydatidóza - eozinofilie je asi u 20% jaterních cyst
NEMATODA (hlístice)	Lymfatické filariózy
	Loaóza
	Onchocerkóza
	Trichinelóza
	Strongyloidóza
	Larvální toxokaróza
	Angiostrongyloidóza
	Migrační fáze askariózy, ankylostomózy

Tab. 3: Helmintózy vyvolávající protrahovanou (déle než 2 roky) eozinofilii

Relativně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Larva migrans visceralis	Cysticerkóza*	Mansonelózy
Schistosomóza	Onchocerkóza	Loaóza
Echinokokóza*	Fasciolóza	Paragonimóza
Strongyloidóza	Ankylostomóza	Opistorchióza, clonorchióza
Filariózy lymfatické		Gnathostomóza

* Intermitentní eozinofilie způsobená únikem tekutiny z cyst

Idiopatické střevní záněty a tenkohlavec prasečí

Prof. MVDr. Břetislav Koudela, CSc.

Ústav parazitologie, Fakulta veterinárního lékařství VFU v Brně,
Parazitologický ústav BC AV ČR v Českých Budějovicích

Idiopatické střevní záněty (IBD - inflammatory bowel diseases), mezi které řadíme Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu nebo přechodný typ těchto zánětů („indeterminate colitis“), jsou chronická zánětlivá onemocnění střev, která se objevují u osob nejčastěji ve věku 30 až 40 let. Jedná se o civilizační onemocnění, jejichž incidence se v posledních dvaceti letech zněkolikanásobila. Ve vyspělých zemích západní Evropy a v USA se incidence Crohnovy nemoci pohybuje od 4 do 6 a ulcerózní kolitidy mezi 6 až 12 případy na 100 000 obyvatel. V České republice je v současnosti diagnostikováno 200 až 300 nových případů IBD ročně.

Příčiny vzniku IBD nejsou zcela objasněny, ale je zřejmé, že jde o kombinaci faktorů vnitřních (genetických a hormonálních) a vnějších (infekcí, UV záření, chemikálií). U jednotlivých pacientů se tyto faktory uplatňují v různé míře. IBD patří mezi imunitní onemocnění, která jsou důsledkem abnormální imunitní reakce na vnitřní antigeny. V současnosti existují dvě teorie vzniku Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. První z nich předpokládá pravou autoimunitní reakci s antigenem lokalizovaným ve sliznici tlustého střeva. Podle druhé teorie může být střevní sliznice poškozena v důsledku nepřiměřené reakce buněk odpovědných za imunitní toleranci k antigenům bakterií střevní flory. Sled patologických procesů při vzniku IBD lze rozdělit na několik na sebe navazujících fází, jejichž výsledkem je chronický zánět střeva. Klíčovým mechanismem vzniku chronického zánětu je odlišná regulace slizniční imunity, zprostředkovaná základními regulátory imunitního systému - cytokiny, které jsou produkovány T-lymfocyty. V rozvoji Crohnovy choroby hrají podstatnou roli Th1-lymfocyty, jejich produkt interferon- γ , aktivované makrofágy a zčásti i cytotoxické T-lymfocyty. Tyto aktivované buňky produkují leukotrieny, které zvyšují propustnost kapilár, rozšiřují je a vyvolávají sekreci hlenu i elektrolytů ve střevě, zánět střevní stěny a vznik nekrotických ložisek ve střevní sliznici.

Crohnova choroba a ulcerózní kolitida nejsou žádnou medikamentózní terapií definitivně vyléčitelné, ale u většiny pacientů podávaná terapie umožňuje potlačit symptomy, zabránit vzniku komplikací a zajistit dobrou kvalitu života. Medikamentózní terapii můžeme podle stanovených cílů rozdělit do dvou kategorií. První představuje indukční léčba, která má za cíl co nejrychleji snížit zánětlivou aktivitu a zajistit ústup klinických příznaků onemocnění. Druhou je dlouhodobá udržovací terapie, která je zaměřena na zabránění návratnosti subjektivních i objektivních znaků nemoci. Základ farmakoterapie IBD tvoří aminosalicyláty, kortikoidy, imunosupresiva, antibakteriální léčiva a probiotika. Novinkou v léčbě střevních zánětů je biologická terapie, která velmi rychle dosáhla širokého uplatnění. Jde o podávání látek odvozených ze živých „biologických“ zdrojů a v případě IBD se jedná o aplikaci imunoglobulinů zaměřených proti TNF- α . V ČR a EU jsou povoleny k léčbě IBD rekombinantní monoklonální humánní protilátka proti TNF- α (adalimumab) a chimérická myší-lidská monoklonální protilátka proti TNF- α (infliximab).

Do biologické terapie IBD je možno zařadit použití parazitů proti projevům autoimunitních onemocnění. Využití imunomodulace pomocí parazitů při autoimunitních onemocnění byla nejprve posuzována formou experimentů na zvířatech. Všechny tyto experimenty vycházely ze základního postulátu dnešní imunologie. O výsledku imunitní odpovědi rozhoduje poměr mezi uplatněním dvou antagonistických

mechanizmů. Zatímco při autoimunitních onemocněních hrají podstatnou roli Th1-lymfocyty, jejich produkt interferon- γ , aktivované makrofágy a zčásti také cytotoxické T-lymfocyty, při infekci některými parazity je obranný mechanismus založen na Th2-lymfocytech, B-lymfocytech a jejich produktech (protilátkách). V případě léčby autoimunitních onemocnění tedy jde o cílené potlačení imunitní odpovědi Th1 pomocí odpovědi Th2 navozené parazity. Výsledky studií provedených na laboratorních zvířatech zatím dávají naději, že by se některá autoimunitní onemocnění pomocí parazitů léčit dala. Na zvířecích modelech se testoval vliv infekcí různými parazity na juvenilní diabetes I. typu, astma, revmatoidní artritidu a experimentální autoimunitní zánět mozku. Američtí lékaři z Bostonu a Iowa City však „přeskočili“ etapu experimentů na zvířatech a podali „terapeutickou hlístici“ v podobě infekčních vajíček tenkohlavce prasečího pacientům s Crohnovou chorobou. Tenkohlavce prasečí vyhovoval požadavkům amerických lékařů. Hledali parazita málo patogenního, který se snadno aplikuje a zaručeně vyvolá infekci, avšak nebude se v lidském střevě množit a jeho vajíčka se snadno získávají a uchovávají.

Tenkohlavci jsou střevní hlístice, které se vyznačují vláskovitým předním koncem těla zanořeným do sliznice střeva hostitele a silnějším zadním koncem. Přední tenká část zaujímá 60–70 % celkové délky těla a v zadní zesílené části jsou umístěny reprodukční orgány. Samec měří 36–55 mm a samice 35–61 mm. Jedna samice vyloučí denně 2000 až 12 000 vajíček, která odcházejí ze střeva hostitele nerozrýhovaná. Vajíčka mají tvar citronu a jsou žlutě nebo světle hnědě zbarvená. Vaječný obal je složen ze čtyř vrstev a na obou pólech jsou bezbarvé výběžky, které připomínají hlenové zátky. Vajíčka jsou infekční až v období, kdy obsahují larvu v prvním vývojovém stadiu. Vývoj této larvy ve vajíčku probíhá mimo hostitele ve vnějším prostředí a závisí na teplotě a vlhkosti. Vajíčka jsou velmi odolná vůči vlivům vnějšího prostředí a zůstávají infekční mnoho let. Vývoj tenkohlavců je přímý a nevyžaduje mezihostitele. Po pozření infekčních vajíček novým hostitelem jsou rozrušeny pólové zátky vajíčka a larva v prvním stadiu se uvolňuje do obsahu střeva. V tlustém střevě hostitele se tyto larvy zanořují do sliznice a po 10 dnech se svlékají a vznikají larvy druhého stadia. Vracejí se do slepého a tlustého střeva a přední částí se zavrtávají do sliznice. Poté se třikrát svlékají, pohlavně dospívají, kopulují a po šesti týdnech začínají samičky produkovat vajíčka. Dospělé hlístice žijí ve střevě 5 až 6 měsíců.

První pokusy ovlivnit průběh Crohnovy choroby tenkohlavcem prasečím se uskutečnily již v roce 2003 a zdravotní stav všech čtyř pacientů se zlepšil. Další studie zahrnovala již 29 pacientů s vysokou aktivitou (Crohn Disease Activity Index) onemocnění, kteří dobrovolně každé tři týdny spolýkali 2500 infekčních vajíček po dobu 5 měsíců. Zdravotní stav téměř 80 % těchto pacientů se zlepšil, aniž se objevily vedlejší účinky. V dalším souboru 54 pacientů s ulcerativní kolitidou, z nichž někteří dostávali 2500 infekčních vajíček každé dva týdny po dobu 12 týdnů a jiní pouze placebo, bylo pozorováno zlepšení vyjádřené formou UCDA (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) u 13 z 30 pacientů (43.3%) po podávání vajíček tenkohlavců. Naproti tomu u sledovaných pacientů s placebem došlo ke snížení UCDA pouze u 4 z 24 (16.7%).

Zdá se tedy, že aplikace vajíček tenkohlavce prasečího je vhodnou alternativou. Samozřejmě existují i její odpůrci, kteří upozorňují na řadu nebezpečí při použití infekčních stadií parazitů. Objevily se také informace o iatrogeních infekcích způsobených léčbou Crohnovy choroby. Použití tenkohlavce prasečího při léčbě autoimunitních onemocnění se jeví jako perspektivní a ve stadiu prvních výsledků jsou

studie zaměřené na posouzení vlivu aplikace vajíček tenkohlavce prasečího na některá alergická onemocnění (alergické rhinitidy, potravinové alergie).

Literatura a internetové zdroje informací:

Bager P, Arved J, Rønberg S, Wohlfahrt J, Poulsen LK, Westergaard T, et al. *Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 123-130.

Guarner F: Prebiotics, Probiotics and Helminths: The 'Natural' Solution? *Dig Dis* 2009; 27: 412-417.

Hepworth MR, Hamelmann E, Lucius R, Hartmann S. Looking into the future of *Trichuris suis* therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 767-768.

<http://www.ovamed.org/>

<http://biomonde.co.th/english/home/index.html>

Reddy A, Fried B. An update on the use of helminths to treat Crohn's and other autoimmune diseases. *Parasitol Res* 2009; 104: 217-21.

Summers RW, Elliot DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 87-90.

Summers RW, Elliot DE, Weinstock JV. *Trichuris suis* might be effective in treating allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 766-767.

Weinstock JV, Elliot DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 128-133.