



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Rickettsiomyxomatosis přenášené klíšťaty:

nově vznikající riziko v Evropě

Vedoucí diplomové práce: Doc. MUDr. Daniela Janovská, CSc.

Zpracovala: Petra Veselá

Praha, říjen 2008

Autor práce: Petra Veselá

Studijní program: Všeobecné lékařství

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství

Jméno vedoucího práce: Doc. MUDr. Daniela Janovská, CSc

Pracoviště vedoucího práce: Ústav epidemiologie

Datum a rok obhajoby: 12. listopadu 2008

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a použila jsem pouze literaturu uvedenou v seznamu bibliografické citace.

Petra Veselá

Svoluji k zapůjčení své diplomové práce ke studijním účelům.

Prosím, aby byla vedena přesná evidence vypůjčovatelů, kteří musejí pramen převzaté literatury řádně citovat.

Jméno a příjmení:

Datum vypůjčení:

Touto cestou bych chtěla poděkovat Doc. Daniele Janovské za odborné vedení práce, za praktické rady a za možnost využít její zkušenosti v této problematice. Bez její spolupráce by tato práce nevznikla.

OBSAH:

1. ABSTRAKT	7
2. CÍL PRÁCE A URČENÍ ŘEŠENÉ OTÁZKY	8
3. ÚVOD	9
4. HISTORIE RICKETTSIOVÝCH NÁKAZ.....	11
4.1 EPIDEMICKÝ- SKVRNITÝ TYFUS.....	11
4.2 HOREČKA SKALISTÝCH HOR.....	13
4.3 Q HOREČKA	13
5. AKVÍROVÁNÍ A ŠÍŘENÍ INFEKCE	13
5.1 SKVRNITÝ TYFUS	13
5.2 ENDEMICKÝ TYFUS	15
5.3 Q HOREČKA	15
5.4 HOREČKA SKALISTÝCH HOR.....	16
5.5 STŘEDOZEMNÍ HOREČKA	16
6. CHARAKTERISTIKA DRUHU A ŽIVOTNÍ CYKLUS RICKETTSIÍ.....	16
7. VEKTORY PŘENÁŠEJÍCÍ RICKETTSIÓZY	19
7.1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA PŘENOSU	19
7.2 PŘENOS EPIDEMICKÉHO TYFU VŠÍ ŠATNÍ.....	20
7.3 PŘENOS HOREČKY SKALISTÝCH HOR KLÍŠŤATY	21
7.4 PŘENOS Q HOREČKY KLÍŠŤATY	22
7.5 PŘENOS ENDEMICKÉHO TYFU BLECHAMI	22
7.6 PŘENOS STŘEDOZEMNÍ HOREČKY KLÍŠŤATY	22
7.7 PŘENOS VOLYŇSKÉ- ZÁKOPOVÉ HOREČKY VŠÍ ŠATNÍ	22
7.8 PŘENOS JAPONSKÉ ŘÍČNÍ HOREČKY ROZTOČI	23
8. KLINICKÝ OBRAZ RICKETTSIÓZ.....	23
8.1. KLINICKÝ OBRAZ EPIDEMICKÉHO- SKVRNITÉHO TYFU	26
8.2 KLINICKÝ OBRAZ HOREČKY SKALISTÝCH HOR	28
8.3 KLINICKÝ OBRAZ Q HOREČKY	28
8.4 KLINICKÝ OBRAZ STŘEDOZEMNÍ HOREČKY	31
9. KLINICKÁ DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ.....	32
9.1 SEROLOGICKÝ PRŮKAZ	32
9.2 KULTIVACE.....	33
9.3 PCR DIAGNOSTIKA	33
9.4 KLINICKY VYUŽÍVANÁ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ	34
9.5 HISTOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ.....	35

10. LÉČBA RICKETTSIÓZ.....	36
10.1 SPECIFICKÁ TERAPIE	36
10.2 PODPŮRNÁ TERAPIE	37
10.3 UPŘESNĚNÍ TERAPIE JEDNOTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ	37
10.3.1 EPIDEMICKÝ TYFUS	37
10.3.2 HOREČKA SKALISTÝCH HOR	38
10.3.3 Q HOREČKA	38
10.3.4 ENDEMICKÝ TYFUS	39
11. EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V EVROPĚ A VE SVĚTĚ	39
11.1 EPIDEMICKÝ TYFUS	39
11.2 ENDEMICKÝ TYFUS.....	39
11.3 HOREČKA SKALISTÝCH HOR.....	40
11.4 Q HOREČKA.....	41
11.5 STŘEDOZEMNÍ HOREČKA (Africká klíšťová horečka)	41
12. EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V EVROPĚ A RIZIKA PRO ČR	42
13. PREVENCE RICKETTSIÓZ	46
13.1 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ EPIDEMICKÉHO TYFU	46
13.2 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ ENDEMICKÉHO TYFU.....	46
13.3 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ HOREČKY SKALISTÝCH HOR.....	46
13.4 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ Q HOREČKY	47
14. ZÁVĚR	48
15. KAZUISTIKA	51
16. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA	53
17. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	59
18. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	60

1. ABSTRAKT

Rickettsie jsou malé, gram negativní, bakterie vyvolávající řadu lidských i zvířecích onemocnění s různě těžkým průběhem. Bakterie jsou přenášeny členovci, infikovaným prachem, mlékem a sekrety nemocných jedinců. Díky zlepšení hygienických podmínek se některé rickettsiomy vyskytují jen v zemích třetího světa. Jiné rickettsiomy se z důvodu globálního oteplování značně rozšiřují do nových oblastí i atypických ekosystémů. Všem infekcím je společná důležitost včasné diagnostiky a na ní navazující správně vedené antibiotické terapie.

1. ABSTRACT

Rickettsiae are small, gram negative bacteria, known as an etiologic agents of many human as well as animal diseases. The course of rickettsial infections extremely differs in severity. Bacteria are transmitted via arthropods, infected dust, milk and secretions of infected individuals. Thank to the better hygienical standards many rickettsial infections appear only in the developing countries. On the other hand some other rickettsial infections have higher incidence in atypical countries and ecosystems. This change is thought to be due to global warming.

The importance of early diagnosis and proper therapy is common to all infections.

2. CÍL PRÁCE A URČENÍ ŘEŠENÉ OTÁZKY

Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky z biologie rickettsií a dovést možné důsledky aktuální epidemiologické situace pro Českou republiku. Smyslem práce je zdůraznit možná rizika rozšíření nálezů z různých částí světa do Evropy. Samozřejmostí je i podrobný popis faktorů přispívajících k akvizici infekce, klinického průběhu jednotlivých nálezů se současnými možnostmi diagnostiky a terapie.

3. ÚVOD

Rickettsie jsou malé, 0.8 x 0.4 μm velké gram negativní tyčinky. Zajímavý je fakt, že i přes to, že mají gram negativní strukturu buněčné stěny, nemohou být gramovým barvením prokázány. S obtížemi je lze obarvit giemsovou metodou. Patří mezi obligátní intracelulární parazity, které mají vlastní metabolismus. Tyto mikroorganismy obsahují obě nukleové kyseliny (DNA i RNA) a jsou relativně dobře citlivé na antibiotika. Díky těmto skutečnostem je můžeme řadit spíše mezi bakterie. Rickettsie nesou své jméno po americkém vědci Howardu Taylor Rickettsovi, který zasvětil výzkumu těchto mikroorganismů významnou část svého života. Rickettsie se mu podařilo objevit v roce 1909 v severoamerické Montaně, kde byly původcem závažného onemocnění-horečky Skalistých hor. O několik let později zemřel Howard T. Ricketts v Mexiku během svého výzkumu epidemie tyfu. (5)

Rickettsia prowazeki dostala své jméno po českém zoologovi a parazitologovi, Stanislavu Provázkovi (Stanislaus von Prowazek). Narodil se 12. listopadu 1875 v Jindřichově Hradci a zemřel 17. února 1915 v Chotěbuzi. Společně s patologem Henriquem da Roche Limou objevili původce epidemického tyfu. Provázek studoval průběh tyfových epidemií v Srbsku (1913) a v Istanbulu (1914). O rok později se Provázek i Rocha Lima rozhodli pro společný výzkum tyfu v německé vězeňské nemocnici. Oba se tam během své práce nakazili tyfem. Stanislav Provázek po několika dnech zemřel. Rocha Lima na jeho památku pojmenoval infekční agens vyvolávající epidemický tyfus *Rickettsia Prowazeki*. (18)

V roce 1999 byl zmapován genom *Rickettsia prowazekii*. Její genetická informace je zakódována jen v několika tisících bázích. Dle posledních výzkumů se jedná přibližně o 1,111,523 párů bází, které kódují genetickou informaci pro geny 834 funkčních proteinů. Tento mikroorganismus je geneticky velmi podobný mitochondriím eukaryontních buněk. Dle teorií některých vědců je možné, že se mitochondrie postupně vyvinuly z rickettsií původně paraziticky žijících v těchto buňkách. Tomu nasvědčuje i studie, zkoumající podobnost zastoupených genů v nukleové kyselině rickettsií a eukaryontních mitochondrií. U obou nalézáme shodné zastoupení genů pro

dýchací řetězec i geny pro metabolizování mastných kyselin. Tím bylo objasněno, že pochody nutné k produkci ATP jako zdroje energie jsou u rickettsií i mitochondrií stejné. Také absence genů pro další energetické a metabolické pochody se shoduje. Ani u jednoho zkoumaného zástupce nebyly zjištěny geny umožňující glykolýzu, syntézu aminokyselin a nukleosidů. Fylogenetické analýzy navazující na tuto studii potvrdily, že rickettsie jsou ze všech známých bakterií nejvíce podobné eukaryontním mitochondriím. (5)

Rickettsiízy tvoří skupinu onemocnění vyvolaných rickettsiemi. Onemocnění vyvolaná rickettsiemi je možné dělit dle několika různých klíčů. V mnoha různých studiích se můžeme setkat s odlišnými klasifikacemi rickettsií i onemocnění jimi vyvolanými. Někteří autoři používají dělení dle vektoru přenášejícího dané onemocnění, dle průběhu a závažnosti infekce či dle antigenních vlastností původce. Velmi zajímavé je i dělení založené na charakteristice intracelulárního chování daného druhu rickettsií. Významný rozdíl je možné dokumentovat na rozdílném chování rickettsií skupiny purpurových horeček a mezi *Rickettsia prowazeki*. Organismy skupiny purpurových horeček nalézáme v eukaryontních buňkách intracelulárně i intranukleárně. Způsobují velmi rychle buněčnou lýzu a poté infikují další buňky. Odlišné intracelulární chování nalézáme u *Rickettsia prowazeki* ze skupiny tyfu. Tu můžeme nalézt pouze v cytoplazmě infikovaných buněk.

Zásadní rozdíl je i ve způsobu jejich dělení. *Rickettsia prowazeki* se dělí tak dlouho, dokud infikovaná buňka nepraskne. Rickettsie skupiny purpurových horeček však dokáží stimulovat aktinová vlákna v buňce, a tak se pohybovat směrem k cytoplazmatické membráně. Po své migraci napříč cytoplazmou dokáží proniknout ven aniž by poškodily její membránu. Hostitelská buňka tedy promptně po jejich uvolnění nepodléhá lýze. Buněčná membrána je však jejich uvolněním porušena a dochází ke změnám v rozložení iontů. Tyto změny se pro buňku mohou stát fatálními. Nejen tyto specifické vlastnosti jsou důvodem odlišného průběhu jednotlivých onemocnění. (3, 4, 11)

Všechna zmíněná dělení jsou zcela jistě velmi zajímavá a objasní čtenáři nejen etiologii klinického průběhu, závažnost onemocnění a možnou cestu akvizování infekce, ale bohužel jsou často velmi nepřehledná. Proto v této práci

využiji velmi přehledné dělení dle profesora Havlíka na skvrnivky, purpurové horečky, volyňskou zákopovou horečku a horečku Q.

Na průběhu rickettsiových infekcí se dále velmi významně podílejí jak faktory ze strany virulence a patogenity daného druhu tak i faktory ze strany hostitele, jako jsou věk, pohlaví a stav imunitního systému.

4. HISTORIE RICKETTSIOVÝCH NÁKAZ

4.1 EPIDEMICKÝ- SKVRNITÝ TYFUS

První zmínka o onemocnění spolu se základním popisem průběhu celé infekce pochází z roku 1083 z italského ženského kláštera, ležícího v blízkosti Salerna. Většina epidemií se v minulosti vyskytla v obdobích válek, hladomorů kdy bylo z důvodu velkého nahromadění lidí na malém území usnadněno šíření infekce mezi lidmi. Mnoho epidemií bylo také způsobeno zavlečením z jiných zemí při migraci obyvatel nebo během válečných tažení.

První spolehlivý popis onemocnění skvrnitým tyfem pochází ze Španělska z roku 1489 kdy byl obléhán palác v Granadě. Zpráva o nemoci zahrnuje popis obvyklého průběhu infekce a také podrobně popisuje stav nemocných. Popisované projevy onemocnění jako červené skvrny na horních končetinách, zádech a hrudníku, měnící se ve vřídka a vysoká horečka s poruchami vědomí progredujícími až do deliria svědčí poměrně jistě pro skvrnitý tyfus. Tato epidemie si v místě obležení vyžádala 17000 mrtvých mužů.

Teprve v roce 1546 Girolamo Fracastoro, známý florentský lékař popsal tyfus ve svém velmi známém pojednání o virech a nakažlivých chorobách- *De Contagione et Contagiosis Morbis*.

Opravdu ideální podmínky pro vznik tyfových epidemií byly ve věznicích (přeplněné cely, nízká hygienická úroveň a snadné šíření vši šatních). Proto byl také tyfus nazýván *Gaol fever* nebo *Jail fever* (tj. vězeňská horečka). Věznice se vyznačovaly obrovským překročením kapacity. Vězni byli drženi v malých, vlhkých a špinavých celách. V této době rozsudek soudu k odnětí svobody a uvěznění odsouzeného člověka prakticky odpovídal rozsudku smrti. Jsou popsány i případy, kdy vězeň předvolaný před soud nakazil i soudce a celý

soudní dvůr. Zejména v Londýně je popsáno několik případů, kdy se epidemie z věznice Newgate Gaol rozšířila i do centra města Londýna.

V Anglii v době od počátku 15. do konce 18. století zemřelo na jail fever více vězňů, než bylo odsouzeno k smrti. Britští odborníci v roce 1759 odhadli, že přibližně čtvrtina vězňů ročně podlehla infekci skvrnitým tyfem.

Od 16. do 19. století se v Evropě vyskytlo mnoho dalších epidemií. Bylo to nejen v Anglické občanské válce, Třicetileté válce a v Napoleonských válkách. Příkladem může vojenské tažení Napoleona, který během svého tažení z Ruska ztratil více mužů v důsledku tyfu, než bylo zabito během bojů. Irové byli v 19. století trápeni několika vlnami epidemie skvrnitého tyfu. První epidemie přišla v roce 1816. Druhá vlna v Irsku propukla v době Velkého irského hladomoru v polovině 19. století, kdy došlo ke katastrofální neúrodě brambor. Asi třetina obyvatel emigrovala do Ameriky a další desetitisíce lidí zemřeli na infekci. Tehdy se infekce rozšířila i do Anglie. Onemocnění tehdy bylo v Británii nazýváno *Irish fever*- irská horečka. Vyznačovalo se velmi vysokou virulencí a zabíjelo nejen obyvatele z nižších socioekonomických vrstev ale i velmi bohaté občany.

Poslední velké Evropské epidemie propukly ve 20. století během obou světových válek. První světová válka si vyžádala jen v důsledku tohoto onemocnění několik milionů mrtvých a mnohonásobně více nemocných. Na západní frontě sice byly vybudovány odvěšivovací stanice, ale i přes tuto snahu byly oběti infekce velmi vysoké. Jediným insekticidem používaným v té době bylo, dnes zakázané, DDT. Mortalita pacientů při onemocnění skvrnitým tyfem se pohybovala mezi 10% a 40%. Onemocnění bylo i hlavní příčinou smrti ošetřujícího personálu ve vojenských nemocnicích, ale stalo se osudným i mnoha tisícům emigrantů.

Ve Druhé světové válce zabíjel tyfus zejména v německých koncentračních táborech. Velké epidemie propukly v Terezíně, Treblince a Bergen-Belsenu a mnoha dalších táborech.

Během Druhé světové války byla vyvinuta živá atenuovaná vakcína, která pomohla částečně zastavit rychlý poválečný rozvoj epidemií v Evropě. Větší

epidemie se tehdy vyskytly hlavně v Asii a Africe. Dnes se tato vakcína již nepoužívá.

Jako profylaxe vzniku onemocnění se u osob ve zvýšeném riziku může použít perorální aplikace chloramfenikolu po dobu 5 dnů. (15, 18)

4.2 HOREČKA SKALISTÝCH HOR

Toto onemocnění bylo poprvé diagnostikováno v roce 1896 ve Snake River Valley v Idaho, USA. Etiologické agens, *Rickettsia rickettsii*, popsal poprvé americký vědec Howard Taylor Ricketts, který zároveň identifikoval vektor přenášející tuto infekci. Zdůraznil také, že člověk je pouze náhodným nositelem infekce, kterou akvíroval od nakaženého ektoparazita. Původně bylo kvůli charakteristické vyrážce pojmenováno *black measles* (černé spalničky). Toto onemocnění patřilo mezi nejobávanější a často smrtelné onemocnění v této oblasti. Usmrtilo zde mnoho obyvatel. Teprve na počátku 20. století byla upřesněna geografická distribuce v Severní Americe. Oblast kde se infekce vyskytovala zasahovala na severu od Washingtonu a Montany na jih až ke Kalifornii, Arizoně a Novému Mexiku. (14, 17)

4.3 Q HOREČKA

Toto onemocnění bylo poprvé popsáno Edwardem Holbrook Derrickem u dělníků na jatkách v australském Brisbane. Velmi dlouhou dobu nebyl známý původce onemocnění, a proto Q horečka. Q pochází z anglického slova *query* (tj. otazník). Patogen vyvolávající onemocnění byl objeven teprve v roce 1937, kdy Frank Macfarlane Burnet a Mavis Freeman izolovali u jednoho Derrickova pacienta novou bakterii. Nejprve byla pojmenována *Coxiella burnetii* a pak přejmenována na *Rickettsia burnetii*. (13, 16)

5. AKVÍROVÁNÍ A ŠÍŘENÍ INFEKCE

5.1 SKVRNITÝ TYFUS (tj. epidemický tyfus)

Onemocnění je vyvolané *Rickettsia prowazekii*, která žije v žaludku vši šatní. Zdrojem nákazy je nemocný člověk, v jehož krvi se rickettsie v době horečky nacházejí. Veš se infikuje během sání jeho krve. Ve střevě vši se rickettsie

pomnoží a po několika dnech se vylučují její stolicí. Ta zůstává velmi infekční po několik dnů. Rickettsie takto vyloučené stolicí mohou přežít i ve velmi nepříznivých podmínkách několik měsíců. Veš poté opouští nemocného a hledá si jiného hostitele. Po přisátí vši tak může snadno dojít k dalšímu přenosu nákazy slinami na nového hostitele. Branou vstupu infekce jsou drobné ranky vzniklé po sání či rozškrábané pupeny po poštipání, do kterých se dostanou rickettsie vyloučené stolicí vši šatních. Další možnou cestou nákazy je i vdechnutí prachu, který obsahuje trus infikovaných vši s rickettsiemi. (3, 5) V minulosti patřil skvrnitý tyfus mezi velmi obávané infekce s velmi vysokou mortalitou. Epidemický tyfus hrál v minulosti velmi důležitou roli i v mnoha válečných konfliktech. Na příklad Napoleon Bonaparte ztratil během své invaze do Ruska několik desítek tisíc vojáků právě v důsledku tyfové epidemie. Za zmínění stojí i další obrovská epidemie, která se vyskytla v Krymské válce v letech 1854-56 mezi Ruskem na jedné straně a Anglií a Francií na straně druhé.

Epidemie se vyskytovaly zejména ve společenských vrstvách s nízkou úrovní hygieny. Procento zavšivení společnosti bylo samozřejmě velmi vysoké i mezi vyššími vrstvami. V době, kdy tekoucí voda, kanalizace a také detergenty či přípravky k odvšivení nebyly samozřejmostí se tyto parazité množili ve společnosti velmi rychle. Vznik a šíření infekce bylo jistě také podmíněno soužitím velkého počtu lidí na jednom místě. Epidemie onemocnění v Evropě se v minulosti pravidelně opakovaly, zejména v období válek a hladomorů či ve věznicích. Poslední významné epidemie v Evropě proběhly během První a Druhé světové války. Nejen v armádě ale i v koncentračních táborech a ve věznicích si vyžádaly velké oběti na životech.

V současné době se onemocnění vyskytuje v mnoha zemích Asie, Afriky a Jižní Ameriky. Nejvyšší procento výskytu je mezi lidmi z nejnižších sociálně ekonomických vrstev nedodržujících základní hygienická opatření.

Poslední významné vzplanutí tyfové epidemie bylo v první polovině roku 1997 v Burundi. Podle zdravotnických organizací se odhaduje, že bylo asi 24 000 nemocných. (18)

U nás se v současnosti velmi vzácně vyskytuje jen Brill- Zinserova nemoc. Vzniká vzplanutím latentní infekce, která i po desítkách let může vést k recidivě onemocnění. Toto onemocnění probíhá podstatně mírněji a letalita je oproti skvrnitému tyfu velmi nízká.

5.2 ENDEMICKÝ TYFUS (tj. skvrnivka krysí, rickettsiosis endemica murina)

Tato infekce je vyvolaná *R. typhi* (dříve označované jako *R. mooseri*), kterou z rezervoáru tvořeného potkany přenášejí na člověka blechy. Nejvíce jsou proto ohroženi pracovníci ve skladištích, přístavech a pracující v místech kde se vyskytují potkani. (1)

5.3 Q HOREČKA

Jedná se o onemocnění vyvolané patogenem *Rickettsia bruneti*. U onemocnění je epidemiologicky popisována lokální ohniskovost výskytu. Infekce se vyskytuje zejména v tropických a subtropických oblastech světa. Výskyt onemocnění byl popsán na všech kontinentech kromě Antarktidy. Druhou výjimku tvoří Nový Zéland. Infekce se v Evropě častěji projevuje jako hepatitida a v USA spíše jako pneumonie. Bakterie vyvolávající onemocnění se vyznačuje velmi vysokou infekciozitou. Podle některých výzkumů stačí k vyvolání infekce jediný mikroorganismus. Mírně vyšší incidence onemocnění je popisována u mužů. Důvod je ale neznámý. Snad je to proto, že je větší riziko u pracovníků v zemědělství, farmářů a veterinářů.

Mezi přenašeče onemocnění patří hlodavci a někteří ptáci (např. holubi) na která infekci přenášejí klíšťata. Z těchto volně žijících zvířat se infekce přenesla i na zvířata domácí (hovězí dobytek, ovce, kozy). Nemocná zvířata vylučují infekční agens všemi sekrety, mlékem, nosním sekretem a sekretem dýchacích cest. Velmi infekční je i placenta odloučená po porodu nebo potratu. Srst nakažených i zdravých zvířat v jejich okolí, stejně tak jako prach a podestýlka zvířat jsou také silně infekční. Obsahují velké množství na vyschnutí rezistentních rickettsií, které jsou poté častým zdrojem nákazy člověka. Další mechanismy přenosu infekce jsou jasné z výše

uvedeného popisu míst, kde se rickettsie obvykle nacházejí. K infekci tedy může dojít při pobytu v okolí nakažených jedinců či přímém styku se zvířaty. Velmi nebezpečná je zejména asistence při porodu, protože se kombinuje několik rizikových faktorů. Je to jak blízký kontakt se zvířetem, tak prach ve stáji a samozřejmě také placenta, která je velmi infekční. K nákaze také může snadno dojít při zpracovávání kůže nebo vlny nemocných i zdravých kusů hospodářských zvířat. To poté snadno vyvolává poměrně velké diagnostické rozpaky, protože nemocný jedinec může být i daleko od obvyklého místa výskytu nákazy. Velmi vzácná, spíše raritní, je nákaza mlékem či mléčnými výrobky. (1, 3, 4, 5)

5.4 HOREČKA SKALISTÝCH HOR

Původcem této horečky je *Rickettsia rickettsii* jejímž rezervoárem jsou obratlovci a přenašečem je klíště. Toto závažné onemocnění se vyskytuje zejména na americkém kontinentu. Byla popsána v Severní Americe v USA, Kanadě a Mexiku a ve střední a Jižní Americe v Panamě, Kolumbii a Brazílii.

5.5 STŘEDOZEMNÍ HOREČKA (tj. Africká klíšťová horečka, fièvre boutonneuse, marseilleská horečka)

Onemocnění jehož původcem je *Rickettsia conori* je na člověka přeneseno po přisátí klíšete. Ohniska výskytu jsou v oblasti Středozemního moře, na Blízkém východě, kolem Černého a Kaspického moře, v severní Africe, Etiopii, Kongu, Nigérii, Keni a v Jihoafrické republice.

6. CHARAKTERISTIKA DRUHU A ŽIVOTNÍ CYKLUS RICKETTSIÍ

Rod Rickettsiaceae zahrnuje několik druhů. Rickettsie jsou velmi malé (0.3-0.5 x 0.8-2.0 μm), gram negativní kokoidní mikroorganismy s vlastním metabolismem a oběma nukleovými kyselinami- DNA i RNA. Dověšení jejich rozmnožovacího cyklu je ale závislé na hostitelské buňce a proto je i jejich kultivace v laboratoři závislá na buněčném médiu. Kokultivace s eukaryontními buňkami za přístupu kyslíku je nezbytnou podmínkou úspěšného vykultivování populace těchto mikroorganismů. Rickettsie patří

mezi aerobní organismy. Aerobní respirací jsou schopny cestou citrátového cyklu metabolizovat glutamát. Všechny druhy rickettsií postrádají gen potřebný pro glykolýzu ale zcela jistě obsahují gen kódující meziproducty cyklu kyseliny trikarboxylové a dýchacího řetězce. Nejen z těchto skutečností usuzují někteří vědci na pravděpodobný původ rickettsií z eukaryontních mitochondrií. Metabolické cykly produkující ATP v mitochondriích a v rickettsiích jsou velmi podobné.

Rickettsie řadíme mezi obligatorní intracelulární parazity. Mohou tedy žít jak intracelulárně, resp. intracytoplasmaticky nebo intranukleárně, tak i mimo hostitelské buňky v intercelulárním prostředí. Důvod jejich intracelulárního parazitování byl vysvětlen tím, že rickettsie mají „propustnou membránu-leaky membrane“, která vyžaduje specifickou osmolaritu a také dostatečně kvalitní nutriční prostředí zabezpečené eukaryontní buňkou. (3, 4, 5, 11)

1. Průnik Rickettsií do organismu a jejich adherence k hostitelské buňce

Rickettsie žijí v trávicím systému hostitelského organismu. Tím může být klíště, blecha nebo veš šatní. Do lidského těla mohou mikroorganismy proniknout několika různými způsoby. Po přisátí infikovaného parazita jsou přímo inokulovány poškozenou epidermis do cév v dermis kůže a dále pak šířeny krevním oběhem. Rickettsie mohou také snadno pronikat do krve po rozškrábání svědících papulek, které se na pokožce objevují po pokousání ektoparazity. K infekci může dojít i během neopatrného odstraňování přisátého klíšete. V těchto případech dochází k průniku výkalů ektoparazitů s četnými rickettsiemi přes porušenou dermo-epidermální bariéru do krevního oběhu. Po svém průniku do krevního řečiště se mikroorganismy snadno šíří a infikují endotelie cév. Aby se mohly rickettsie pomnožit musí nejprve adherovat k endotelu. Zachycení na buňce se děje pomocí extramembránových proteinů, adhesinů. V adherenci *Rickettsia rickettsii* hraje významnou roli adhesin Omp A. Protilátky proti tomuto proteinu zabrání adherenci bakterie na potenciální hostitelskou buňku, a tím i rozvoji infekce. Podobné receptory by teoreticky měly být i na povrchu hostitelských buněk. Zatím ale nebyly identifikovány. Je možné že se protein dokáže navázat i na jiné, fyziologicky se vyskytující,

receptory buněk endotelové výstelky krevních cév. Je prokázáno že rickettsie mohou *in vitro* infikovat všechny buňky, ale *in vivo* infikují pouze endoteliální buňky cév. Předpokládá se tedy, že receptor pro rickettsie je buď přítomný na každé buňce nebo že se rickettsie mohou vázat na různé receptory. Doposud v této otázce není jasno.

2. Invaze do hostitelské buňky

Po přichycení bakterie na membránu hostitelské endoteliální buňky jsou rickettsie fagocytovány. Předpokládá se, že rickettsie mohou fagocytózu indukovat, protože mohou pronikat i do buněk, které za normálních okolností nemají schopnost fagocytovat cizorodý materiál. Poté, co jsou buňkou pohlceny rychle unikají z fagosomu přímo do cytoplasmy. Mechanismus, jakým se rickettsiím podaří uniknout z trávicí vakuoly zatím není zcela objasněn. Dle názoru některých vědců by se tak snad mohlo dít pomocí enzymu fosfolipázy A2.

3. Intracelulární chování Rickettsií a jejich uvolnění z hostitelské buňky

Pozorování na buněčných kulturách ukázala fakt, že se mezi jednotlivými druhy rickettsií velmi výrazně liší mechanismy intracelulárního pohybu i způsob destrukce a uvolnění parazitů z hostitelské buňky. Nejvýraznější rozdíly nacházíme mezi rickettsiemi ze skupiny purpurových horeček a ze skupiny tyfu, které se níže pokusím objasnit

Rickettsie ze skupiny tyfu (např. *R. prowazeki* nebo *R. typhi*) jsou z hostitelské buňky uvolněny po její lýze. Po průniku do buňky se v ní množí tak dlouho, dokud nezpůsobí její prasknutí. Na rozdíl od skupiny purpurových horeček nijak nemění ultrastrukturální vzhled hostitelských buněk. Je možné, že určitou roli v lýze buňky hraje i fosfolipáza A2 (viz výše).

Rickettsie ze skupiny purpurových horeček se jen málokdy nahromadí v hostitelské buňce v takovém množství, aby tím způsobily její lýzu. Z hostitelské buňky unikají zcela odlišným, velmi složitým, mechanismem. Tyto rickettsie dokáží dočasně stimulovat polymerizaci aktinových vláken v cytoplasmě. S jejich pomocí se pak poměrně snadno pohybují cytoplasmou

až k výběžkům cytoplasmatické membrány. Z výchlipek cytoplasmy pak bez větších problémů unikají. Tak poté mohou infikovat další buňky. V membráně infikované buňky po jejich průniku vznikají drobné defekty, kterými do buněk může pronikat voda a ionty. Při výrazném prostupu vody a solutů buňka nedokáže udržet svojí osmolaritu ani membránový potenciál a odlišnou intracelulární a extracelulární diferenci v koncentraci kationů a aniontů. Další osud takto poškozené buňky je více než nejistý. Záleží na stupni poškození membrány které odpovídá množství uvolněných parazitů i na schopnosti regenerace buňky. Způsob, jakým rickettsie působí poškození membrán hostitelských buněk není jasný. Uvažuje se o spoluúčasti fosfolipázy A2, kyslíkových radikálů, proteáz a dalších dosud ne zcela objasněných mechanismů. (3, 4, 5, 11)

7. VEKTORY PŘENÁŠEJÍCÍ RICKETTSIÓZY

7.1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA PŘENOSU

S výjimkou epidemického- skvrnitého tyfu a Volyňské-zákopové horečky, jejichž zdrojem je nemocný člověk, jsou všechny rickettsiomy typické zoonózy. Přenos onemocnění na člověka je zprostředkován mnohými členovci. Různé druhy rickettsií používají pro svůj přenos rozmanité vektory. Může se jednat o klíšťata, vši šatní, blechy, roztoče a mnohé další členovce. Cesty možného přenosu mikroorganismů rodu Rickettsiaceae z těchto savčích ektoparazitů na člověka jsou také velmi rozmanité. Rickettsie žijí v jejich trávicím traktu a nákaza člověka je možná po jejich přestupu do krevního oběhu. Z klíšťat nebo roztočů je přenos na člověka možný po jejich kousnutí, kdy se bakterie snadno dostávají během sání se slinami členovce přímo do krve člověka. Jiný mechanismus přenosu je možný u onemocnění, která jsou vyvolána rickettsiemi žijícími ve střevě vši a blech. Jsou vylučovány v obrovském množství spolu s výkaly ulpívajícími nejen na pokožce těla, ale i v pokrývkách a oděvech. Rickettsie obsažené v trusu členovců jsou extrémně rezistentní k vyschnutí i k nepříznivým okolním podmínkám. Do lidského krevního oběhu se dostanou poté, co jsou při poškrábání vetřeny do drobných kožních

exkoriací. V epidemiologii nálezů je velmi důležitý fakt, že výkaly členovců s rickettsiemi mohou zůstat infekční i po několik měsíců.

U rickettsií je také popsána velmi zajímavá vlastnost spočívající v ovlivnění rozmnožování těchto členovců kteří je přenášejí. U klíšťat a parazitů je popsán přenos na další generace- tzv. transovariální přenos. Jsou tak tedy jak vektorem, tak i rezervoárem rickettsií. U infikovaných roztočů je v první, dceřinné, generaci potvrzen posun v poměru mezi samičkami a samečkami. V další generaci výrazně převládají samičky, které jsou také infikované (transovariální přenos). Tímto mechanismem je velmi usnadněno a akcelerováno další šíření mikroorganismů v daném živočišném druhu. Pokud přelécíme infikované samičky tetracykliny dojde k zamezení tohoto typu šíření nákazy. (1, 3, 5, 7, 8)

7.2 PŘENOS EPIDEMICKÉHO TYFU VŠÍ ŠATNÍ

K infekci vši šatní (*Pediculus vestimenti*) dochází poté, co nasaje krev nemocného jedince obsahující *Rickettsia prowazekii*. Bakterie se během několika dnů pomnoží v epitelálních buňkách jejího gastrointestinálního traktu. Rickettsiemi přeplněné buňky po 3- 5 dnech podlehnou intracelulárnímu tlaku a prasknou. Do lumen střeva uvolněné bakterie opouštějí s výkaly trávicí soustavu vši. Obrovské množství bakterií i nadále zůstává ve střevě hostitelského organismu a dále se množí. Infikovaná veš uhynie asi za 3 týdny. Netvoří tedy rezervoár, je jen vektorem. Přenos infekce prostřednictvím blech byl poprvé popsán dr. Charlesem Nicolle v roce 1906, v době kdy pracoval v Pasteurově Institutu v Tunisku. V té době byly tuniské nemocnice přeplněné pacienty nemocnými epidemickým tyfem. O několik let později si všiml, že velmi často onemocněly pradelny pracující v nemocniční prádelně, které pravidelně manipulovaly s oděvy přijatých pacientů, nemocných touto infekcí. V nemocnici ale nebylo popsáno žádné jiné šíření onemocnění mezi pacienty ani z pacientů na lékaře či ošetřující personál. Hospitalizovaní pacienti byli totiž ihned po přijetí vykoupáni, umyti a dostali čisté nemocniční prádlo. Doktor Nicolle se domníval, že hledaný patogen je přítomen ve špinavých oděvech pacientů. Svou teorii potvrdil úspěšným pokusem se šimpanzem.

Odebral krev nemocnému pacientovi a injikoval ji do krevního oběhu zdravého šimpanze. Po několika dnech z nemocného zvířete odebral několik blech a přenesl je na jiného šimpanze. Ten po několika dnech také onemocněl. Později se potvrdil i přenos výkaly vetřením do exkoriací v kůži nebo také jejich inhalací.

Tento mechanismus přenosu infekce je velmi snadný v chudých, přelidněných oblastech s nízkým hygienickým standardem. Infekce se vždy velmi snadno šíří během válek, ve vězeních, v obdobích hladu, po přírodních katastrofách a v uprchlických táborech. V těchto situacích dochází ke kombinaci několika rizikových faktorů. Omezená možnost osobní hygieny, praní oděvů, příkrývek, navíc obrovská koncentrace lidí ve velmi blízkém kontaktu a samozřejmě také poměrně malý prostor, ve kterém stačí jediný nemocný člověk, aby došlo k lavinovitému šíření infekce. V těchto situacích se infekce může rozšířit velmi rychle na obrovský počet lidí.

Pacienti, kteří anamnesticky prodělali epidemický tyfus se mohou v nevelkém procentu stát přenašeči této infekce. V době oslabení organismu jiným chronickým onemocněním nebo po terapii imunosupresivy či po cytostatické léčbě mohou prodělat onemocnění způsobené reaktivací infekce. Tato reaktivace latentní infekce se nazývá Brill-Zinserova nemoc. Její průběh je vždy mnohem mírnější než primoinfekce a letalita nedosahuje ani jednoho procenta. (5, 7, 8, 15)

7.3 PŘENOS HOREČKY SKALISTÝCH HOR KLÍŠŤATY

Původcem tohoto závažného onemocnění je *Rickettsia rickettsii*. Onemocnění je typickou zoonózou. Rezervoárem bývají různí obratlovci a přenašečem klíště (*Dermacentor Anderseni* nebo *Dermacentor variabilis*).

Po přisátí klíštěte k infikovanému hlodavci proniká bakterie společně s krví do trávicího traktu klíštěte. Rychle se tam pomnoží a po dalším přisátí je přenesena se slinami na dalšího hostitele. Tím může být další hlodavec, savec ale i člověk. U klíšťat je také potvrzen transovariální přenos z infikované samičky na další generaci. Klíště je tedy vektorem i rezervoárem infekce! (14)

7.4 PŘENOS Q HOREČKY KLÍŠŤATY

Původcem onemocnění je *Rickettsia burneti*. Velmi dlouho nebyl tento patogen známý. Proto bylo onemocnění nazváno Q horečka. Q je z anglického slova *query*- v češtině toto slovo znamená otazník, otázka či pochybnost. *Rickettsia burneti* je bakterie velmi rezistentní na sucho, a proto vydrží dlouho v prachu a v srsti nemocných zvířat. Několik dnů dokáže přežít také ve vodě a v mléce. Zdrojem *Rickettsia burneti* jsou v dané oblasti různí hlodavci, ptáci, na které přenášejí nákazu klíšťata. Z volně žijících zvířat se infekce postupně přenesla také na domácí zvířata jako jsou ovce, kozy a domácí dobytek.

Nemocná zvířata vylučují rickettsie mlékem, močí a sekrety, včetně sekretu dýchacích cest. Velmi infekční je také placenta nemocných zvířat. Přenos na člověka se uskuteční buď přímým kontaktem s nemocným zvířetem, inhalací kontaminovaného prachu nebo při zpracování vlny či kůže. Přenos mlékem a mléčnými výrobky je velmi vzácný. (13, 16)

7.5 PŘENOS ENDEMICKÉHO TYFU BLECHAMI

Infekce je přenášena blechami, živícími se krví infikovaných potkanů. Onemocnění se vyskytuje v oblasti střední Ameriky, ve střední Evropě, v mnoha zemích Afriky, dále v Indii, Koreji, na Novém Zélandu a v Austrálii.

7.6 PŘENOS STŘEDOZEMNÍ HOREČKY KLÍŠŤATY

Onemocnění je přenášeno je přenášeno klíštětem *Rhipicephalus sanguineus*. Původce tohoto onemocnění je *Rickettsia conori*. Onemocnění se vyskytuje v Evropě, Asii a severní Africe. (1)

7.7 PŘENOS VOLYŇSKÉ- ZÁKOPOVÉ HOREČKY VŠÍ ŠATNÍ

Onemocnění se vyskytovalo zejména u vojáků za První světové války. Endemicky se stále vyskytuje v některých oblastech východní Evropy. Původcem je *Rochalimea quintana*. Toto onemocnění společně s epidemický tyfem není v kontrastu s jinými rickettsiázami zoonózou. Zdrojem nákazy je zde nemocný člověk, a to výjimečně i po odeznění akutních příznaků infekce! Přenašečem zákopové horečky je veš šatní. (1)

7.8 PŘENOS JAPONSKÉ ŘÍČNÍ HOREČKY ROZTOČI

Japonská říční horečka (Horečka Tsutsugamushi, Scrub typhus) je onemocnění vyvolané *Rickettsia orientalis*, dříve popisované jako *Orientia tsutsugamushi*. Rickettsie může být přenesena pouze po přisátí larvy infikovaného roztoče. Je známo několik antigenních variant (Gilliam, Karp, Kato, Shimokoshi, Kuroki). V přírodě se larvy živí sáním krve krys a jiných hlodavců. Secernují zvláštní enzym, který natráví tkáň, kterou pak larvy snadno vysají. Tento enzym působí poměrně výraznou lokální iritaci kůže. Vzniká stroupek vzniklý přisátím larvy, kolem kterého se tvoří zánětlivě infiltrovaný lem. Zánětlivá reakce je způsobena enzymem, který lokálně natráví tkáň. Dospělí jedinci parazitují na bezobratlých a na vajíčkách hmyzu. Infekce je rozšířená zejména v Asii ve specifických ekosystémech. Podmínkou přežití larev je vysoká vlhkost půdy se stojatou vodou a také vyšší teplota prostředí. Možnost infekce je vysoká zejména v zemědělských oblastech, na březích řek a v deštných pralesech, kde je ideální prostředí pro život larev. (1)

8. KLINICKÝ OBRAZ RICKETTSIÓZ

Rickettsiomy jsou onemocnění která se liší v klinické závažnosti, v závislosti na virulenci mikroorganismů, a také na imunitním systému a zdravotním stavu hostitele. Průběh ovlivňuje nejen patogenita mikroorganismu ale i aktuální stav makroorganismu- tedy člověka. Průběh onemocnění významně alterují také další současně se vyskytující onemocnění, ale i například alkoholismus, věk, pohlaví, stav imunitního systému a další. Nejvíce virulentními rickettsiemi jsou *Rickettsia rickettsii* a *Rickettsia prowazekii*. Mortalita u jimi vyvolaných onemocnění je velmi vysoká, i při lege artis vedené moderní antibiotické a další podpůrné léčbě. Lepší prognózu mají pouze ti nemocní, u kterých je infekce diagnostikována správně a zejména včas. Terapie musí být zahájena co nejdříve po potvrzení etiologického agens. V terapii se obvykle používají antibiotika tetracyklinové řady v kombinaci s chloramfenikolem. Léčba má trvat minimálně dva týdny. Velmi důležitá je i další podpůrná terapie (viz níže).

Všechny rickettsiové infekce začínají průnikem rickettsií do krve hostitele. K průniku mikroorganismů do krve dochází buď přímo infikovaným vektorem, kterým bývá členovec- klíště, veš šatní, roztoči nebo nepřímo průnikem rickettsií z výkalů do kožních exkoriací. Z krevního proudu pronikají do endoteliálních buněk krevních cév, kde se rychle množí a poté infikují další buňky. V okolí místa invaze do organismu může vznikat u některých onemocnění eschara (asi 1 cm v průměru velká nekróza ohraničená edémem) nebo papulka s okolním zarudnutím. Obvykle se objevuje lokální lymfadenopatie (tj. zvětšení mízních uzlin proximálně od průniku rickettsií do krve). V případě nepříznivého průběhu onemocnění se mohou rickettsie šířit krevní i lymfatickou cestou a působit vznik mnohočetných ložisek infekce zejména v endoteliálních buňkách cév. Postižení cévního řečiště se projeví vznikem mikrotrombů a ischemií postižených orgánů (v anglo- americké literatuře je tento stav popisován jako generalizovaná vaskulitida). Nejzávažnějším důsledkem poškození endotelu může být diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC). Ta je způsobena aktivací vnitřní části koagulačního systému a akcelerovanou, neřízenou, aktivací koagulačního systému. Důsledkem je konzumpce koagulačních faktorů a současná aktivace fibrinolýzy jako kompenzační, obranný, mechanismus odbržděné aktivace koagulace. Rickettsiemi poškozené buňky jsou také atakovány imunitním systémem hostitele, protože po porušení cytoplasmatické membrány dochází k expozici intracelulárních antigenů. Ty nejsou imunitnímu systému známe a tak na ně reaguje jako na cizí a destruuje je. V mikroskopickém obraze nacházíme v okolí kapilár perivaskulární infiltráty z neutrofilů, makrofágů a později i lymfocytů- tzv. skvrnivkové uzlíky. Mnohočetné drobné nekrózy nejsou nálezem nijak výjimečným. Toto závažné generalizované poškození kapilárního řečiště se klinicky projevuje jako vyrážka, intersticiální pneumonie, myokarditida nebo tubulointersticiální nefritida, encefalitida, či léze v játrech, stěně gastrointestinálního traktu nebo pankreatu. Poškození kapilár v akralních částech těla může způsobit gangrénu prstů, nosu, ušních lalůček a dalších. Léze mohou vznikat prakticky ve kterémkoliv vaskularizovaném orgánu lidského těla. Závažnost průběhu infekce závisí na imunitním systému hostitele, jeho

věku, pohlaví a také na případných dalších přidružených onemocněních. Během onemocnění může dojít k rozvoji septického šoku. Při rozhodování o jeho vzniku je nejvýznamnějším patofyziologickým mechanismem poškození endoteliální cévní stěny rickettsiemi. To způsobí zvýšení permeability endotelu kapilár s následným edémem intersticia a ztrátou cirkulujícího objemu. Zmenšený plasmatický objem způsobí pokles systémového tlaku krve. Tím dojde ke snížení perfúze životně důležitými orgány. Zpočátku, v hyperdynamické fázi septického šoku (takzvaný teplý šok), je tento stav kompenzován zvýšením srdeční frekvence a vasodilatací odporových cév. V případě nepříznivého průběhu dochází v důsledku poškození kapilár ke zkratové cirkulaci vedoucí k prohloubení ischemie a laktátové acidózy v postižených orgánech. Progrese edémů vede opět k dalšímu snížení plasmatického objemu a dalšímu prohloubení ischemie. Hypovolemie, hypotenze a intersticiální edémy se společně podílejí na zhoršování již tak nízké oxygenace tkání. Dochází tak k uzavření bludného kruhu. V pozdější fázi dekompenzace dochází k aktivaci sympatiko-adrenálního systému, který vede k vazokonstrikci v odporových cévách v periférii a také v cévách splachnické oblasti. Tento obranný mechanismus paradoxně vede k prohloubení ischemie ve vnitřních orgánech, i ke zhoršení laktátové acidózy. Postupně dochází k selhání srdce jako čerpadla a k multiorgánovému selhání (MODS- multi organ dysfunction syndrome). V nepříznivém případě nemocný umírá na selhání funkce životně důležitých orgánů- edém plic v rámci RDS (tj. respiratory distress syndrome), nekrózu ledvin, ischemii a edém mozku. Je velmi důležité si uvědomit, že závažnost průběhu závisí nejen na patogenitě a virulenci mikroorganismu, ale i na rezistenci makroorganismu. Jednotlivá onemocnění mohou tedy mít různě závažný průběh. Stejná infekce může u dvou pacientů probíhat zcela odlišně v závislosti na dalších oslabujících vlivech u nemocného. Manifestace v rozmezí od inaparentní infekce až po fatální průběh je možná jako důsledek různé rezistence lidského organismu podmíněné nejen věkem, pohlavím a dalšími souběžnými onemocněními ale i stavem imunitního systému. (1, 2, 5, 7, 11)

8.1. KLINICKÝ OBRAZ EPIDEMICKÉHO- SKVRNITÉHO

TYFU

Epidemický tyfus je velmi závažné onemocnění s vysokou smrtností i v dnešní době, kdy je antibiotická terapie běžně dostupná. Skvrnivka neboli hlavnička, jak se onemocnění také nazývá, je infekce provázená velmi vysokými teplotami, krutou bolestí hlavy a makulopapulózním exantémem, který má místy až hemoragický charakter.

Inkubační doba onemocnění typicky bývá 10 až 14 dní (hranici tvoří období 1 až 3 týdny). Jen v malém množství případů předcházejí onemocnění mírné prodromální příznaky se zvýšením teploty, bolestmi hlavy a celkovou únavou či malátností. U většiny postižených ale začíná onemocnění náhle vysokou horečkou (41°C nebývá výjimkou) s výraznými třesavkami. Bývá výrazná bolest svalů celého těla, zejména s bolestí hlavy, která bývá pacienty popisována jako velmi krutá. V této fázi se rickettsie množí v endotelu kapilár, destruuji jeho buňky a uvolňují se do krevního řečiště. Rickettsie migrující krevním proudem masivně stimulují aktivaci imunitního systému a komplementu. Protože je poškozena nesměřivost endotelu, dochází k aktivaci koagulačního systému a vznikají mnohočetné tromby vedoucí k ischemii orgánů. V poškozených tkáních se v důsledku nedostatku krevního zásobení živinami a kyslíkem hromadí laktát a dochází ke vzniku acidózy. Dysfunkce endotelu umožní extravasaci plasmy do intersticia a dochází ke vzniku edémů. Únik plasmatického objemu vede k poklesu krevního tlaku a k reflexní tachykardii. U pacienta v této fázi při fyzikálním vyšetření nacházíme hypotenzi a tachykardii. Akrální části těla bývají teplé a opocené, mohou být známky meningeálního dráždění

Ve druhé polovině prvního týdne se při kontinuální horečce 40-42°C objevuje makulopapulózní exantém. Nejprve má charakter červeno- růžových pupínků či skvrnek v průměru nepřesahujících 5 milimetrů. Charakteristické je, že tyto eflorescence na tlak mizí. Vyrážka se nejprve objevuje na hrudníku a pak se šíří centrifugálně na končetiny. Obvykle se nevyskytuje na obličeji, dlaních a ploskách nohou. Generalizovaná vyrážka na celém těle se obvykle objevuje jen v nejtěžších, často fulminantně probíhajících infekcích. Během několika dnů

může vyrážka vymizet. V typickém průběhu se ale exantém v důsledku krvácení mění na hemoragický, skvrnitě pupenový. Získává charakteristickou tmavě hnědou barvu. V této fázi již eflorescence při fyzikálním vyšetření na tlak nemizí. V těžších případech mohou jednotlivá ložiska splývat a přetrvávat i déle, než pro hlavničku obvyklé dva týdny. Velmi vzácně může skvrnivka probíhat i bez typického exantému.

Po výsevu exantému se obvykle celkový stav nemocného výrazně zhorší. V důsledku postižení centrálního nervového systému se zhoršuje bolest hlavy, meningeální syndrom a obvykle se objevuje porucha vědomí až stupor. Stav obluženého vědomí jsou poměrně často vystřídány výraznými delirantními stavy, kdy pacient blouzní, často jsou popisované halucinace a výrazný motorický neklid. U některých pacientů také dochází ke spontánnímu odchodu moče i stolice. Rozhodující období nastává ve třetím týdnu. Onemocnění může v této fázi končit kómatem a smrtí. Při příznivém průběhu onemocnění dochází k rychlému, lytickému, poklesu horečky a vyjasnění vědomí. Stav pacienta se postupně upravuje. (1, 2)

KOMPLIKACE:

Centrální nervový systém: Aseptická meningoencephalitis projevující se zmateností ("tuphos"), deliriem a kómatem je velmi závažnou komplikací onemocnění. V mozkomíšním moku u takto postižených pacientů nacházíme zejména zvýšené množství neutrofilů.

V důsledku postižení VIII. hlavového nervu (n. vestibulocochlearis) může dojít ke vzniku reverzibilní či ireverzibilní hluchoty.

Myokard: Myokarditida, srdeční selhání, pokles krevního tlaku, šok a krvácivé stavy jsou častými fatálními komplikacemi hlavničky.

Cévy: drobné tromby vznikající v arteriích mohou vyústit v gangrénu, která se nejčastěji objevuje na distálních částech prstů, nose a ušních lalůčcích. Jako důsledek generalizované vaskulitidy se mohou vyskytnout i tromboflebitidy.

Plíce: Bronchopneumonie, kašel, tachypnoe a dyspnoe jsou poměrně častými komplikacemi, které významně negativně ovlivňují prognózu nemocného.

Ledviny: vaskulitida a tubulointersticiální nefritida mohou vyústit v ledvinné selhání doprovázené albuminurií a oligurií.

Oči: Knjunktivitida je poměrně častá, nejzávažnější komplikací je edém papily, rozšíření slepé skvrny a vznik skotomů. Jejich důsledkem může být praktická slepota. (15)

Asi u 15% nemocných proběhne dříve nebo později znovu vzplanutí infekce, které se označuje jako Brill- Zinserova nemoc. Projevy tohoto onemocnění jsou velmi podobné primoinfekci s tím, že průběh je podstatně mírnější. Předpokládá se, že je onemocnění způsobeno proliferací perzistujících rickettsií v organismu oslabeném jinou infekcí nebo imunosupresí jakéhokoliv původu.

8.2 KLINICKÝ OBRAZ SKVRNIVKY KRYSÍ- ENDEMICKÉHO TYFU

Toto klinicky mírně probíhající onemocnění je přenášeno blechami parazitujícími na potkanech kteří tvoří rickettsiím rezervoár. Často onemocní pracující v přístavech a skladištích. Onemocnění probíhá podobně jako skvrnitý tyfus, ale průběh je podstatně mírnější. Po přisátí blechy nevzniká vřidek ani strup a vyrážka obdobná epidemickému tyfu se objeví jen asi u poloviny infikovaných pacientů. Diagnostika onemocnění je poměrně složitá. Mírné příznaky často nevedou nemocného k návštěvě lékaře, a tak mnoho nemocných uniká diagnostice i specifické terapii.

Závažné komplikace jsou u této infekce velmi vzácné. (1)

8.2 KLINICKÝ OBRAZ HOREČKY SKALISTÝCH HOR

Infekční onemocnění se závažným průběhem a mortalitou až 20% vzniká po přisátí infikovaného klíštěte, které akvíruje infekci během sání krve z nakaženého hostitele nebo transovariálním přenosem z matky. Aby došlo k přenosu infekce na člověka, musí být klíště přisáto průměrně 6 až 10 hodin. Po tuto dobu, jsou rickettsie uvolňovány ze slinných žláz parazita. Jsou ale popsány i případy, kdy k infekci nedochází ani po 24 hodinách parazitování nakaženého klíštěte. Velmi důležité je zmínit i možnost akvírování infekce během odstraňování klíštěte jiné osobě nebo domácím zvířeti, kdy může dojít

ke kontaktu s tkáněmi a tělesnými tekutinami klíštěte. Rickettsie se poté krevním a lymfatickým systémem šíří v těle svého nového hostitele.

Po uplynutí inkubační doby, která obvykle trvá 4-8 a vzácně až 12 dnů, a závisí na infekční dávce, se objevují celkové příznaky- únava, slabost, bolest hlavy a svalů. Po několika dalších dnech se na zápěstích a kotnících objevuje makulopapulózní exantém, který se postupně šíří centripetálně na horní i dolní končetiny, hrudník, postihuje i obličej, dlaně rukou a plosky nohou. Velmi důležitým charakteristickým znakem rickettsií je nápadný tropismus k endotelu cév, který se projevuje jako vaskulitida. Běžně se projevuje edémem, jež je důsledkem zvýšené permeability endotelových buněk. To způsobí různě závažnou hypovolemii, hypotensi a případně i hypoalbuminemii. V důsledku těžkého poškození endotelových buněk mohou u těžších případů onemocnění vznikat i gangrény.

Poškození endotelu cév a mononukleární zánětlivá infiltrace jako odpověď makroorganismu se klinicky může projevit jako intersticiální pneumonie, intersticiální myokarditida, perivaskulární gliové uzlíky v centrálním nervovém systému a jim podobné uzlíky v kůži, trávicím traktu, játrech, ledvinách či kosterních svaích. Poměrně často vznikají na poškozeném endotelu drobné tromby, které mohou způsobit vznik trombóz a výše zmíněných nekróz.

V případě nepříznivého průběhu onemocnění může poškození endotelu cév vyústit v selhání funkce jednoho či několika orgánů. Na poškozených endotelových buňkách může dojít k aktivaci destiček, koagulačního systému a zároveň k fibrinolýze. Nejhorším možným důsledkem těchto dějů je diseminovaná intravaskulární koagulace a multiorgánové selhání. (1, 2, 14, 20)

8.3 KLINICKÝ OBRAZ Q HOREČKY

Q horečka je infekční onemocnění s poměrně dobrou prognózou. U léčených pacientů se letalita pohybuje v rozmezí do 1%. U neléčených pacientů je prognóza onemocnění mnohem závažnější. Onemocnění probíhá u více než poloviny infikovaných lidí asymptomaticky. Na tuto nosologickou jednotku myslíme zejména u pacientů s horečnatým onemocněním, bolestmi hlavy, celkovou malátností a často atypickou pneumonií.

Průběh onemocnění Q horečkou může mít buď akutní nebo chronický charakter. (1, 9, 22)

Akutní forma Q horečky

Inkubační doba do počátku symptomatického průběhu onemocnění akutní formy Q horečky je 2- 6 týdnů. Po tomto období se obvykle objevuje horečka někdy i s třesavkami, pocením a chřipkovými příznaky, jako jsou bolesti hlavy, bolest svalů a celková slabost nemocného. Počátek prvních příznaků je nezdědka velmi rychlý.

Horečka se vyskytuje u 88-100%, slabost u 97-100%, myalgie u 47-69%, třesavky u 68-88%, pocení u 31-98%, kašel u 24-90%. Do 20% se pohybují příznaky jako zmatenost, bolest na hrudi, zvracení a nevolnost nebo průjem.

V pozdější fázi onemocnění, obvykle 5. až 6. den, se může objevit atypická pneumonie. Méně často se jedná o fulminantní průběh pneumonie s progresí do akutního respiračního selhání (ARDS). Proto má v diagnostice tohoto onemocnění nezastupitelnou roli rentgen plic. Na nativním rentgenovém snímku je charakteristický obraz atypické pneumonie s perihilózními infiltráty. Zastínění směrem k periférii postupně mizí. Někdy může obraz připomínat miliární tuberkulózu s infiltráty v obou plicních křídlech. Hlavně u starších nemocných může rentgenový nálezní imitovat obraz bronchogenního karcinomu. Třetím nejčastějším projevem Q horečky je hepatitida často sdružená s antifosfolipidovými a antinukleárními protilátkami a také protilátkami proti hladkým svalovým buňkám.

Velmi vzácně jsou u akutní formy popisovány gastrointestinální, kardiální (perikarditida, myokarditida) a dermatologické projevy či meningoencefalitida, thyroditida, Guillain-Barré syndrom a extrapyramidové příznaky.

Při fyzikálním vyšetření dominují příznaky z postižené funkce určitého orgánu. Pneumonie bývá provázena vysokou teplotou, inspiračními chrůpky a vzácněji konsolidací plicní tkáně nebo plicním výpotkem.

Pro hepatitidu je charakteristická hepatomegalie, vzácně však bývá diagnostikován ikterus. Při postižení centrálního nervového systému prokáže základní neurologické fyzikální vyšetření pozitivní známky meningeálního

dráždění. Vzácně můžeme při auskultaci prokázat perikardiální tření nebo zjistit petechie na kůži pacienta. (5, 13, 16)

Chronická forma Q horečky

Chronický průběh onemocnění může mít stejně jako akutní forma několik možných projevů. Poměrně často je popisována endokarditida. Toto postižení se častěji projevuje u pacientů s defekty srdečních chlopní. Více náchylní k infekci jsou i pacienti s určitým stupněm imunodeficiencie (hematologicky nemocní, pacienti s chronickým renálním selháním či nemocní s AIDS). Prvním projevem chlopenního postižení může být srdeční selhání nebo nescifické obtíže jako zvýšená teplota, celková slabost, noční pocení někdy s třesavkami a bolesti kloubů či svalů.

Méně časté jsou vaskulární projevy. Predispozicí jejich vzniku bývají cévní poškození jako je aneurysmata nebo implantované cévní štěpy. Popisována bývají i kostněkloubní postižení (osteomyelitida, artritida a spondylodiscitida), gynekologické projevy (spontánní potraty, předčasné porody, placentitida), plicní intersticiální fibrosa, chronická hepatitida nebo glomerulonefritida. Onemocnění se může manifestovat i pod obrazem chronického únavového syndromu.

Při fyzikálním vyšetření se endokarditida může projevit zvýšenou teplotou, srdečním šelestem, známkami jednostranného či dvostranného srdečního selhávání, hepatosplenomegalií nebo embolizacemi septických vegetací lokalizovaných na chlopních. (5, 13, 16)

8.4 KLINICKÝ OBRAZ STŘEDOZEMNÍ HOREČKY

Onemocnění je na člověka přenášeno klíšťaty, kteří obvykle parazitují na psech. Inkubační doba bývá jen velmi vzácně delší než 7 dnů.

Infekce začíná podobnými příznaky jako epidemický tyfus. Ve více než v polovině případů nacházíme u nemocného v místě přisátí klíštěte černou skvrnu (tache noire). V průběhu prvního týdne se většinou objevuje i makulopapulózní vyrážka. Zpočátku je jen na předloktích, odkud se šíří centripetálně na další části těla. Během několika dní se postupně rozšíří na celé tělo. Jen vzácně pozorujeme u nemocného prostoupení exantému hemoragiemi.

Velmi vzácně mohou na podkladě vaskulitidy vznikat podkožní uzlíky podobné těm u epidemického tyfu. Ve většině případů je toto onemocnění benigní.

Díky charakteristickému vřidku nebývá diagnostika obtížná. (1, 5, 6, 7)

9. KLINICKÁ DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ

9.1 SÉROLOGICKÝ PRŮKAZ

Tato metoda průkazu onemocnění je vhodná spíše k potvrzení správné diagnostiky onemocnění v pozdější fázi onemocnění. Potvrzení přítomnosti onemocnění se opírá o průkaz, pro onemocnění specifických, protilátek v periferní krvi pacienta. Sérokonverze, neboli objevení specifických protilátek v séru, se ale neobjevuje záhy po nákaze. Zvýšení titru těchto imunoglobulinů obvykle trvá několik dnů až týdnů. Délka tohoto období odráží schopnost imunitního systému nemocného zareagovat na přítomnost infekce v organismu. Abychom mohli nákazu zcela jistě potvrdit, musí dojít k minimálně čtyřnásobnému zvýšení titru protilátek. V tomto testu porovnáváme hladinu protilátek v séru nemocného v akutním stadiu s jejich koncentrací ve stadiu rekonvalescence.

Výraznou výhodou této metody je její poměrně snadná dostupnost. První nevýhodou je časová latence nárůstu titru protilátek a tedy různě dlouhé diagnostické okno vzniku séropozitivity. Druhou výraznou nevýhodou je nespecificita metody. Rickettsie totiž mají mnohé antigeny stejné s *Proteus vulgaris*. Jedná se o například o antigeny OX19, OX2 a OXK. Na této podobnosti je založen flokulační test (tj. test vyvločkování) dnes běžně nazývaný **Weil-Felixova reakce**. Test byl poprvé byl použit maďarskými lékaři Edmundem Weilem a Arthurem Felixem v roce 1916. Jak již bylo řečeno výše, tento test je nespecifický. U skvrnitého tyfu dosahuje specificita pouze 50% a u Q horečky je vždy negativní.

V dnešní době nepatří sérologie mezi stěžejní diagnostická vyšetření. Hlavními důvody je nespecificita, pozdní pozitivita titru protilátek a také dostupnost více specifických vyšetření. Jednoduše řečeno, onemocnění je potřeba prokázat

rychle, nelze tedy čekat několik dní na vzestup titru protilátek. V případě nedostupnosti jiné metody musíme ihned zahájit terapii antibiotiky.

Historická pozn.

Weil-Felixova reakce za Druh světové války:

Velmi zajímavý příběh zakládající se na zkřížené pozitivitě sérologické reakce mezi rickettsiemi a proteem se stal během Druhé světové války. V 50. letech 20. století se této metody používalo k průkazu onemocnění skvrnitým tyfem. Několik polských lékařů vědomě injikovalo svým pacientům proteový antigen OX19. Tak dosáhli, že byli tito lidé při testování Weil-Felixovou reakcí označeni jako nemocní. Následkem toho si Němci okupující polské území mysleli, že jsou zde lidé nakaženi epidemickým tyfem. Obyvatelé několika polských vesnic tak byli ušetřeni deportace do německých pracovních a koncentračních táborů. Výše zmínění lékaři, tímto činem zcela jistě zachránili několik desítek lidských životů. (18)

9.2 KULTIVACE

Tato metoda se v dnešní době již prakticky nepoužívá. Isolace mikroorganismů z krve je prakticky nemožná i velmi dobře vybavených laboratořích. Kultivace rickettsií je velmi složitá. Rickettsie patří mezi organismy velmi náročné na kultivaci. Pro svůj růst nezbytně potřebují buněčné médium (kultivace je možná buď na tkáňové kultuře nebo na kuřecích embryích).

Jejich kultivace je také poměrně nebezpečná pro laboranty. Rickettsie totiž patří mezi velmi odolné bakterie rezistentní na vyschnutí, proto zde existuje poměrně velké riziko laboratorního akvírování infekce.

9.3 PCR DIAGNOSTIKA

Tato laboratorní metoda patří dnes mezi nejpoužívanější pro svojí vysokou specifitu i senzitivitu. Vyšetření je také velmi bezpečné jak pro pacienta tak i pro zdravotnický personál.

9.4 KLINICKY VYUŽÍVANÁ LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

- Rickettsie se většinou mikrobiologických metod nebarví ani je není možné pozorovat na nativních krevních nátěrech. Gramovou metodou barvení se nebarví vůbec a giemsovým barvením jen velmi slabě.
- Neexistuje laboratorně diagnostická metoda, která by onemocnění jistě prokázala v jeho počáteční fázi.
- Sérologická vyšetření slouží k průkazu specifických protilátek. U těchto onemocnění se provádí dva krevní odběry se stanoveným časovým odstupem. V první, akutní, fázi onemocnění prokazujeme protilátky typu IgM, ve fázi rekonvalescence (někdy i po zbytek života) dochází k pozitivitě titru IgG protilátek.

Mezi používané metody patří nepřímá imunofluorescence, komplement fixační reakce, hemaglutinace, latex fixační reakce a enzymová imunoanalýza. Mezi tyto metody můžeme řadit i nespecifickou Weil-Felixovu reakci. Nevýhodou těchto metod je, že obvykle trvá 10 až 12 dní, než dojde k signifikantnímu vzestupu titru protilátek.

• Nepřímá imunofluorescence je v dnešní době považována za referenční sérologickou metodu. Ani u této metody není možné s jistotou určit, o jaký druh rickettsie se jedná. To ale není nijak závažným nedostatkem. V klinické praxi je podstatné určit, že se jedná o rickettsiovou nákazu, ale není nijak zásadně důležité přesně určit etiologické agens, protože léčba všech rickettsióz je obdobná (viz kapitola Léčba rickettsióz).

- Polymerázová řetězová reakce (PCR)

Tato metoda patří mezi nejpřesnější laboratorní metody sloužící k průkazu onemocnění. Je ale velmi finančně náročná. Poměrně často se používá k určení diagnózy u pacientů s nejasnou vyrážkou, horečkou únavovým syndromem atd. U těchto vyšetření se používá buď periferní krev nebo biopsie z vyrážkou postižené kůže.

- Izolace rickettsií z krve pacienta se v dnešní době prakticky nepoužívá. Je technicky velmi náročná a také poměrně nebezpečná pro personál.

- Nespecifické laboratorní nálezy jako je například trombocytopenie, leukopenie a lehká hyponatremie nejsou charakteristické pro žádné rickettsiové onemocnění, mohou se ale stát pomocnými diagnostickými klíči.
- Pokud provedeme diagnostickou lumbální punkci, obvykle prokážeme pleocytosu s převahou polymorfonukleárů nebo lymfocytů (rozpočet buněk bývá menší než 100 buněk/ μ l). Koncentrace proteinů v mozkomíšním moku bývají mírně zvýšené na hodnoty do 200mg/dl. Hladina glukózy v moku nebývá u rickettsiových infekcí změněna.

Lumbální punkci provádíme zejména u pacientů s dosud nediodagnostikovaným onemocněním. Zejména však k vyloučení bakteriální meningitidy, meningoencefalitidy nebo encefalitidy. U těchto onemocnění bychom v lumbální punkci zastihli záplavu neutrofilů, zvýšenou hladinu proteinů a výrazně sníženou hladinu glukózy.

9.4 ZOBRAZOVACÍ METODY

Rentgenová a sonografická vyšetření, magnetická rezonance či počítačová tomografie se používají v případech, kdy je potřeba prokázat či vyvrátit makroskopické orgánové změny. Používají se například u pacientů s postižením plic, jater, srdce nebo ledvin ke zhodnocení závažnosti onemocnění.

9.5 HISTOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

Na mikroskopických preparátech odebraných z postižených orgánů můžeme prokázat nespecifické změny jako vaskulitidu či mononukleární infiltraci.

Ve chronické fázi Q horečky dochází v příčně pruhovaných svalech ke vzniku nekaseifikujících granulomatozních lézí.

V Praze jsou dvě laboratoře, kam je možné zaslat biologický materiál k průkazu infekčního agens:

- Hygienická stanice, Ditrichova 17, P-3, kde je možno stanovit Weil-

Felixovu reakci; ELISA IgM, IgG skupiny R.prowazekii a R.conori

- KlinLab, U Vojenské nemocnice 1200, P-10 stanovuje R. burnetii jako etiologické agens Q horečky.

10. LÉČBA RICKETTSIÓZ

10.1 SPECIFICKÁ TERAPIE

Pro léčbu rickettsiových nákaz je nejdůležitější včasná a zejména správná diagnostika daného onemocnění. Bez znalosti epidemiologické situace alespoň v Evropě a základních typických projevů onemocnění může lékař jen těžko včas stanovit diagnózu onemocnění.

Je velmi důležité, aby byla antibiotická léčba zahájena co nejdříve. Adekvátní terapie zahájená během prvního týdne onemocnění je velmi účinná a je spojená s nejlepší prognózou pacienta. Horečka obvykle ustupuje do 24-72 hodin po zahájení antibiotické léčby. Pokud se tak nestane, a teplota se nenormalizuje, je nutné znovu zvážit příčinu febrilního stavu pacienta. Medikamentózní terapie antibiotiky může být ukončena nejdříve po 10 dnech nepřerušeno podávání nebo po období 2-3 dnů kdy je pacient afebrilní. (1, 2, 5)

Lékem volby u rickettsióz je doxycyklin, lék ze skupiny tetracyklinových antibiotik. Je upřednostňován oproti ostatním lékům z této skupiny, zejména z důvodu mnohem vzácnějšího výskytu nežádoucích účinků. U doxycyklinu se jen vzácně popisuje tmavé zbarvení zubů u dětí mladších osmi let. Mnohem méně časté jsou i gastrointestinální obtíže spojené s užíváním tohoto léku. Vzácně se během léčby mohou objevit žaludeční potíže, pálení žáhy, nevolnost, plynatost, bolesti v podbříšku, mastná stolice a mírný průjem. Při přetrvávajícím průjmu, který se vyskytl během nebo po léčbě doxycyklinem je nutná návštěva lékaře, neboť tyto potíže mohou být důsledkem vážného střevního onemocnění (pseudomembranózní enterokolitida), které se musí bez odkladu léčit.

Jako alternativa léčby doxycyklinem může být použit chloramfenikol. V Severní Americe se používá velmi zřídka z důvodu rizika vyvolání útlumu krvetvorby ve dření spojeným s poklesem červených i bílých krvinek v periferní krvi. V Evropě je stále používán. Nesmí se však podávat pacientům se známým krevním onemocněním. V případě vzniku nežádoucích účinků je terapie okamžitě přerušena a pacient hospitalizován. Třetí skupinou antibiotik vůči kterým jsou rickettsie citlivé jsou fluorochinolony. V Evropě se používají jen u pacientů starších 18 let. Nejčastěji se používají ciprofloxacin a ofloxacin.

10.2 PODPŮRNÁ TERAPIE

Hlavní úkolem podpůrné terapie je zvládnutí komplikací způsobených základním onemocněním. U rickettsiových nálezů se u pacientů v těžkém stavu můžeme setkat s trombocytopenií, hypoalbuminemií, hypotenzí, hyponatremií a kagulačními defekty spojenými s diseminovanou intravaskulární koagulací. Důležitou součástí terapie je i sledování příjmu a výdeje tekutin a v případě retence tekutin použití diuretik či omezení příjmu tekutin v dalších dnech. V opačné situaci je nutné vodu doplnit infuzí nebo u pacienta při vědomí zvýšit denní příjem tekutin.

Na použití kortikoidů se jednotlivá pracoviště neshodují. Jedni jejich použití striktně zakazují, jiní je aplikují velmi často.

Nezbytným úkolem terapie je samozřejmě i odvěšvení pacienta. K tomuto účelu se používají insekticidní přípravky. Polychlorované uhlovodíky, např. Lindan, které působí jako kontaktní nebo požerové, chemicky relativně stabilní jedy. Jejich použití u člověka je limitováno tím, že se resorbují dýchacími cestami, trávicím ústrojím a kůží a kumulují se v centrálním nervovém systému. Organofosfáty používané k hubení ektoparazitů, např. Malathion, v terapeutické koncentraci inhibuje acetylcholinesterázu členovců, v menší míře i savců a minimálně i člověka. Při jejich použití je proto potřeba dbát zvýšené pozornosti a striktně dodržovat bezpečnostní pokyny uvedené na příbalovém letáku. (1, 2, 5)

10.3 UPŘESNĚNÍ TERAPIE JEDNOTLIVÝCH ONEMOCNĚNÍ

10.3.1 EPIDEMICKÝ TYFUS

Kauzální léčbou je podávání antibiotik z tetracyklinové řady nebo v případě alergie pacienta chloramfenikol či fluorochinolony. Antibiotika podáváme minimálně 10 dní. Pokud horečka trvá déle, podáváme antibiotika po celou dobu. Léčbu pak ukončujeme nejdříve po třech dnech během kterých je pacient zcela afebrilní.

Další podpůrnou léčbu indikujeme dle potřeby a stavu nemocného. (15)

10.3.2 HOREČKA SKALISTÝCH HOR

Zejména u tohoto onemocnění je velmi důležité včasné zahájení antibiotické terapie. Antibiotická terapie zahájená včas výrazně zlepšuje prognózu, snižuje množství komplikací v průběhu nemoci a snižuje mortalitu nemocného z 20% na asi 5%!

V případě těžšího průběhu je někdy potřeba pacienta zaintubovat a indikovat umělou plicní ventilaci nebo alespoň zajistit podpůrnou oxygenaci maskou nebo brýlemi. Je samozřejmě velmi důležité hlídat bilanci tekutin. Při dlouhotrvající horečce je velmi vysoké riziko vzniku dehydratace. U dehydratací ohrožených pacientů indikujeme infuze izotonického roztoku nebo přidáváme i ionty (řídíme se výsledky biochemických vyšetření). Monitorace krevního tlaku je u pacienta v těžkém stavu samozřejmostí. (12, 14, 17)

10.3.3 Q HOREČKA

Symptomy přítomné u **akutního onemocnění** obvykle mizí i bez antibiotické terapie během 14 dní. Ukázalo se ale, že léčba antibiotiky výrazně zkracuje symptomatickou fázi onemocnění. Antibiotika podáváme obvykle 14- 21 dní. Hospitalizace pacienta většinou nebývá nutná. Lékem volby je doxycyklin nebo jiné antibiotikum tetracyklinové řady. Dobrou alternativou jsou fluorochinolony- ofloxacin či norfloxacin, nefluorované chinolony indikujeme pouze v případě meningoencefalitady, protože dosahují velmi vysoké koncentrace v mozkomíšním moku. U této komplikace je nutná hospitalizace. Další možnou alternativou jsou makrolidy, zejména azithromycin a clarithromycin.

Léčba **chronického onemocnění** je velmi svízelná. Doporučuje se dlouhodobé podávání antibiotik. Obvykle se používá kombinace doxycyklinu s ofloxacinem. Doba podávání kombinované antimikrobiální terapie výrazně snižuje riziko relapsu onemocnění. Antibiotika podáváme několik měsíců. V některých zemích se doporučuje léčba trvající až 3 roky. Ukončení léčby indikujeme na základě výsledků sérologických vyšetření. Hospitalizace v této fázi onemocnění nebývá nutná. Závažnou komplikací chronického onemocnění může být srdeční selhání. Pak již pacienta hospitalizovat musíme. (13, 16)

10.3.4 ENDEMICKÝ TYFUS

Onemocnění probíhá jako velmi mírný epidemický tyfus. Často je průběh natolik mírný, že ani nevede nemocného k návštěvě lékaře, a obtíže samy odeznívají během několika dnů. U diagnostikovaných onemocnění je lékem volby jedna dávka doxycyklinu nebo jiného zástupce z antibiotik tetracyklinové řady. V případě nemožnosti použití tetracyklinových antibiotik indikujeme chloramfenikol. Hospitalizace pacienta obvykle není potřebná. (1)

11. EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V EVROPĚ A VE SVĚTĚ

11.1 EPIDEMICKÝ TYFUS

V posledních několika letech bylo ve Spojených státech amerických potvrzeno asi 15 případů epidemického tyfu vyvolaného *R. prowazeki*. Všechny se vyskytly v centrální a východní oblasti USA a jako společný původce infekce byly identifikovány poletušky asapan (*Glaucomys volans*). U těchto živočichů byla později laboratorně nepochybně prokázána infekce. K přenosu onemocnění na člověka pravděpodobně došlo během sání blech nebo much, které předtím parazitovaly také na poletuškách. (20)

Epidemický tyfus se dále vyskytuje v centrální a Jižní Americe, severní Číně a v některých oblastech v Himalájích, v severní Austrálii a v Indii. Přesná epidemiologická situace ale není přesně známá, nejen z důvodu častého inaparentního nebo nespecifického průběhu, ale i z důvodu nedostatečné možnosti laboratorní diagnostiky v zemích třetího světa. Například v Malajsii se podle některých zpráv pohybuje měsíční incidence onemocnění až kolem hranice 3% obyvatelstva. (1, 5)

Vzplanutí epidemie v dnešní době nastane tehdy, když se sejdou vhodné podmínky pro rozšíření a množení vši šatních v populaci a tím i šíření rickettsií.

Brill- Zinserova nemoc se objevuje asi u 15% lidí po primoinfekci.

11.2 ENDEMICKÝ TYFUS

Skvrnivka krysí- endemický tyfus se vyskytuje v mnoha zemích světa. Nejrozšířenější je v subtropickém a mírném teplotním pásu, zejména při

pobřeží. Vyskytují se pouze sporadické případy. Incidence onemocnění v endemických oblastech je pravděpodobně výrazně vyšší, než se popisuje, protože mnoho nemocných z důvodu obvyklého mírného průběhu onemocnění nenavštíví lékaře. V důsledku teplých a vlhkých letních měsíců může dojít k většímu pomnožení blech a tím i k výraznějšímu nárůstu počtu nemocných v tomto ročním období. Po první infekci, i v případě jejího inaparentního průběhu zůstává dlouhodobá imunita proti reinfekci. (1, 5)

11.3 HOREČKA SKALISTÝCH HOR

Toto onemocnění patří v současné době mezi nejčastější rickettsiové infekce. Mikroorganismus se typicky vyskytuje v několika endemických oblastech v Severní a Jižní Americe. Nejvyšší počet onemocnění je obvykle hlášen z jihovýchodní a střední části USA. V Americe je známo mnoho přenašečů této infekce. Mezi hlavní dva vektory infekce patří na východě Spojených států *Dermacentor variabilis* a v okolí Skalistých hor a v Kanadě *Dermacentor andersoni*.

Do dnešní doby nebylo popsáno akvírování této infekce mimo americký kontinent. Ani v USA není známý přesný počet infikovaných lidí. Důvod je stejný jako u všech ostatních rickettsióz- častý subklinický průběh onemocnění. Až 12% dětí žijících v endemických oblastech má pozitivní IgG protilátky proti rickettsii vyvolávající toto onemocnění. To svědčí pro infekci prodělanou v minulosti. (15, 20)

Epidemiologická situace na Americkém kontinentu

V roce 1998 bylo v USA popsáno 365 případů horečky. O šest let později v, roce 2004, byl již počet nemocných skoro čtyřnásobný. Důvody tohoto výrazného vzestupu incidence onemocnění nejsou známy, ale již od roku 1920 můžeme ve statistikách pozorovat výrazné meziroční výkyvy v incidenci onemocnění. Pro toto onemocnění je vždy charakteristický zvýšený počet infikovaných lidí v době zvýšené aktivity klíšťat. 90% případů je obvykle hlášeno v období od počátku května do konce září, s maximem koncem května a v červnu.

Nejvíce případů je standardně hlášeno ze Severní Karoliny, Oklahomy, Jižní Karoliny, Tennessee a Georgie. Mnoho případů je hlášeno i ze střední Ameriky, Kanady, Mexika, Kolumbie a Brazílie. Jen asi 2% případů jsou hlášeny ze států na území Skalistých hor. (14, 17)

Globální epidemiologická situace

Mimo území amerického kontinentu nebylo popsáno akvírování infekce.

11.4 Q HOREČKA

Epidemiologická situace v USA

Získat přesná data o incidenci tohoto onemocnění je prakticky nemožné, z důvodu častého inaparentního nebo nespecifického průběhu. V 50. letech 19. století byla jako endemická oblast výskytu tohoto onemocnění prohlášena Kalifornie.

Globální epidemiologická situace

V Evropě je popisován častý výskyt této infekce ve Francii a Španělsku, kde by tato infekce mohla být odpovědná až za polovinu případů komunitních pneumonií a až 5-8% případů všech bakteriálních endokarditid. (13, 16)

11.5 STŘEDOZEMNÍ HOREČKA (Africká klíšťová horečka)

Globální epidemiologická situace

Onemocnění je velmi vzácné na americkém kontinentu.

Evropská epidemiologická situace

Vysoká prevalence onemocnění je v jižní Evropě, severní Africe a centrální a jižní Indii. Onemocnění je endemické ve středozevní oblasti. Počet nemocných v posledních několika letech výrazně vzrostl a dochází k výskytu onemocnění a v severnějších oblastech Evropy. Jako jeden z důvodů se zvažuje změna klimatu a globální oteplování. Onemocnění je hlášeno z Francie, Španělska, Itálie, Portugalska, severních zemí Afriky a Izraele. (1, 6, 8, 9)

12. EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE V EVROPĚ A RIZIKA PRO ČESKOU REPUBLIKU

V důsledku vysoké migrace obyvatelstva a současných možností cestování kolem prakticky celého světa během několika hodin, je dnes možné setkat se s prakticky kteroukoliv rickettsiózou i na území České republiky. Proto je velmi důležité znát klinický průběh i léčbu těchto onemocnění. Samozřejmě je třeba si uvědomit, že průběh onemocnění může být atypický, bez charakteristických kožních eflorescencí. Inkubační doba rickettsióz se pohybuje od 2 dnů do 2 týdnů. Většina infekcí se projeví až po návratu z endemické oblasti. Proto je potřeba dbát zvýšené pozornosti při odeírání epidemiologické anamnézy. Čím dříve je správná terapie zahájena, tím benignější bývá průběh a výrazně klesá i mortalita.

V posledních letech bylo v Evropě popsáno mnoho nových druhů rickettsií. Jen některé z nich byly dosud identifikovány jako patogenní pro člověka. U jiných zástupců se zatím nepředpokládá, že by u člověka nějaké onemocnění vyvolávaly. Toto rozdělení bakterií na patogenní a nepatogenní, či s nejasným epidemiologickým významem bylo umožněno molekulárně genetickými metodami založenými na sekvenování nukleové kyseliny. Nejrozšířenější a nejznámější rickettsiovou infekcí v Evropě je Středozevní horečka, způsobená *Rickettsii conori*. Z evropských zemí je nejvíce rozšířená v Itálii, kde se také pravidelně provádějí epidemiologické studie, mapující promořenost populace klíšťat touto rickettsií. Studie provedená lékaři z milánské univerzity v roce 2002, kdy bylo sekvenováno celkem 109 klíšťat (*Ixodes ricinus*) ukázala, že 8.25% jedinců bylo infikovaných *Rickettsii conori*, původcem Středozevní horečky, ale byly prokázány i méně obvyklé rickettsie rodu *Rickettsia helvetica* a *Rickettsia slovaca*, které způsobují jiná onemocnění (epidemiologické změny viz níže). Toto zjištění vyvrátilo dlouholetý názor, že *Rickettsia conori* je jedinou, pro člověka patogenní, rickettsií žijící na Apeninském poloostrově. *Rickettsia conori* se postupně stává rizikem i pro Českou republiku, protože bylo v několika na sobě nezávislých studiích potvrzeno, že v důsledku globálního oteplování dochází ke značnému zvyšování počtu infikovaných

klíšťat v severnějších oblastech Evropy. Je proto pravděpodobně jen otázkou času, než se onemocnění rozšíří i do střední Evropy. (26, 27, 28)

Rickettsia slovaca, byla poprvé izolována na území Československa v roce 1968. (10) Byla izolována z vektoru, jímž bylo klíště *Dermacentor marginatus*, a později také potvrzena v několika dalších evropských zemích. Klíště se běžně vyskytuje až do nadmořské výšky kolem 2500 metrů nad mořem. Dospělci jsou aktivní v teplotním rozmezí od 4°C do asi 16°C. Teplotní rozmezí tedy jasně odůvodňuje sezónní výskyt zmíněných rickettsióz, které mají vyšší incidenci během chladnějších měsíců v roce. *Rickettsia slovaca* byla později označena za původce rickettsióz s lehčím průběhem (ale zejména u neléčených nemocných byl popsán i závažnější průběh): lymfadenopatie přenášená klíšťaty a nekrotizující lymfadenopatie s erytémem. Onemocnění jsou obvykle provázena bolestivou kožní lézí (eschar, tache noire) v oblasti přisátí klíštěte, lymfadenopatií, horečkou, bolestí svalů a vyrážkou. Akutní infekce může být provázena i alopecií (až několik desítek milimetrů) v místě, kde bylo klíště přisáto. První infekce u člověka byla popsána až v roce 1997 ve Francii. (28)

Rickettsia slovaca se ještě v roce 1990 vykytovala jen na území Rakouska, České republiky a Slovenska, a v roce 2007 byla potvrzena prakticky ve všech evropských zemích. I u této rickettsiomy je popisována změna distribuce z nížinatých oblastí do hor. Na Slovensku provedli vědci z parazitologického ústavu sběr klíšťat a zjišťovali pozitivitu protilátek proti *Rickettsia slovaca* u jedinců *Ixodes ricinus* z různých nadmořských výšek. Zcela jasně došli k závěru, že dochází ke změně ohniskovosti infekce. Začínají být promořené i horské oblasti, které jsou sice méně osídlené, ale o to více turisticky atraktivní. I u této infekce se zvyšuje pravděpodobnost zvýšení počtu případů onemocnění u turistů přijíždějících z endemických oblastí. Zároveň se změnou v rozložení populace klíšťat vyvstává otázka nových parazitologicko-hostitelských vztahů. Živočichové, kteří dosud nebyli typickými hostiteli klíšťat se mohou stát novým rezervoárem infekce a tak zapojit se do cirkulace patogenů v oblasti. Tímto způsobem by mohlo dojít i ke vzniku nového ohniska nákazy a rozšíření možných cest přenosu onemocnění na člověka. (25, 26, 28)

Podobné studie byly provedeny i v České republice. Vědci z České parazitologické společnosti se zabývali změnou rozložení klíšťat na našem území v závislosti na nadmořské výšce. Sběr klíšťat byl prováděn metodou vlnkování. Závěry jsou prakticky stejné jako ve slovenské studii. V důsledku globálního oteplování a vzestupu průměrných měsíčních teplot od roku 1961 v průměru o 1,5 až 3,5°C a na horách v 1000 metrů nad mořem o minimálně 1,4°C dochází jak ke změně rozložení klíšťat, tak i jejich aktivity během roku. Například v roce 2006 neustala aktivita klíšťat ani v prosinci. (27)

Tyto studie nám nyní jasně dávají najevo riziko akvírování rickettsiové infekce přenášené klíštětem obecným. Je proto nezbytně nutné začít si uvědomovat, že k přenosu rickettsiové infekce na člověka může dojít i v podmínkách typických pro klima střední Evropy. Lékař by zcela jistě měl znát typické příznaky onemocnění, diagnostické metody sloužící k průkazu onemocnění a možnosti současné terapie.

Hlavně je ale potřeba na onemocnění včas pomyslet, a zvažovat tuto infekci v rámci diferenciální diagnózy horečnatých stavů a nejasných lymfadenopatií či exantémů.

Rickettsia helvetica byla poprvé objevena ve Švýcarsku. Role této rickettsie v přenosu lidských onemocnění není známá. Zatím se pouze předpokládá její schopnost vyvolat onemocnění u člověka. Názory na patogenitu této rickettsie se ale značně liší.

Pravděpodobnost, že i tato rickettsie patří mezi patogenní pro člověka se zdá být vysoká (viz. kazuistika, kap. 14).

Další rickettsiózou ohrožující Evropany je zoonóza přenášená *Rickettsia burneti*. Tento mikroorganismus je původcem poměrně závažného onemocnění, Q horečky. Neléčená infekce může mít ve své chronické formě, kdy nezřídka způsobuje endokarditidu s mortalitou až 60%. V 50. letech 20. století bylo onemocnění endemické jen v severoamerické Kalifornii. V poslední době bylo již hlášeno mnoho případů i z Evropy. Onemocnění se obvykle vyskytuje v zemědělských oblastech, kde je možné akvírovat nákazu od domácího dobytka. Nemocná zvířata mohou být i zcela bez příznaků a přítomnost infekce se prokáže jen při sérologických testech. Okolí infikovaných kusů dobytka je

z hlediska možnosti nákazy velmi rizikové. Nakazit se ale mohou lidé i z mléka a mléčných výrobků nebo od jiných savců včetně psů, koček a králíků. Velmi vysoké riziko je zejména při asistenci u vrhu mláďat. Několik dalších případů onemocnění bylo také popsáno u dělníků pracujících na jatkách. V Anglii se potvrdil přenos infekce kontaminovaným senem a prachem a ve Španělsku onemocnělo v roce 1992 celkem 48 vojáků, kteří byli v rámci vojenského cvičení ubytováni v kravíně. (25, 28)

Ve Francii byly popsány i případy onemocnění u několika bezdomovců, kteří se pravděpodobně nakazili od volně pobíhajících psů a koček. Na toto podezření zareagovali holandsí vědci z institutu hygieny a provedli sérologické testy u 688 koček a 441 psů. Specifické protilátky proti *Rickettsia burnetii* byly pozitivní u 13,2% psů (91/688) a u 10,4% koček (46/441). Tato studie zveřejněná ve věstníku *Infectieziekten Bulletin* zcela jasně ukazuje riziko přenosu infekce na člověka i domácími mazlíčky.

V Evropě patří mezi země s nejvyšší incidencí onemocnění Velká Británie a Německo. Ve Velké Británii proběhly mezi lety 1981 až 1992 celkem 4 velké vlny onemocnění. Od června do srpna 1981 bylo diagnostikováno celkem 29 případů onemocnění, od dubna do června 1983 celkem 25 případů, na jaře 1989 onemocnělo 147 lidí a v březnu 1992 se potvrdily celkem 4 onemocnění. Z Německa je od roku 1990 každý rok hlášeno přibližně 100 nových případů onemocnění. V letech 1992 a 1993 v Berlíně a v Hesensku se pravděpodobně na vzniku epidemie podílely ovce ze zemědělské oblasti. (9)

Ve Španělsku se mezi lety 1990 a 1996 objevila Q horečka asi desetkrát. Tři epidemie, kdy onemocnělo 14, 11 a 48 lidí byly označeny za závažnější.

Z Itálie bylo v poslední době hlášeno jen jedno větší vzplanutí infekce v roce 1993, kdy se potvrdilo 58 případů onemocnění. (9, 19)

Ze zemí Beneluxu, Dánska, Irska, Portugalska a Finska byly hlášeny jen sporadické případy onemocnění. (9)

13. PREVENCE RICKETTSIÓZ

Stejně tak jako u jiných infekcí vyvolaných ektoparazity je velmi důležité použít bariéru proti jejich průniku ke kůži. Při pobytu v endemických oblastech

je potřeba nosit vhodný oděv, dodržovat základní hygienická opatření a v případě expozice nemocnému, či při podezření na infekci profylakticky indikovat antibiotika. (1, 4, 6, 11)

13.1 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ EPIDEMICKÉHO TYFU

V boji proti šíření epidemií se používají insekticidy hubící veš šatní. Je nutné zamezit přenosu infekce jejímž vektorem je právě veš šatní. Nutností je i dodržování základních hygienických pravidel, praní a žehlení prádla a v případě zavšivení použití insekticidů.

Vakcína proti tomuto onemocnění byla dostupná po Druhé světové válce, kdy zcela jistě pomohla omezit rozšíření epidemie v Evropě. V dnešní době se již nepoužívá, protože její účinnost není příliš vysoká. (15)

13.2 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ ENDEMICKÉHO TYFU

Prevence spočívá zejména v kontrole populace krys a tím i blech šířících tuto infekci. Nutné je použití nejprve insekticidů, které zahubí blechy, a teprve později rodenticidů k vyhubení hlodavců. Pokud by se tyto přípravky použily v opačném pořadí, došlo by k tomu, že by si blechy okamžitě začaly hledat alternativní zdroj potravy. To by tak mohlo paradoxně situaci ještě zhoršit. (1)
Ani u endemického tyfu není spolehlivá vakcína v současné době dostupná.

13.3 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ HOREČKY SKALISTÝCH HOR

Zde je v prevenci nejdůležitější ochrana proti průniku klíštěte ke kůži. Doporučuje se nošení dlouhých kalhot, s ponožkami přetaženými přes spodní okraj nohavic a triko s dlouhým rukávem. Je vhodné nošení světlých oděvů, na kterých jsou klíšťata dobře viditelná. Použití repelentu také snižuje riziko nákazy. Je nutné se pravidelně prohlížet (včetně kštic), zda i přes tato preventivní opatření nedošlo k přisátí klíštěte. Pokud se tak stalo, je nutné parazita co nejrychleji opatrně odstranit pinzetou. Včasné odstranění parazita může zabránit rozvoji infekce. Obvykle trvá několik hodin, než rickettsie proniknou do krve hostitele. Pokud však dojde k rozdrčení těla členovce, může

dojít k nákaze jak člověka, který klíště vyndával, tak i postiženého který byl hostitelem. (14, 20)

Preventivní podání antibiotik po extrakci klíštěte se obvykle neindikuje.

Spolehlivá vakcína proti tomuto onemocnění zatím není dostupná. V terapii onemocnění se používají antibiotika (viz. výše).

13.4 PREVENCE AKVÍROVÁNÍ Q HOREČKY

Kontrola šíření tohoto onemocnění není jednoduchá. Nejčastějším zdrojem infekce jsou nemocná domácí zvířata. Hlavní problémem zde je fakt, že i zvířata u nichž se nám žádnou metodou nepodaří prokázat protilátky mohou být infekční při porodu. Akvírování infekce zde můžeme zamezit použitím roušek, ochranných štítů a rukavic. (13, 16)

14. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo upozornit na nejčastější onemocnění vyvolaná mikroorganismy z rodu rickettsiae. Ne všechny bakterie z této skupiny mají schopnost vyvolat onemocnění u člověka. Přenos infekce na člověka je možný členovci, sekrety nemocných zvířat, infikovaným prachem či senem a vzácně i mléčnými výrobky. V Evropě byly v minulosti rickettsie původci mnoha velmi závažných epidemií. Onemocněním s největší smrtností byl epidemický tyfus. V dnešní době se již s tak rozsáhlými epidemiemi jako v minulých stoletích nesetkáváme. Problémem současné doby se stává možnost téměř neomezeného cestování kolem celého světa. Z tohoto důvodu je dnes možné setkat se s prakticky kteroukoliv rickettsiózou i na území České republiky. Inkubační doba většiny rickettsióz se pohybuje od 2 dnů do 2 týdnů, a proto se infekce obvykle projeví až po návratu cestovatele z endemické oblasti.

Horečka Skalistých hor se Evropě přirozeně nevyskytuje. Setkat se s ní ale můžeme jako s importovanou nákazou u navrátilců z amerického kontinentu. Obdobně jako výše zmíněná infekce, se ani epidemický tyfus v Evropě dnes již prakticky nevyskytuje. Velmi vzácně se s ním u nás můžeme setkat jen jako s importovanou nákazou.

Výrazně častěji se v Evropě můžeme setkat se středozevní horečkou, Q horečkou a endemickým tyfem, lymfadenopatií přenášenou klíšťaty a nekrozující lymfadenopatií s erytémem. Přesná incidence jednotlivých onemocnění však není známá, z důvodu často inaparentního nebo nespecifického průběhu infekcí. Obtíže jsou často tak mírné, že ani nevedou nemocného k návštěvě lékaře.

V posledních letech bylo v Evropě popsáno mnoho nových druhů rickettsií. Jen některé z nich však byly dosud identifikovány jako patogenní pro člověka. Mezi pravděpodobně patogenní rickettsie patří *Rickettsia helvetica* a *Rickettsia slovaca*. Obě zmíněné rickettsie jsou přenášené klíšťaty a v současné době se vyskytují na území České i Slovenské republiky. Čeští a slovenští vědci se pokoušeli objasnit změnu rozložení klíšťat přenášejících tato onemocnění v korelaci s globálním oteplováním. Zcela jasně se potvrdil posun výskytu

klíšťat směrem do vyšších nadmořských výšek, kde je sice mnohem menší hustota osídlení, ale o to větší počet turistů.

Ekvivalentní změnu v rozložení z nížinatých oblastí i do hor také vidíme u *Rickettsia slovaca*, která se ještě v roce 1990 vykytovala pouze na území Rakouska, České republiky a Slovenska. O několik let později, v roce 2007, byla její přítomnost potvrzena skoro ve všech evropských zemích. Pravděpodobně je jen otázkou času, než se patogenní rickettsie výrazněji rozšíří v populaci klíšťat, a rickettsiomy budou patřit mezi častá onemocnění.

Podobnou změnu ve výskytu pozorujeme také u *Rickettsia conori*. Tato bakterie je původcem nejčastější evropské rickettsiomy - středozevní horečky. I tato infekce se postupně stává rizikem pro Českou republiku. V několika na sobě nezávislých studiích bylo potvrzeno, že v důsledku globálního oteplování dochází ke značnému zvyšování počtu infikovaných klíšťat i v severnějších oblastech kontinentu. Z tohoto důvodu můžeme i u této infekce předpokládat její postupné rozšíření směrem k našim hranicím. Další rickettsiomy ohrožující Evropany je zoonóza přenášená *Rickettsia bruneti*, která je původcem poměrně závažného onemocnění, Q horečky. Neléčená infekce může mít ve své chronické formě, kdy může způsobit endokarditidu, mortalitu až 60%. V polovině 20. století bylo onemocnění endemické jen v Kalifornii. V několika posledních letech je onemocnění pravidelně hlášeno i z mnoha evropských zemí. Onemocnění se nejčastěji vyskytuje v zemědělských oblastech, kde je možné akvírovat nákazu od domácího dobytka. Prostředí v okolí infikovaných kusů je velmi rizikové. Vzácně může k nákaze dojít i po konzumaci mléka a mléčných výrobků. V Francii byl popsán přenos infekce na člověka i z volně pobíhajících psů a koček. S onemocněním se často můžeme setkat v Německu, Francii a Anglii. Protože se onemocnění vyskytuje v sousední zemi, je možnost rozšíření i této infekce do České republiky poměrně pravděpodobná.

Nejen z těchto základních poznatků, je jasné, že riziko pro Českou republiku je reálné. Globální oteplování mění klimatické podmínky celé Evropy, a tak dochází ke změně distribuce jednotlivých vektorů vyvolávajících onemocnění. Nezvratné důkazy o změně distribuce klíšťat a tím i patogenních rickettsií nacházíme v mnoha publikacích, a tak je pravděpodobně na čase, začít si

uvědomovat hrozící rizika při kontaktu s klíšťaty nebo s infikovanými zvířaty. Onemocnění, která se v současnosti vyskytují v Evropě nepatří mezi vysloveně závažná, či s vysokou mortalitou, pokud jejich diagnostika proběhne včas. Důležitost promptního zahájení terapie je však pro prognózu nemocného zásadní a z toho důvodu je také důležité, aby lékaři byli poučeni o průběhu infekce, ale zejména, aby na možnost onemocnění včas pomysleli.

15. KAZUISTIKA

(zdroj: *Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille*)

37- letý imunokompetentní muž přijat dne 18. 8. 1997 do nemocnice ve Štrasburku pro 18 dní trvající horečku, bolesti hlavy, celkovou slabost a bolest svalů nejasné etiologie.

NO: Horečka pozorována od 1.8.1997 společně s nynějšími obtížemi

EA: Asi před třemi týdny pracoval v lese, kde bylo mnoho klíšťat, přisátí klíštěte ani exantém si neuvědomuje.

STATUS PRAESENS: horečka 38.1°C, bez vyrážky, lymfadenopatie, kožní reakce na přisátí klíštěte nenalezena.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:

18. 8. 1997:

FW ----- 34 mm/ hod --- ↑

Leukocyty ----- 67000/ μl ----- ↑

Trombocyty ----- 165000/ μl ---- norma

C-reaktivní protein ----- 48 mg/l ----- ↑

Sérový fibrinogen ----- 6.0 g/l ----- ↑

ALT ----- 60 IU/l ----- ↑

AST ----- 52 IU/l ----- ↑

Hemokultura ----- negativní

Specifické protilátky proti *B. burgdorferi*, *Francisella tularensis*, *E. phagocytophila* ----- negativní

HbSAg ----- negativní

anti HAV IgM ----- negativní

anti HCV ----- negativní

18. 8. 1997 pacientovi podána antibiotika tetracyklinové řady, stav se upravil do 2 týdnů. Hospitalizace nebyla nutná.

27. 8. 1997 a **27. 10. 1997** pacientovi odebrána krev na sérologická vyšetření specifických protilátek proti rickettsiím v *Unité des Rickettsies*. Sérologická

vyšetření pomocí mikorimunofluorescence jsou velmi jednoduchá a velmi rychlá. Nevýhodou této metody je poměrně častá zkřížená reaktivita mezi jednotlivými rickettsiemi. K tomuto problému došlo i v případě našeho pacienta.

	IgM protilátky	IgG protilátky
<i>R. conori</i>	1:64	1:128
<i>R. Slovaca</i>	1:16	1:64
<i>R. mongolotimonae</i>	1:32	1:128
<i>R. Helvetica</i>	1:128	1:256

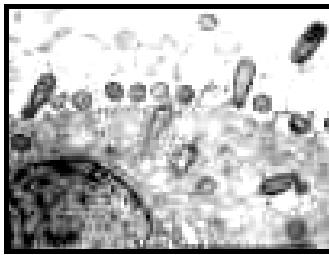
Tabulka ukazující titry protilátek proti rickettsiám

Specificita protilátkové odpovědi musela být tedy ještě upřesněna pomocí westernblotting a zkřížené adsorbce.

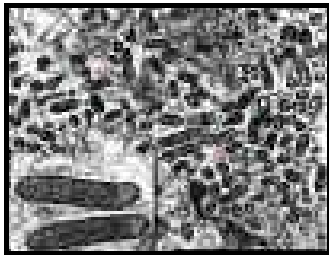
Westernblotting pacientova séra umožňuje přesněji určit antigeny jednotlivých rickettsií- tedy *R. helvetica*, *R. slovaca*, *R. mongolotimonae*, a *R. conorii*. Po provedení zkřížené adsorpce protilátek proti *R. helvetica* došlo také k eliminaci i všech ostatních protilátek. Při opakování téže adsorpce s protilátkami proti ostatním suspektním rickettsiám vždy vymizely antigeny proti *R. conorii*, *R. slovaca*, a *R. mongolotimonae*, ale zůstaly přítomny protilátky proti *R. helvetica*. Tyto upřesňující zkoušky potvrdily, že *R. helvetica* byla příčinou tohoto onemocnění.

16. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA

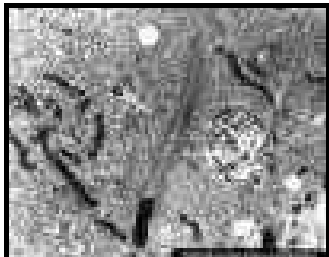
I. Mikrofotografie ukazující chování rickettsií na buněčné úrovni:



Přichycení rickettsií na povrch endoteliální buňky následované rickettsií indukovanou fagocytózou a průnikem bakterie do cytoplazmy. Po průniku do buňky se membrána fagosomu rozpadá a bakterie jsou uvolněny do cytoplazmy hostitelské buňky



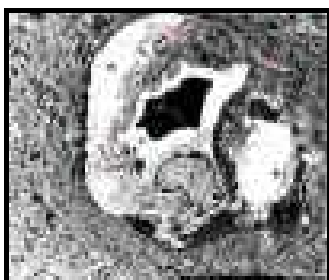
Po uvolnění z fagosomu rickettsie rostou v cytoplasmě a rychle se dělí. V detailu je zobrazena buňka rickettsie.



Stimulací polymerizace aktinových vláken se jsou rickettsie schopny pohybovat cytoplasmatickou membránou hostitelské buňky.



Díky pohonu F-aktinových vláken vznikají buněčné výběžky které předcházejí uvolnění rickettsií. Poté uvolněné bakterie napadají okolní endotelové buňky.

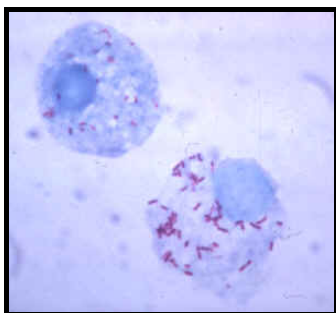


Růst a množení rickettsií v endotelových buňkách cév způsobí jejich poškození a tím ztrátu cévní integrity. To nakonec rezultuje v únik intravasální tekutiny mimo cévy a edém postižených orgánů.



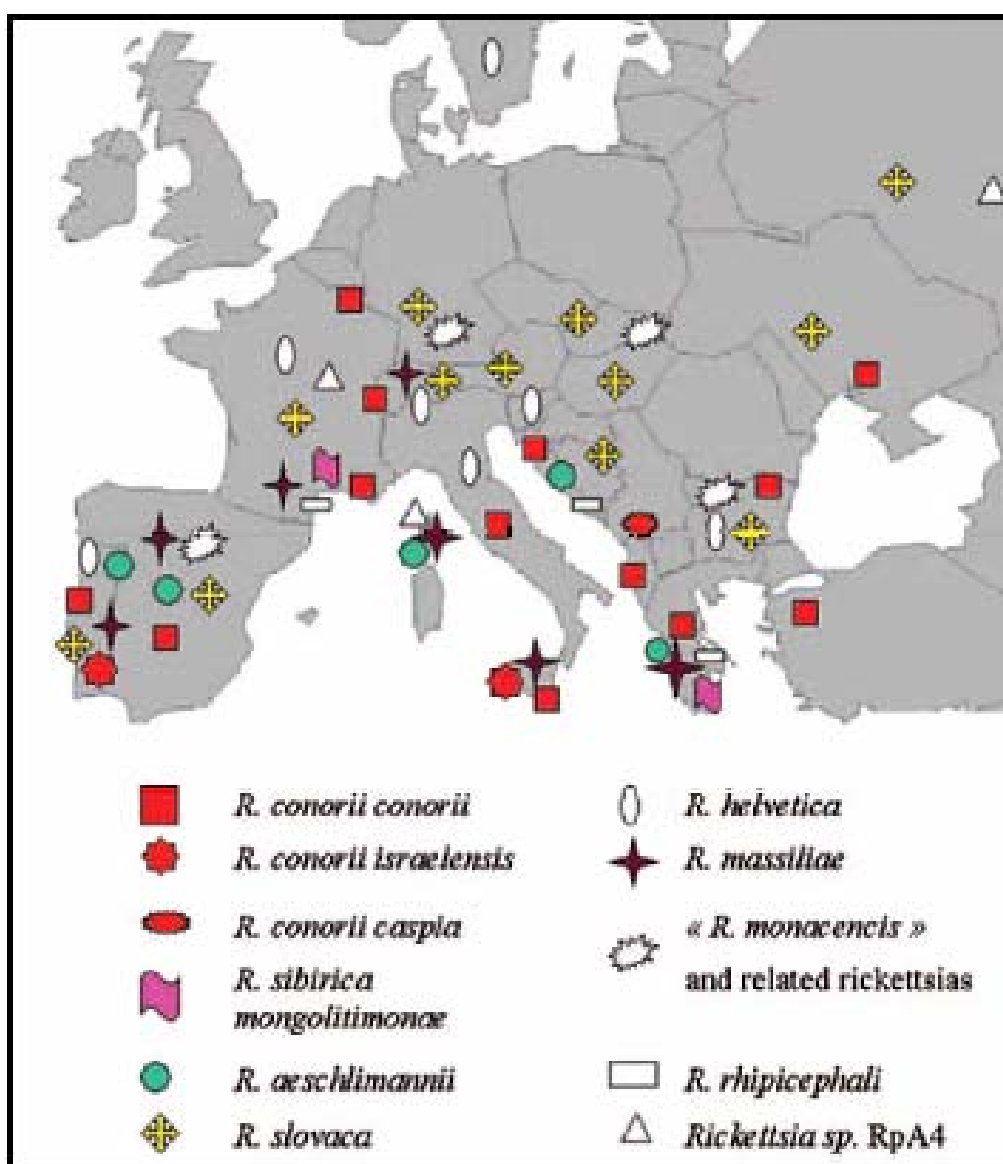
Napadená eukaryontní buňka ve snaze o zničení infekčního agens produkuje interferon γ a tumor necrosis faktor α . Rickettsie jsou uzavřeny do malých vakuol-fagosomů, které pak splývají s lyzosity. Jejich fúzí dochází k digesci a usmrčení bakterií.

II. *Rickettsia rickettsii* obarvená giemsovým barvením:



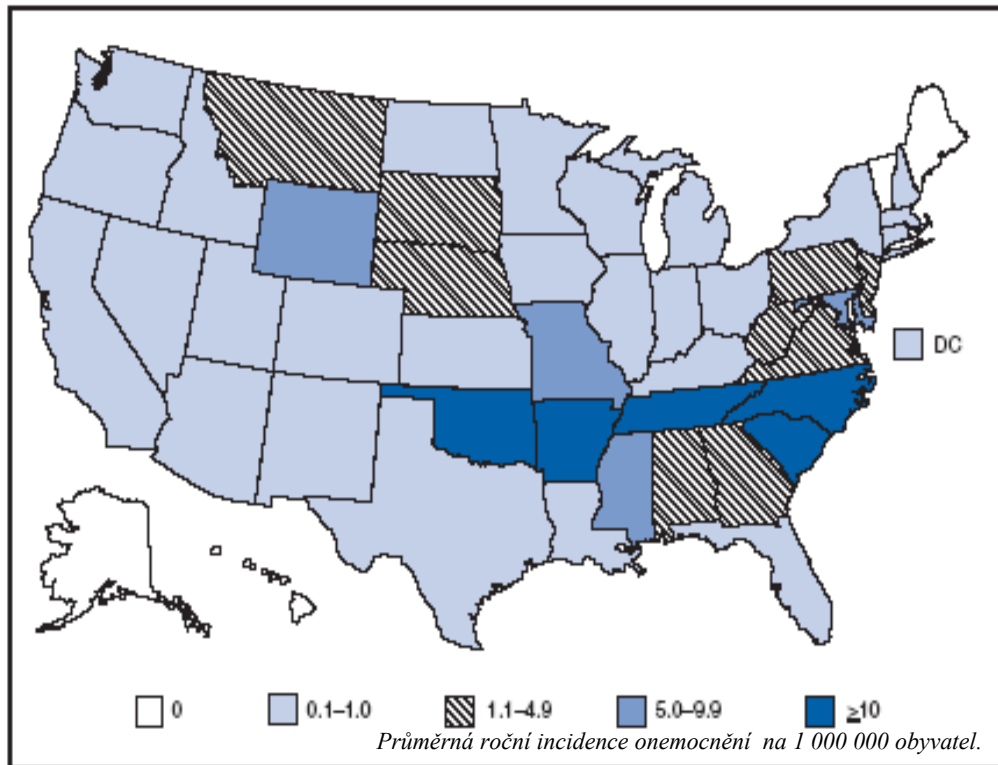
Hemolymfa klíšete infikovaného R. rickettsii obarvená giemsovým barvením. Rickettsie jsou jasně vidět intracelulárně.

III. Druhy rickettsií vyskytující se v Evropě (stav v roce 2007)



Rickettsiomy z přenašené klíšaty v Evropě. Situace pro rok 2007. Barevné značky ukazují pro člověka patogenní rickettsie, bílé značky označují rickettsie s dosud nejasnou patogenitou.

IV. Průměrná roční incidence horečky Skalistých hor ve Spojených státech amerických v letech 1997-2002



V. Klinické znaky horečky Skalistých hor



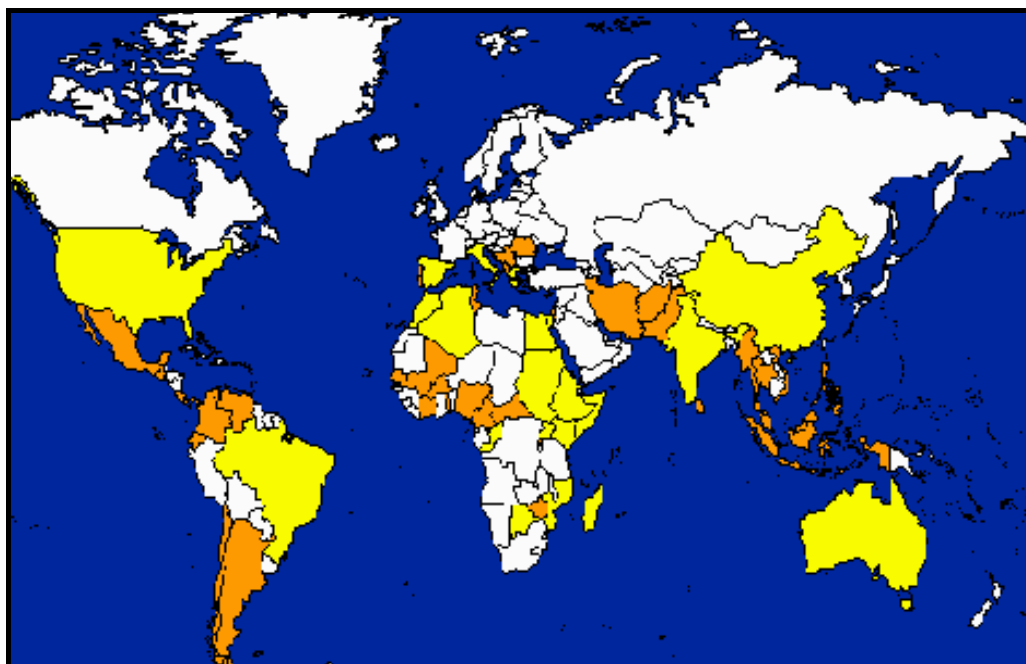
Charakteristický exantém



Nekróza akrálních částí prstů způsobená poškozením endotelu a uzávěrem cév.

Tato závažná komplikace obvykle končí amputací postižené části těla.

VI. Oblasti výskytu Endemického tyfu ve světě.



VII. Epidemický tyfus

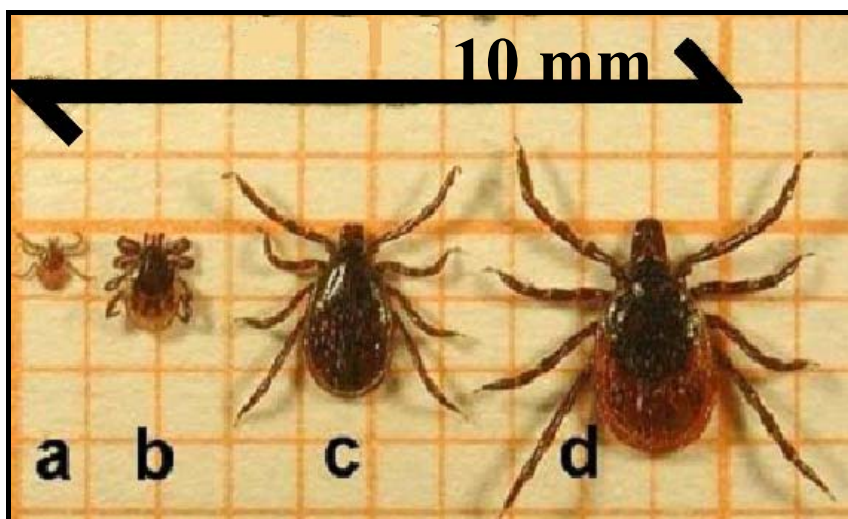
a) *Charakteristický exantém u onemocnění epidemickým tyfem*



b) Oběti tyfové epidemie v německém koncentračním táboře v Bergen- Belsen



VIII. Klíště obecné (*Ixodes ricinus*)



Klíště obecné (*Ixodes ricinus*)

a) larva

b) nymfa

c) dospělý sameček

d) dospělá samička

IX. Veš šatní (*Pediculus vestimenti*)



17. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ALT- alaninaminotransferáza

anti HAV IgM - protilátky proti hepatitidě A při akutní infekci

anti HCV - protilátky proti hepatitidě C

ARDS - syndrom akutní respirační tísně

AST - aspartátaminotransferáza

Atd. - a tak dále

ATP - adenosintrifosfát

ČR - Česká republika

DDT - dichlordifeniltrichlorethan

DIC - diseminovaná intravaskulární koagulace

DNA - deoxyribonukleová kyselina

EA - epidemiologická anamnéza

FW - sedimentace erytrocytů

HbSAg – australský antigen, povrchový antigen viru hepatitidy B

IgG - imunoglobulin G

IgM - imunoglobulin M

MODS - syndrom multiorgánového selhání

Např. - například

NO - nynější onemocnění

PCR - polymerázová řetězová reakce

RDS - syndrom dechové tísně

Resp. - respektive

RNA - ribonukleová kyselina

Tj. - to jest

Tzv. - takzvaný

USA - Spojené státy americké

Viz. – lze vidět

18. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Havlík, J., a kol.: Infektologie: učebnice pro lékařské fakulty, 1990
2. Beneš, J.: Infekční nemoci 1. a 2. díl, 3.LFUK, 1995
3. Murray et al.: Medical Microbiology, 3rd Ed., kap. 43 a str 287
4. Microbiology and Immunology On-line Textbook, University of South Carolina
<http://pathmicro.med.sc.edu/book/bact-sta.htm>
5. Kenneth T.: Todar's Online Textbook of Bacteriology, The Rickettsiae
<http://www.textbookofbacteriology.net>
6. Parola et al.: Tick- and flea- borne rickettsial emerging zoonoses, review article, Unité des rickettsies, France, 2004
7. Parola, P.: Vectorborne bacterial zoonoses: Rickettsia and maybe Anaplasma and Ehrlichia, 2007
8. Louisiana Office of Public Health – Infectious Disease Epidemiology Section- Infectious Disease Control Manual
www.oph.dhh.state.la.us
9. Eurosurveillance, Volume 2, Issue 2, 01 February 1997, Q fever in Europe
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=138>
10. Selmi, M., Bertolotti, L., Tomassone, L., Mannelli, A.: Rickettsia slovaca in Dermacentor marginatus and tick-borne lymphadenopathy, Tuscany, Italy. Emerg Infect Dis. 2008
11. www.emedicine.com/infectious/diseases/index.html
12. www.emedicine.com/med/topic1412.htm
13. www.emedicine.com/med/topic1982.htm
14. www.emedicine.com/med/topic2043.htm
15. www.emedicine.com/med/topic2332.htm
16. www.emedicine.com/emerg/topic589.htm
17. www.emedicine.com/emerg/topic510.htm
18. www.en.wikipedia.org/wiki/typhus#history
19. Beninati, T., Sacchi, L., Genchi, C.: Emerging rickettsioses, Italy
20. Burke Cunha, MD, Prof., et al.: Rocky Mountain Spotted Fever, State University of New York School of Medicine at Stony Brook, 2008

21. Okulicz, F., MD: Typhus,
Uniformed Services University of the Health Sciences, 2006
22. Ruest, A., MD: Q fever, Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, University of Sherbrooke, Canada, 2004
23. Okulicz, F., MD: Mediterranean Spotted Fever,
Uniformed Services University of the Health Sciences, 2006
24. Beninati, T., Lo, N., Noda, H., Esposito, F., Rizzoli, A.: First Detection of Spotted Fever Group Rickettsiae in *Ixodes ricinus* from Italy, 2002
25. Kazimírová, M., Koči, J., Derdáková, M., Stanko, M., Tarageľová, V.: Kliešte a kliešťami prenášané patogény na Slovensku sledované v rámci projektu EDEN, VIII. české a slovenské parazitologické dny, Sezimovo Ústí 2008
26. Bullová, E., Lukáň, M., Víchová, B., Majláthová, V., Peťko, B.: Kliešť obyčajný (*Ixodes ricinus*) vo vyšších nadmorských výškach- nové riziko turistických oblastí na Slovensku, VIII. české a slovenské parazitologické dny, Sezimovo Ústí, 2008
27. Materna, J., Daniel, M., Metelka, L., Procházka, M., Kliegrová, S.: Možnosti úspešného vývoje kliešte obecného (*Ixodes ricinus*) v rôznych nadmorských (650- 1550 m) v podmíňkách terénneho experimentu: Jakým spôsobem klima ovlivňuje jeho súčasné pronikání do vyšších horských poloh, VIII. Česká a slovenská parazitologická dny, Sezimovo Ústí, 2008
28. Peťko, B., Derdáková, M., Lenčáková, D., Majlátjová, E., Bullová, E.: Epidemiologický významné druhy kliešťov (*Ixodidae*) v strednej Európe v podmíňkách klimatických zmien, VIII. Česká a slovenská parazitologická dny, Sezimovo Ústí, 2008