

Protozoologia I.

Bevezetés. Trópusi protozoonok

Krízszán Gergely dr.

Bevezetés

Kórokozó csoport	Mérettartomány	Sejtszerveződés
Vírusok	10-400 nm	
Baktériumok	0,3-30 μm	prokaryoták
Gombák	5-100 μm	eukaryoták
Protozoonok	5-100 μm	eukaryoták
Férgek	200 μm -15 m	eukaryoták

Parazitologia = **Protozoologia** + Helminthologia (+ Entomologia)

A protozoonok általános jellemzése I.

15000 faj, ebből 100 human adaptált és kb. 20 human patogén: obligát patogének, opportunistá patogének (**AIDS!**)

Méret: 2-150 μm

Szerkezet: endo- és ektoplazma, cytostoma—cytophyge

Előfordulás:

- vegetatív (aktív) alak: **trophozoita** (táplálkozik, mozog, szaporodik)
- nyugalmi alak: **cysta** (ellenálló forma: vastag fal, tartalék tápanyagok)—terjedés!
encystatio \leftrightarrow excystatio

Szaporodás: ciklikusan ismétlődő fázisok

- aszexuális (ivartalan: schizogonia)
- szexuális (ivaros: syngamia): isogaméták (Ciliata), anisogaméták (Sporozoa): micro- és macrogaméták \rightarrow zygota \rightarrow sporozoiták (új egyedek): sporogonia

Egy vagy több **gazdaszervezet** (köztigazda, végső gazda)

A protozoonok általános jellemzése II.

Terjedés: direkt átvitel, fertőzött élelmiszer/víz, vektor, transzplacentáris

A kórképek lefolyása: akut, krónikus; látens (tünetmentes)

Tenyésztés: igényes, folyékony/kétfázisú táptalajok
csirkeembrió, szövettenyészet, állatok

Rezisztencia: a kiszáradást és a magas hőmérsékletet rosszul tűrik
vegyszerekkel szemben fokozott ellenállás:
leghatékonyabbak a detergenssek, kevésbé hatékony a klór

Protozoonokkal szembeni védelem

Azonnali (aspecifikus reakciók):

extracellularis: fagocitózis (makrofágok) +
+ komplement-aktiváció (alternatív út)

intracellularis: fagocitózis (makrofágok)

Specifikus immunválasz (latencia után):

extracellularis: humoralis: Ig-k termelése → komplementaktiváció,
opszonizáció → fagocitózis

intracellularis: cellularis: T-sejtek → limfokinek → makrofág-aktiváció
citotoxicus hatás

A protozoonok taxonómiai osztályozása

Amoeba (Rhizopoda, Lobosea, gyökérlábúak): állábakkal mozognak

Flagellata ([Zoo]Mastigophora, ostorosok): ostorokkal mozognak

Ciliata (Ciliofora, csillósok): csillókkal mozognak

Sporozoa (Apicomplexa, spórások) : nincs mozgásképletük

A protozoonok felosztása a fertőzés helye szerint

I., Vérben és szövetekben élősködők

II., Testüregekben élősködők

III., Szabadon élők

I., Vérben és szövetekben élősködő protozoonok

A vérben és szövetekben élősködő protozoonok felosztása

Intracelluláris paraziták!

Flagellata

Trypanosoma spp.:

T. brucei gambiense/rhodesiense: álomkór (afrikai trypanosomiasis)

T. cruzi: Chagas-kór (amerikai trypanosomiasis)

Leishmania spp.:

L. donovani: visceralis leishmaniasis

L. tropica: cutan leishmaniasis

L. brasiliensis: mucocutan leishmaniasis

Sporozoa

Plasmodium spp.: malária (váltóláz)

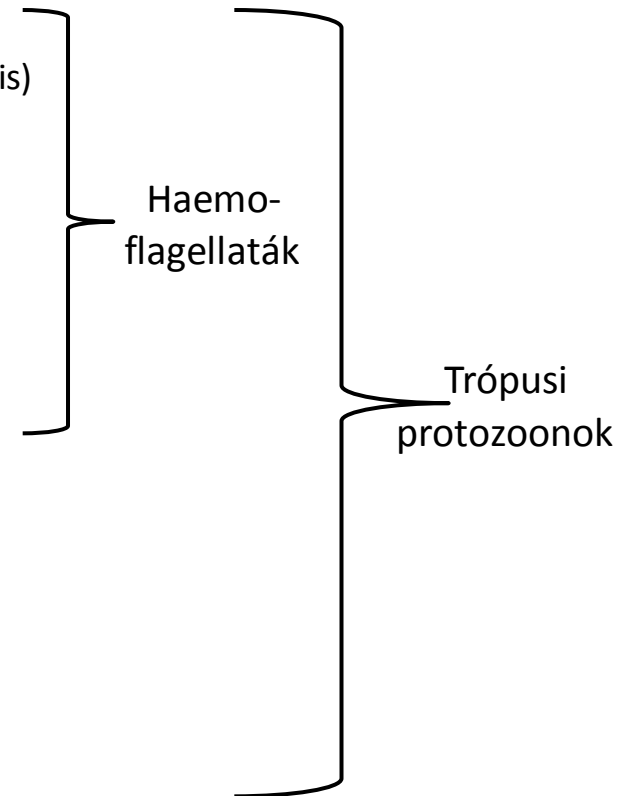
P. falciparum

P. vivax

P. ovale

P. malariae

Toxoplasma gondii: toxoplasmosis



Flagellata

Trypanosoma fajok I.

T. brucei gambiense: nyugat-afrikai álmokór

T. brucei rhodesiense: kelet-afrikai álmokór (virulensebb!)

Álmokór: évente mintegy 0,5 M eset!



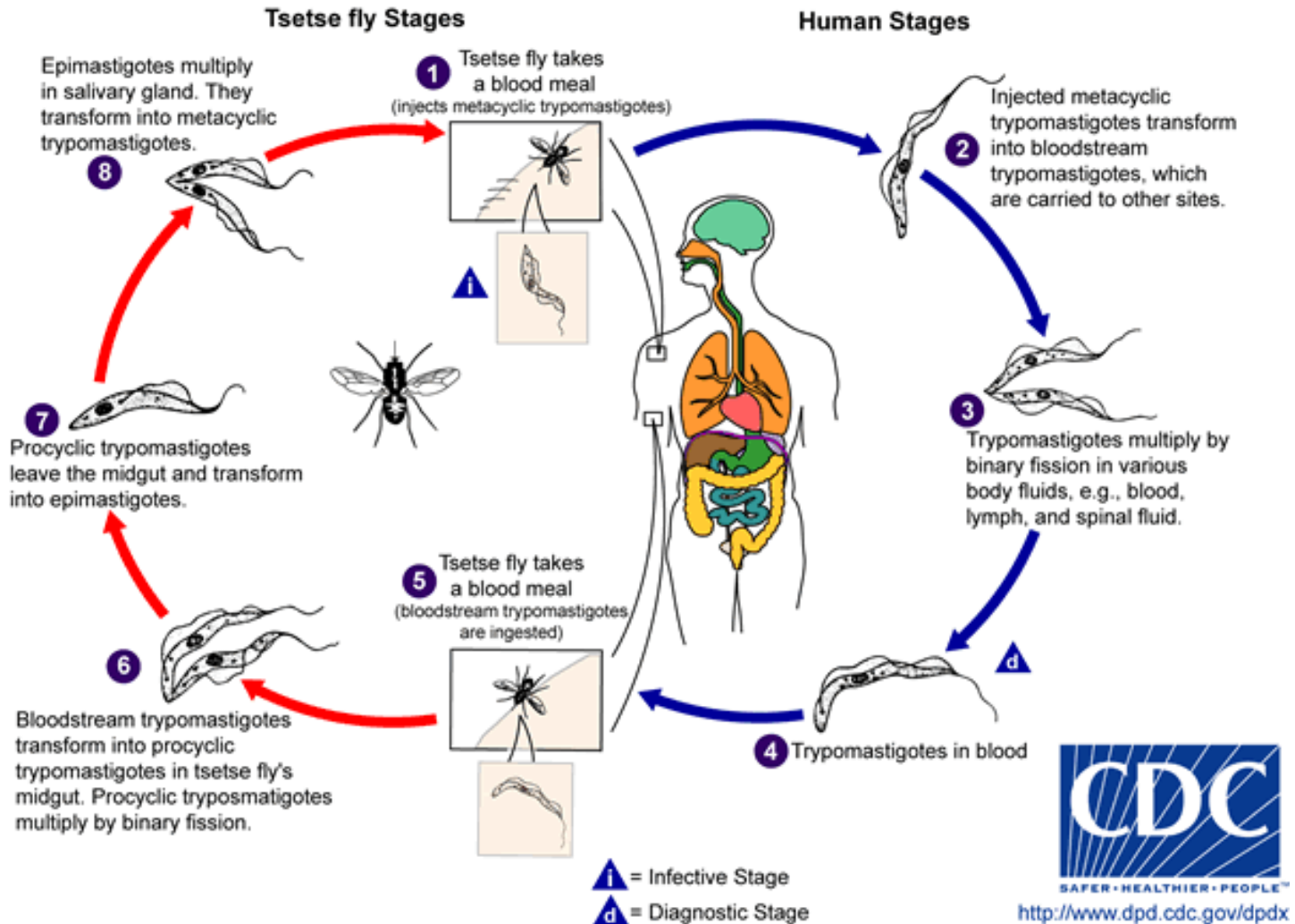
vektor: tse-tse légy (vérszívó Glossina fajok, pl. *G. austeni*, *G. pallidipes*) → trypomastigot alakok bejutása

rezervoár: sertés; vad- és háziállatok

kelés (primer sanker) a csípés helyén → nyirokcsomó-duzzanat → láz, izom- és ízületi fájdalmak → krónikus meningoencephalitis (autoimmun folyamatok?) → aluszékonyság, letargia, görcsök, bénulás

Antigénváltások!

Trypanosoma fajok II.



Trypanosoma fajok III.

T. cruzi: **Chagas-kór** (Dél-Amerika; 7 M fertőzött, 10 % letalitas!)

vektor: rablópoloska (Platymeris fajok, pl. *P. biguttata*, *P. charon*), **rezervoár:** sokféle

trypomastigot a poloska feacesben → csípés helyén bejut (jellemzően: száj környéke)
→ kelés, granuloma (chagoma) → láz, nyirokcsomó-duzzanat → szívizom
(aneurysma, cardiomegalia, szívelégtelenség!), simaizom; máj, lép, mellékvese,
idegrendszer: intracellularis szaporodás (amastigot) (RES)

felnőttekben gyakran tünetmentes hordozás!

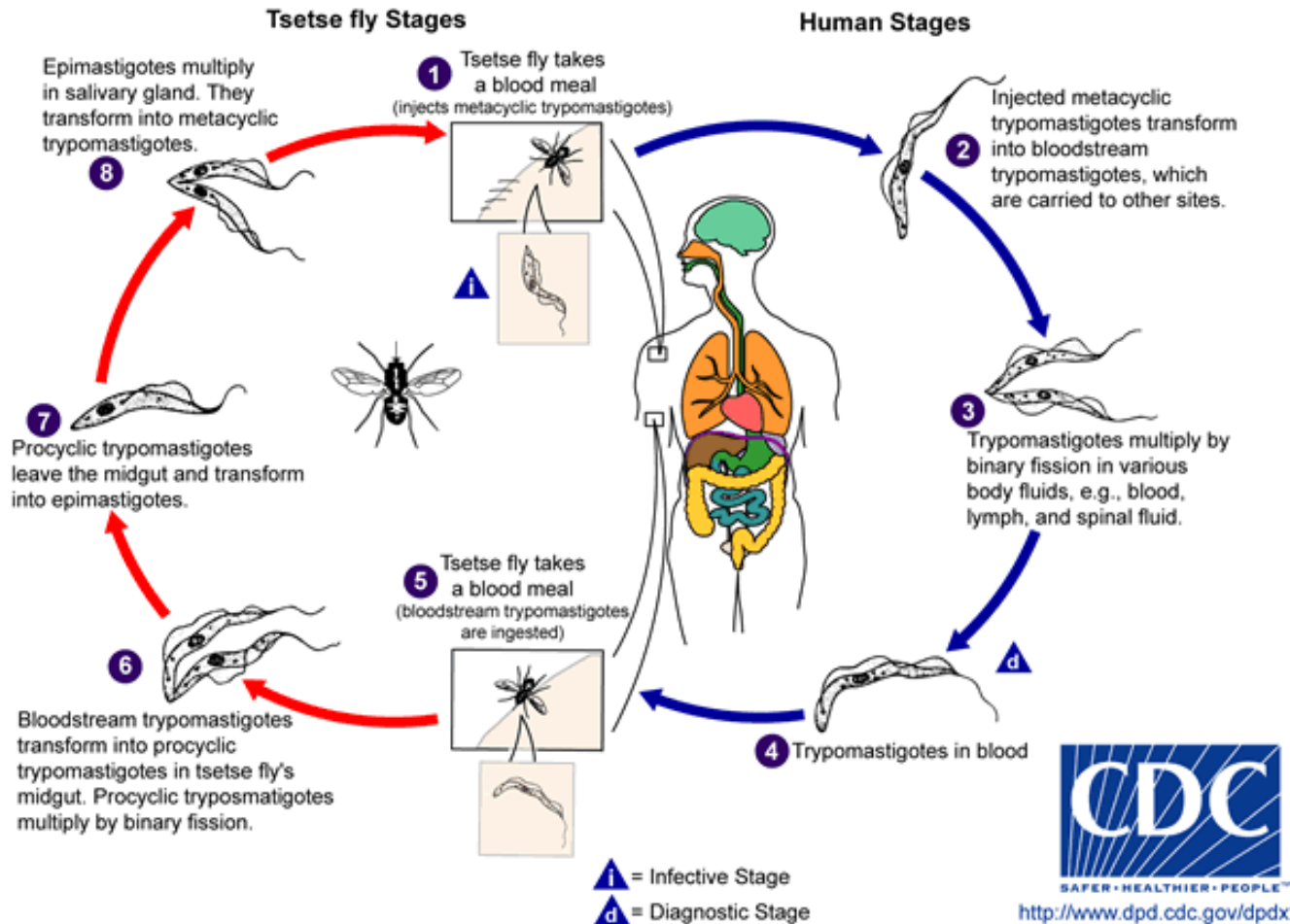
Romaña-jel: unilateralis bipalpebralis oedema (conjunctiva érintettség) +
periauricularis lymphadenopathia

Megaoesophagus, megacolon

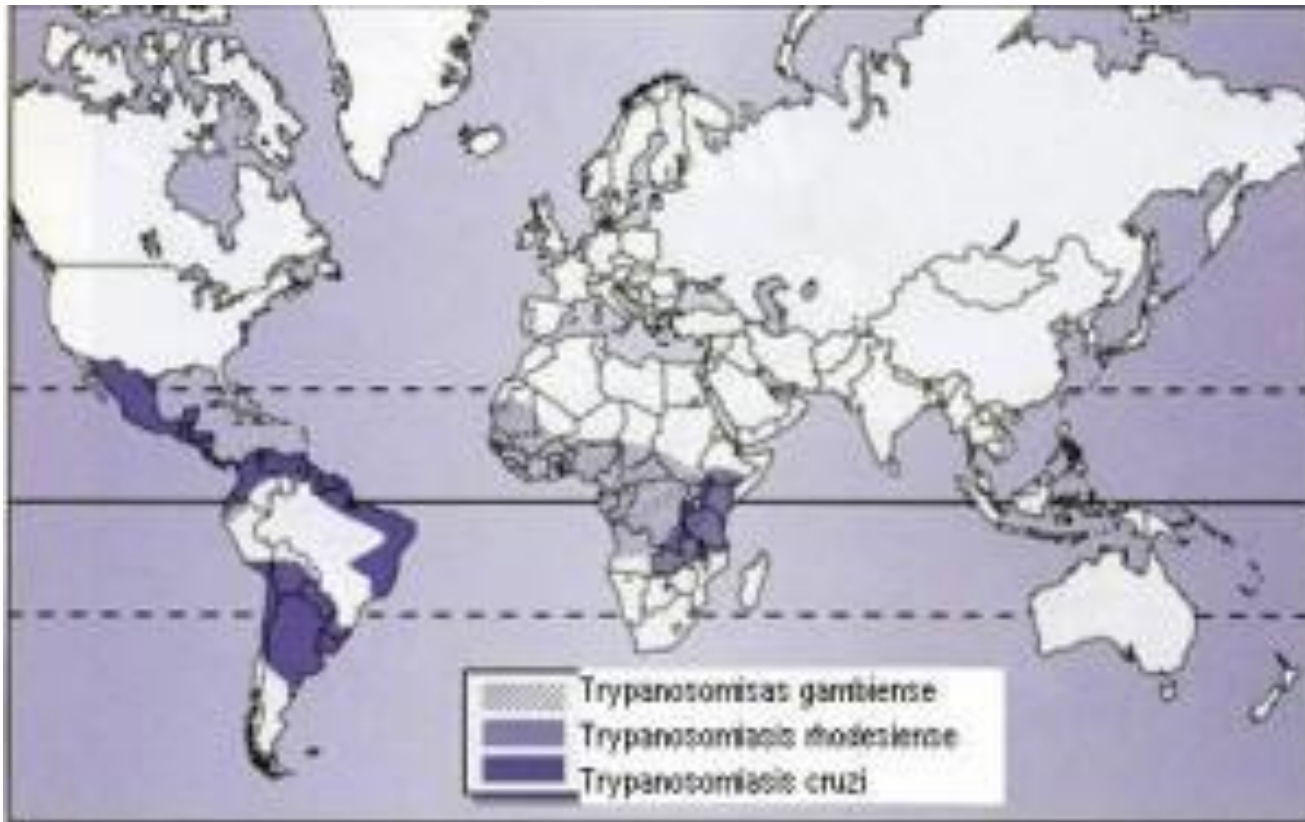
Conganitalis fertőzés, átvitel transzfúzióval



Trypanosoma fajok IV.



Trypanosoma fajok V.



Trypanosoma fajok VI.

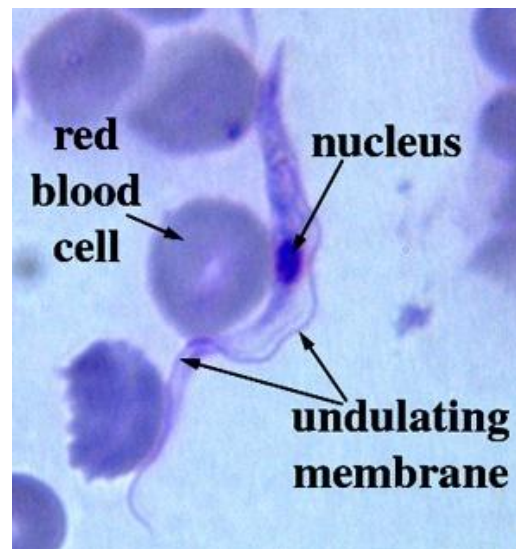
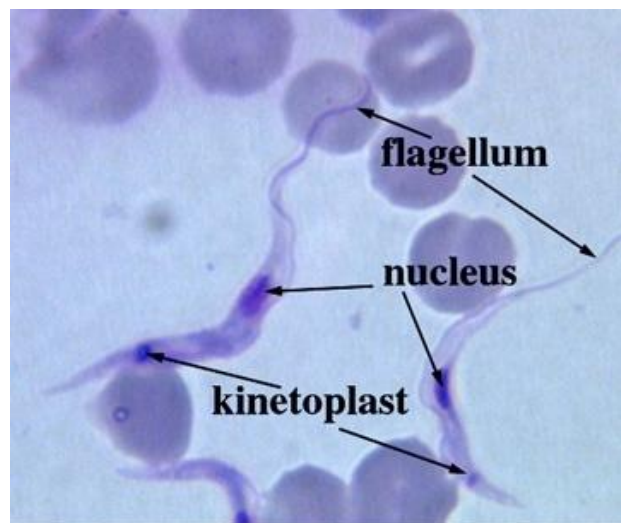
Morfológia:

amastigot – promastigot - epimastigot

trypomastigot: hosszú keskeny alak, hegyes végek, 10-40 μm

középen sejtmag, hátsó végen blepharoplast + basalis test = kinetoplast

blepharoplastból ostor, unduláló hártya



Trypanosoma fajok VII.

Diagnosztika: vér festése *Giemsa* szerint (hosszabbított)

+ liquor, nyirokcsomó punctatum vizsgálata

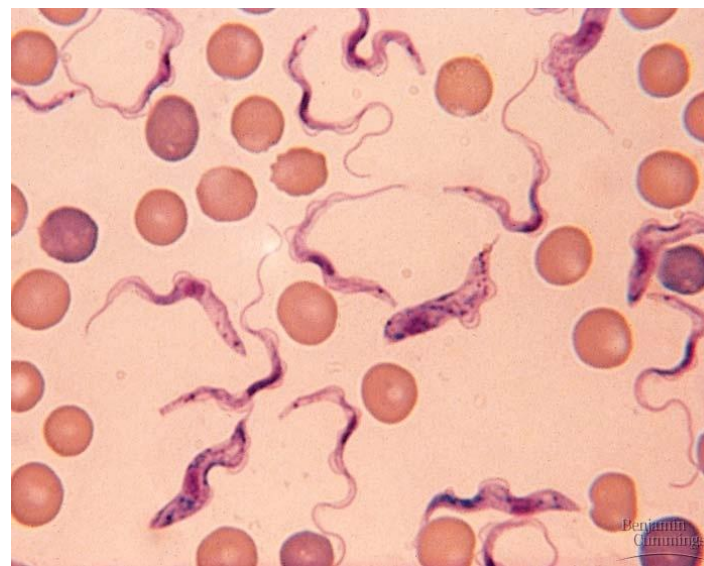
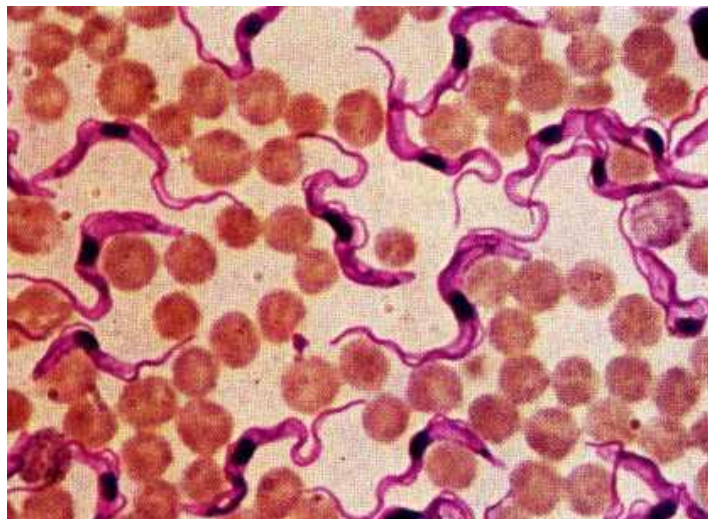
IF, szerológia + tenyésztés

T. cruzi esetén xenodiagnózis (vektor fertőzése)

Terápia: **álomkór:** korai fázisban **suramin**, pentamidin, eflornithin
későbbi fázisban **melarsoprol** (As-készítmény)

Chagas-kór: nifurtimox, benznidazol

Megelőzés: vektorok irtása



Leishmania fajok I.

Előfordulás: trópusok, szubtrópusok

Vektor: Phlebotomus fajok (lepkeszúnyog, homoklégy) – promastigot
(pl. *P. alexandri*, *P. brevis*, *P. maior*)

Morfológia:

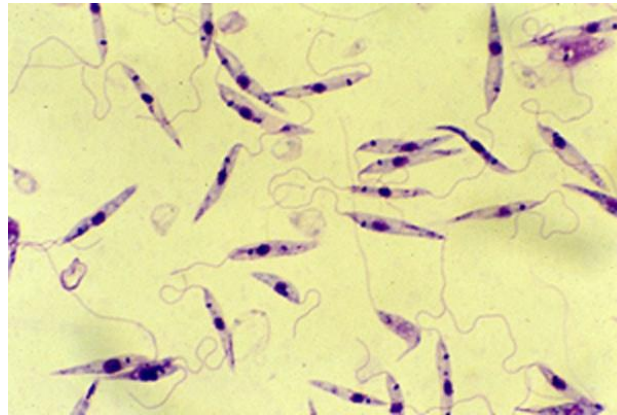
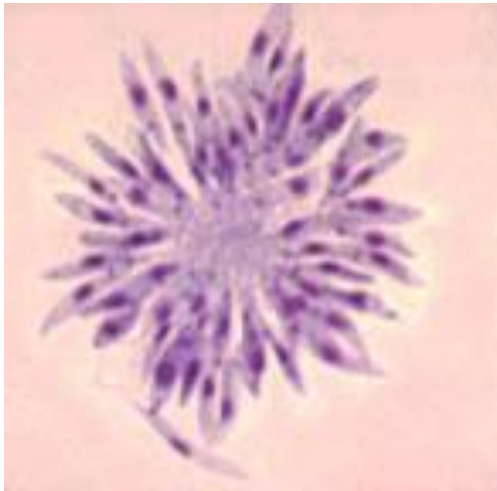
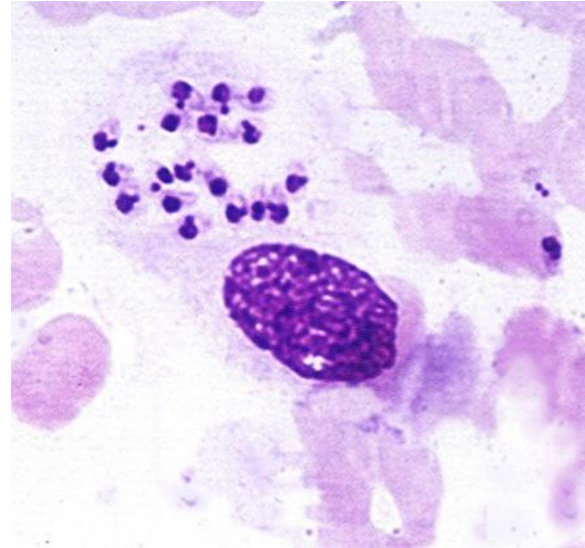
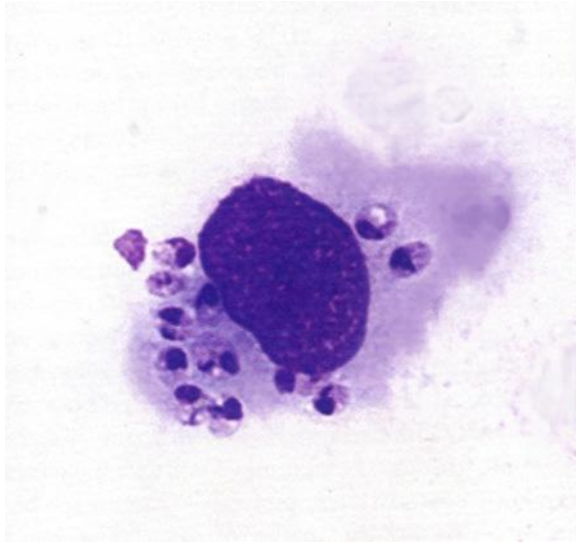
- **amastigot:** kerek, 2-5 μm , intracellularis: RES, phagocyták
nagy mag, pálcika alakú parabasalis test
- **promastigot:** 15-20 μm (extracellularis; flagellum)

invázió a makrofágokba

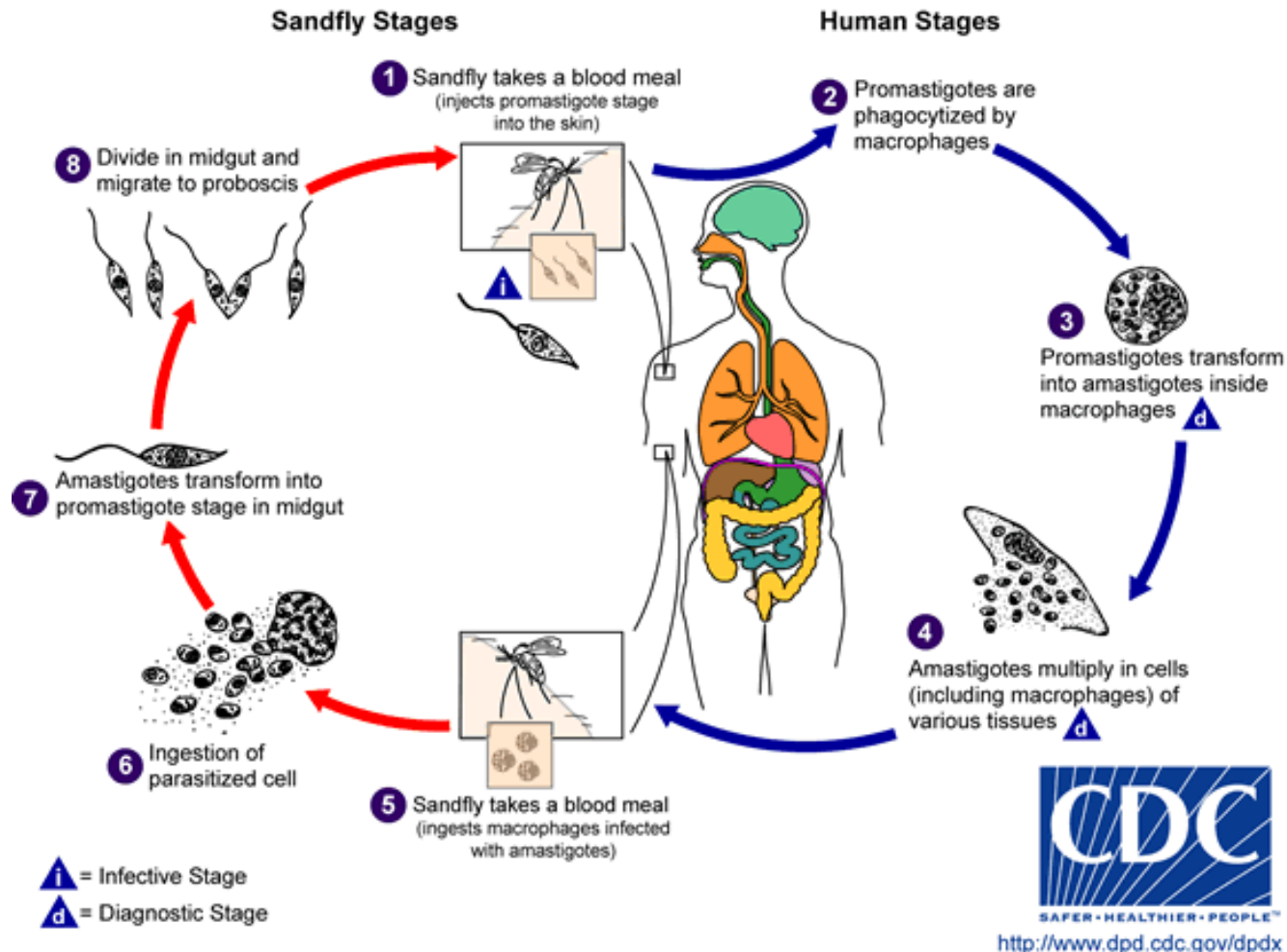
Virulenciafaktorok: gp63, LPG



Leishmania fajok II.: amastigot és promastigot



Leishmania fajok III.



Leishmania fajok IV.

L. donovani : kala-azar, dum-dum láz, visceralis leishmaniasis

Egyéb fajok: *L. infantum* - óvilági, *L. chagasi* - újvilági

Afrika, Ázsia, Dél-Amerika; Dél-Európa!

rezervoár: kutya, róka, rágcsálók

csípés után 2-20 hónap lappangási idő → enyhe tünetek, hepatosplenomegaly, anaemia, láz, gyengeség, csontvelő érintettség

intracellularis szaporodás: nyirokcsomó, endothel, RES, bél nyirokszövedete →
→ fekély → dysenteriform tünetek

PKDL = post kala-azar dermalis leishmaniasis

0,5-3 év: 50 % letalitás!

Leishmania fajok V.

L. tropica: aleppói (keleti) fekély, cutan leishmaniasis

Egyéb fajok: *L. maior*, *L. aethiopica*

Közél-Kelet (vendégmunkások!), Afrika, India

rezervoár: kutya, rágcsálók

csípés → kifekélyesedő granuloma (csomók) → 1 év hegesedés (lassú gyógyulás)

L. brasiliensis: espundia, muco-cutan leishmaniasis

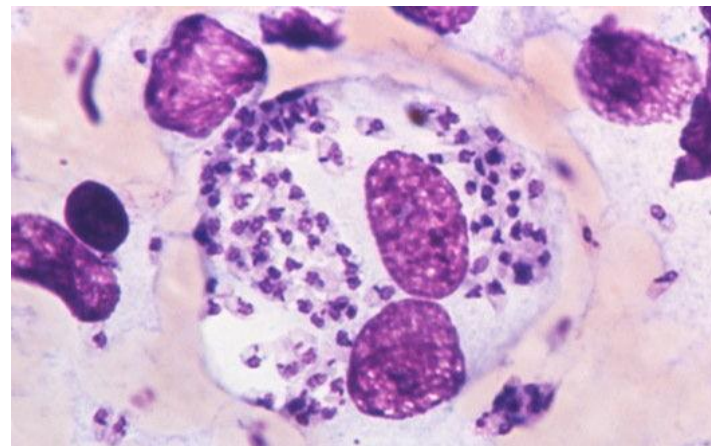
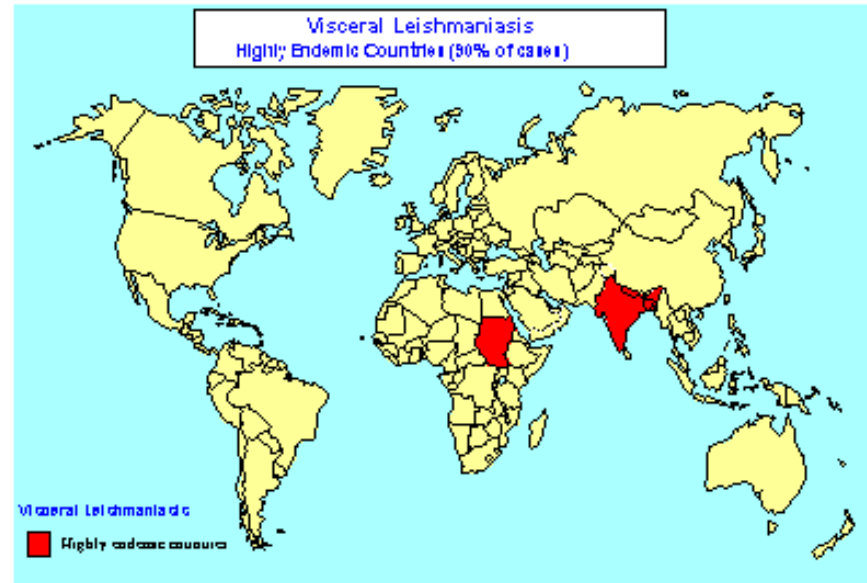
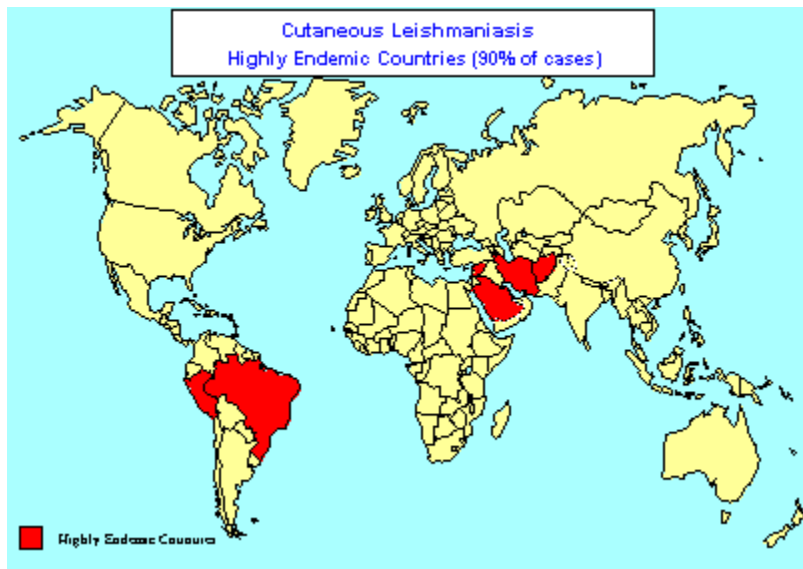
Egyéb fajok: *L. mexicana* (Chiclero-fekély), *L. amazonensis*

Közép- és Dél-Amerika

állat (kutya, rágcsálók, lajhár) → ember

bőr- és nyálkahártyafekélyek, orr

Leishmania fajok VI.



Leishmania fajok VII.

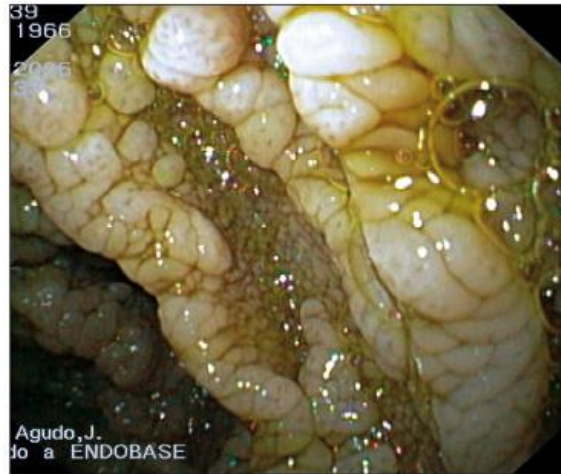


Fig. 1. Duodenal bulb showing a paved, nodular mucosa.
Bulbo duodenal, que muestra mucosa empedrada y nodular.



PKDL



Leishmania fajok VIII.

Diagnosztika:

visceralis leishmaniasis: lép, sternum, nyirokcsomó **punctatum**
mikroszkópos vizsgálata *Giemsa*-festéssel (hosszabbított)

(muco)cutan: bőrkaparék **mikroszkópos vizsgálata**

bőrteszt: ***Montenegro*-próba**

Terápia: Sb(V)-készítmények (pentamidin), γ -IFN; amfotericin B

miltefosine *per os*

Megelőzés: vektor irtása

Sporozoa

Malária: bevezetés

A leggyakoribb fertőző betegség: 500 M eset/év, 1 M haláleset/év,

MO: 10-20 eset/év

1 M gyermek fertőzött – fél percenként meghal egy gyermek maláriában

A trópusi övezetben endémiás

„mal aria” = rossz levegő, régebben a mérsékelt égövben (mocsarak!)

az 1960-as évekig Európában és Észak-Amerikában is endémiás volt!

A legfontosabb Plasmodium fajok (összesen kb. 170 ismert faj):

***Pl. falciparum*:** harmadnapos (szabálytalan) láz, 48 h (**malignus!**)

***Pl. vivax*:** harmadnapos láz = malaria tertiana, 48 h (benignus)

***Pl. ovale*:** harmadnapos láz, 48 h

***Pl. malariae*:** negyednapos láz = malaria quartana, 72 h

Átvitel és élelciklus

Vektor: Anopheles szúnyog fajok (nőstény egyed)

foltos maláriaszúnyog (*Anopheles maculipennis*) illetve egyéb fajok (összesen kb. 40) a földrajzi lokalizáció alapján

Átvitel: szúnyog révén (**sporozoita**), transzfúzióval (**trophozoita**), transplacentarisan (congenitalis malaria)

Az ember a köztigazda, a szúnyog a végső gazda

Az élelciklus két fázisa:

- Szexuális: sporogonia (szúnyog)
- Aszexuális: schizogonia (ember)



Aszexuális szakasz

A sporozoiták csípéskor a szúnyog nyálával bejutnak a véráramba **exo-erythrocyter (pre-erythrocyter) szakasz**

A májsejtekben nagy számban schizonták képződése kezdődik meg, melyek merozoitákká érnek

- *P. vivax*, *P. ovale*: **hypnozoiták** képződése miatt relapsusok lehetősége és párhuzamos szaporodás a májsejtekben (**para-erythrocyter szakasz**)

A vvt-k merozoitákkal fertőződnek, **erythrocyter szakasz**

Gyűrű formájú alakzatok és trophozoiták keletkeznek

Amőba formán keresztül schizonta keletkezik, amely tele van merozoitákkal

Kiszabadulás után újabb vvt-k fertőződése

Micro- és macrogametocyta képződés a vvt-kben

Szabályosan ismétlődő ciklus, **tünetek: izzadás, hidegrázás, láz**

Szexuális szakasz

A gametocytákat tartalmazó vvt-k bejutnak a szúnyogba

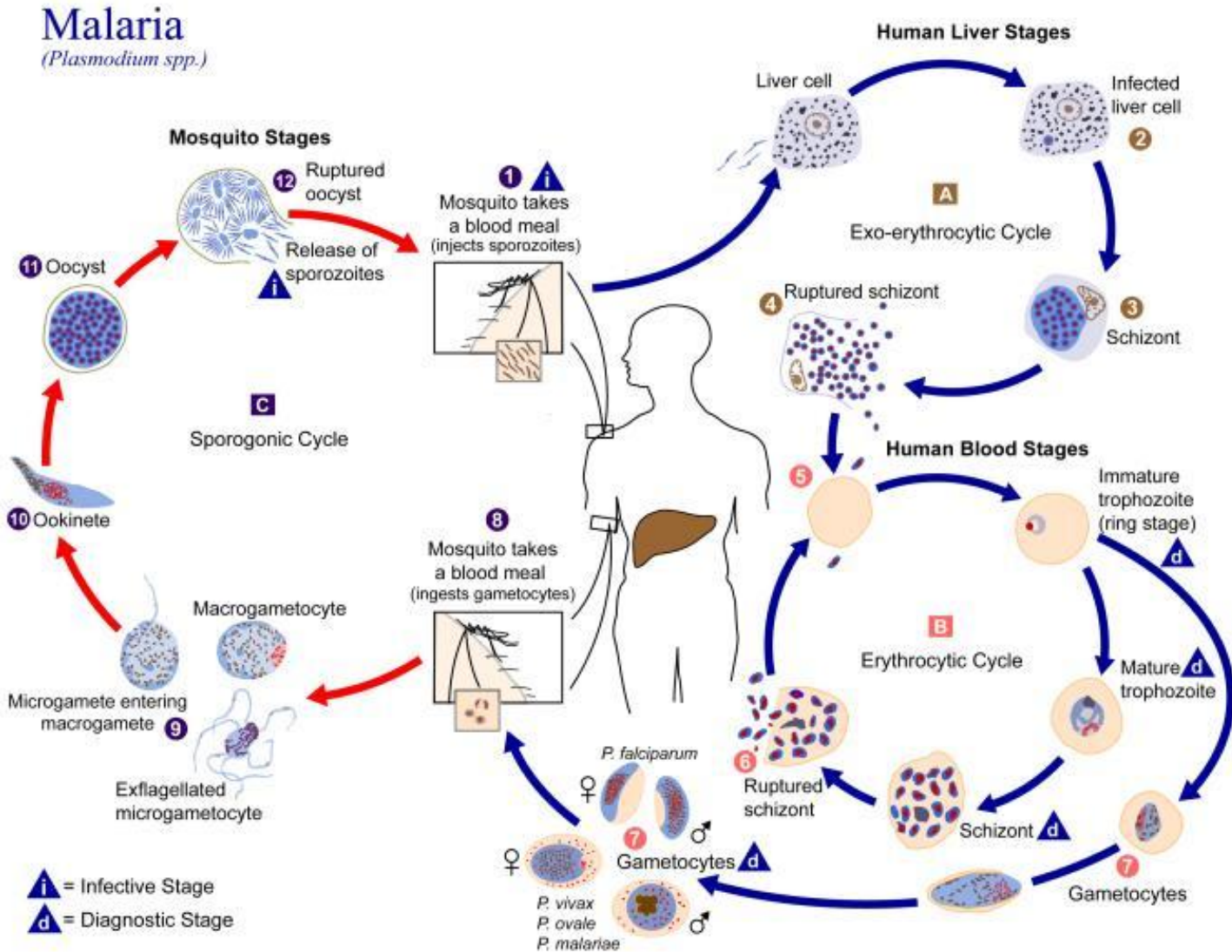
A szúnyog gyomrában micro- és macrogametocyták keletkeznek

A zigóta ookinetává fejlődik

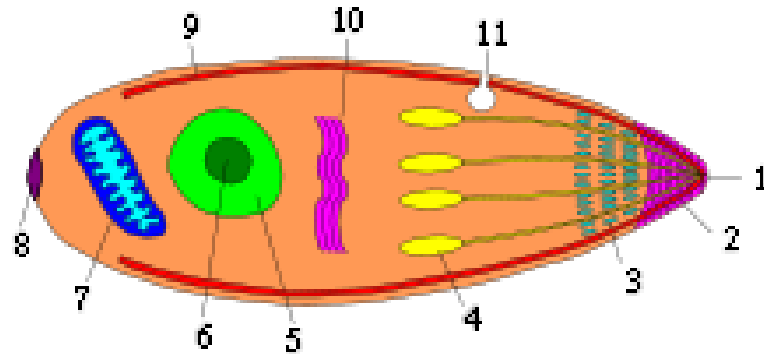
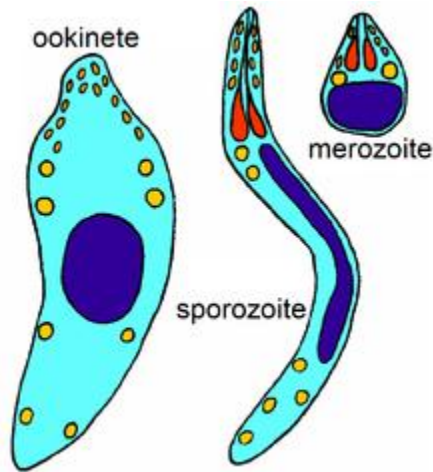
Majd sporozoitákat tartalmazó oocysta keletkezik

A sporozoiták a nyálmirigyekbe jutnak

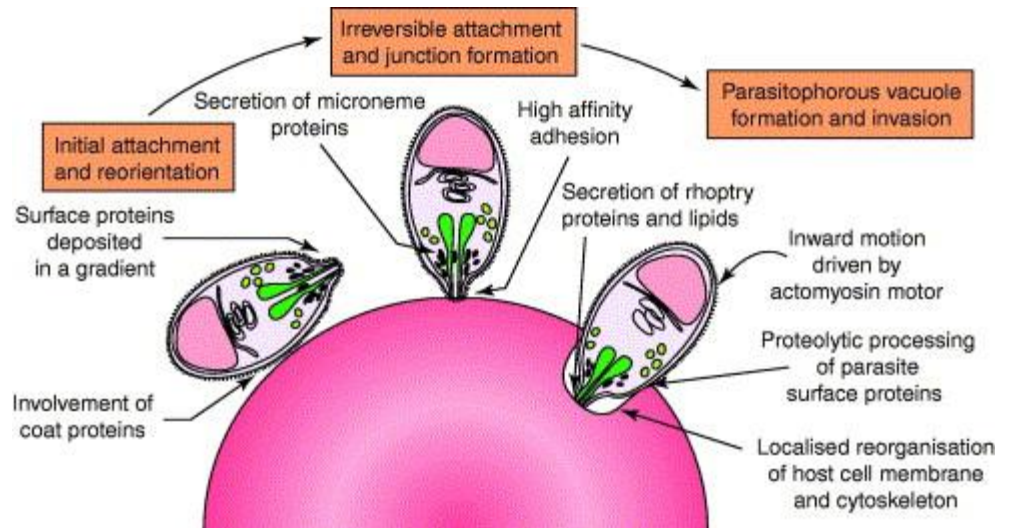
A Plasmodium fajok életrajza



A Plasmodium fajok szerkezete



1-polaris gyűrű, 2-conoid, 3-micronemák, 4-rhoptriák, 5-sejtmag, 6-sejtmagvacska, 7-mitochondrium, 8-hátsó gyűrű, 9-alveolusok, 10-Golgi apparatus, 11-microporus



AMA-1 = Apikális Merozoita Antigen

MSP1: Merozoita Felszíni Protein

A malária patogenezise

vvt károsodás, aggregáció, **kapillárisok elzáródása** → necrosis, vérzés, különösen az agyban: cerebralis malaria!

pyrogének felszabadulása

haemolysis → sárgaság, haemoglobinuria → veseelégtelenség (feketevízláz)

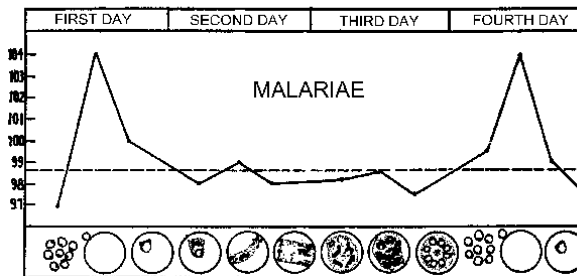
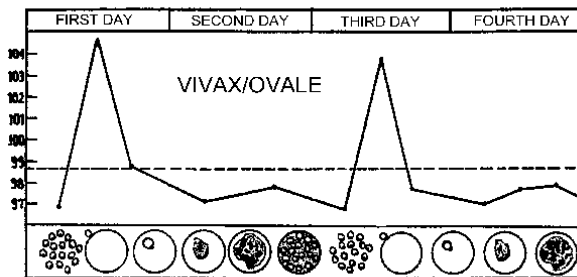
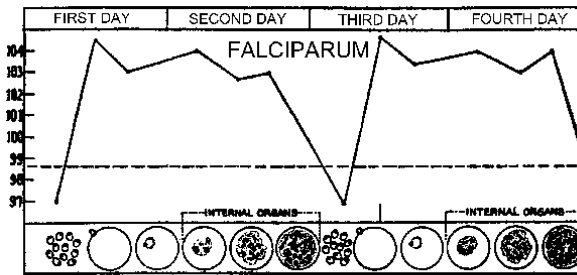
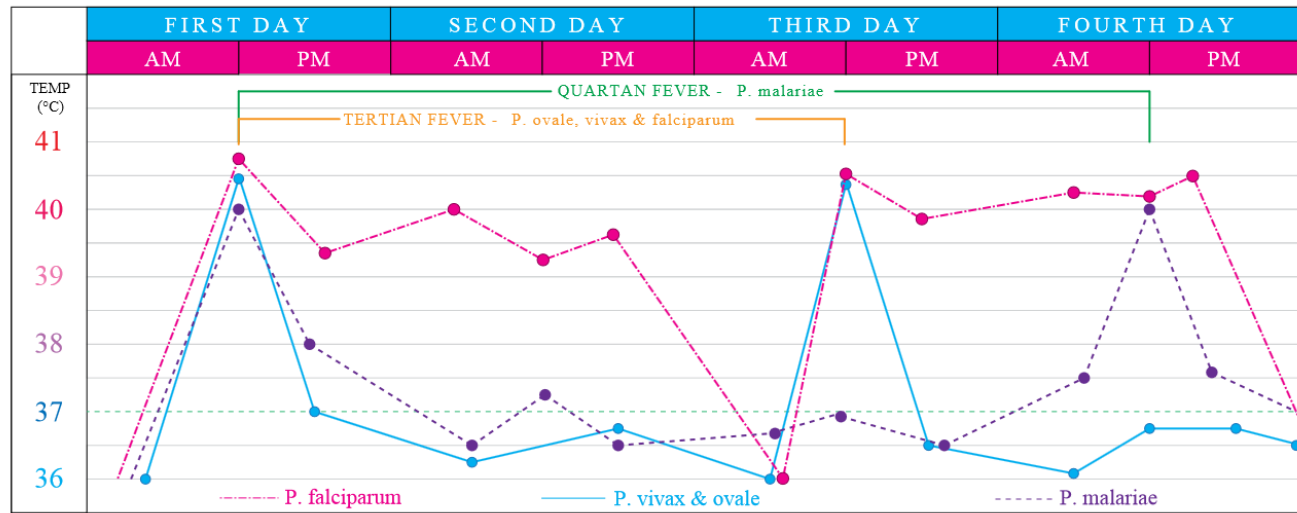
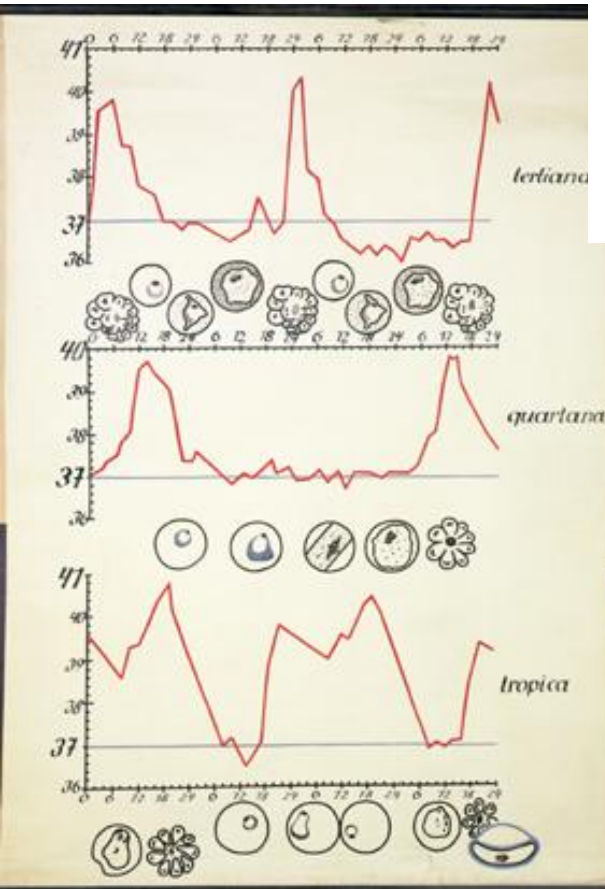
P. malariae: 72 h, **malaria quartana**

P. vivax, *P. ovale*: 48 h, **malaria tertiana**

P. falciparum: **malignus malaria**, 36-48 h (szabálytalan)

- súlyos parasitaemia (minden vvt fejlődési alakban jelen vannak)
- capillaris oclusio

a sarlósejtes anaemia protektív hatású



Klinikai kép

A tünetek a szúnyogcsípés után átlagosan 2 héttel jelentkeznek (7-40 napos inkubáció)

Láz, hidegrázás, fej-, ízületi- és izomfájdalom (influenzaszerű tünetek)

Később igen magas láz (41 °C), izzadás

Hányinger, hányás, hasi fájdalom

Hepatosplenomegalia, anaemia

Veseelégtelenség (feketevízláz)

Cerebralis malaria (kóma, görcsök; magas letalitás!)

Szövődmények:

- *P. falciparum*: **cerebralis malaria**, tüdőödéma, sokk
- *P. malariae*: nephrosis syndroma
- *P. vivax* és *P. ovale*: **relapsusok**



Immunitás I.

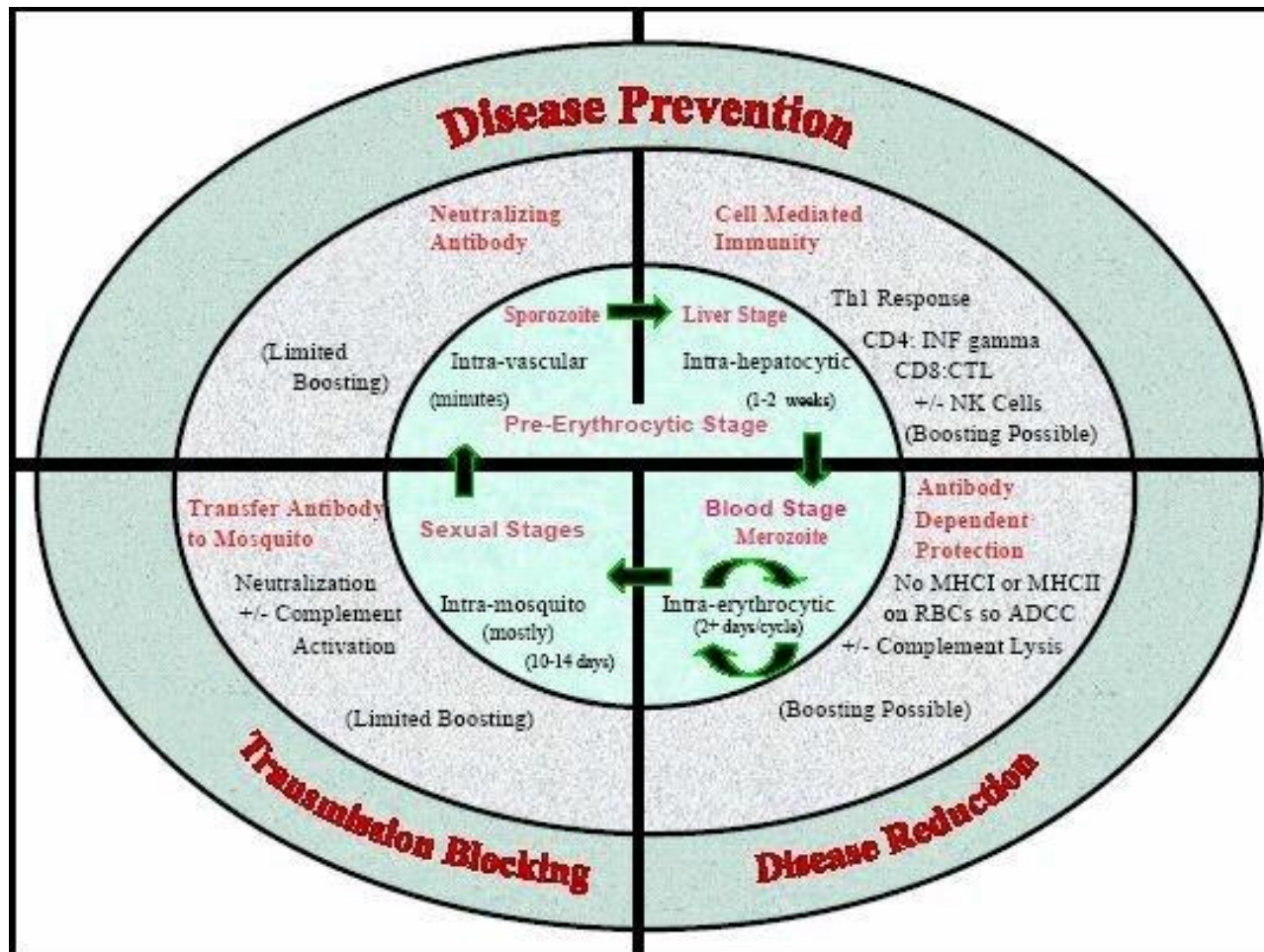
Az endémiás területeken lassan kifejlődik

5 éves korra teljes védettség

Endémiás régiókon kívül **1 év alatt megszűnik** a védettség

Humoralis és cellularis komponensek

Immunitás II.



A malária diagnosztikája

Vérkenet készítése (0, 6, 12, 24 h), DIF

Vastag csepp: kimutatás *Giemsa*-festéssel (hosszabbított: 40')

- Kvalitatív diagnosztika: a fertőzés igazolása vagy kizárása

Vékonycsepp: a kórokozó faj meghatározása

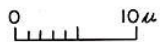
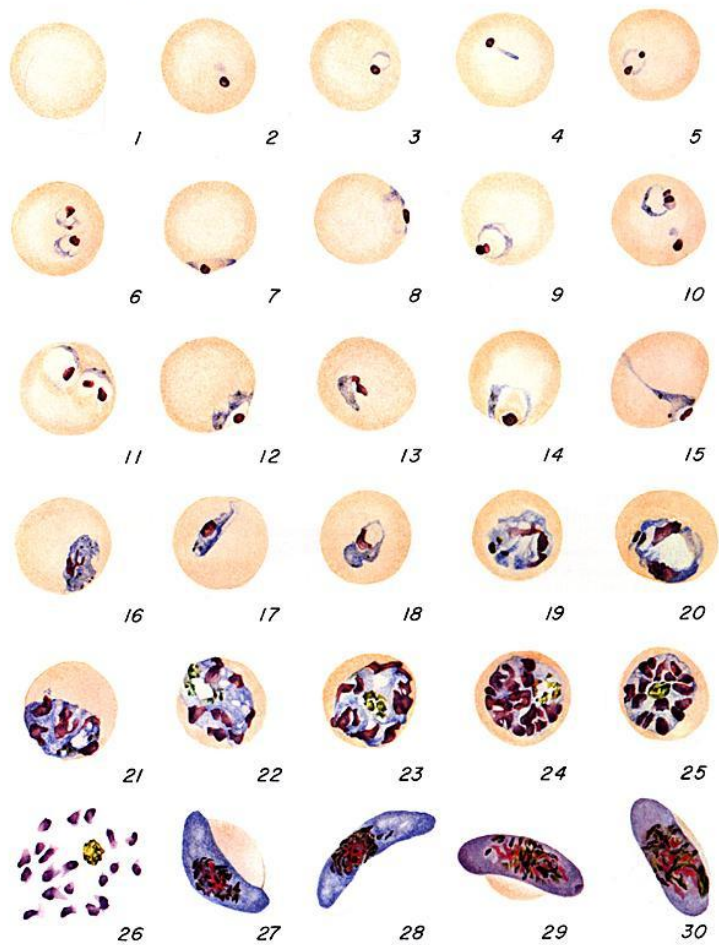
(fontos a terápia kiválasztása miatt)

- Kvantitatív diagnosztika: a kórokozó faj-szintű azonosítása

M-tartály: papírdoboz 3 tárgylemezzel, 1 a vastagcsepphez és 2 a vékonycsepphez

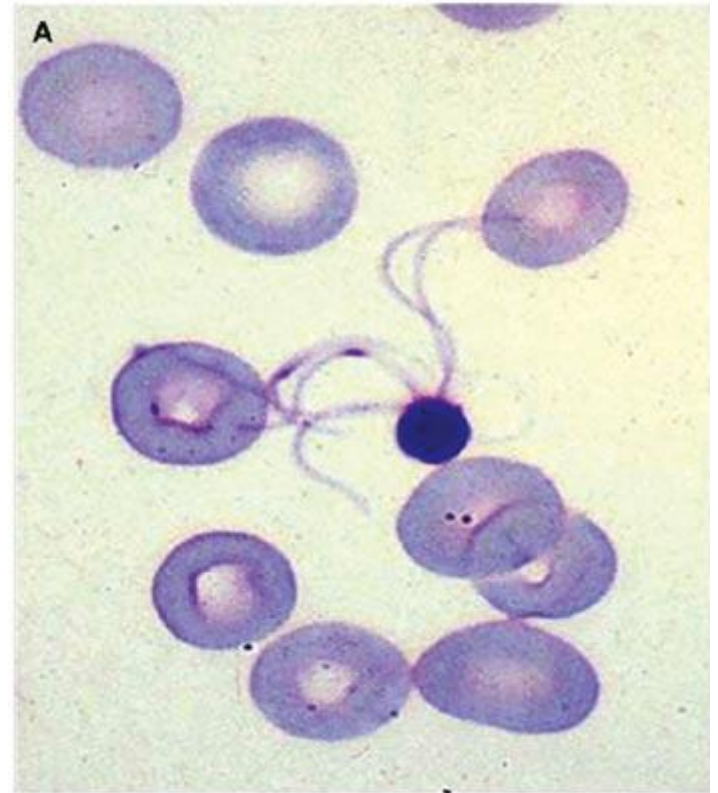
Malária-endémiás területen való tartózkodás kapcsán felmerülő minden lázas állapot maláriának tekintendő, először ezt a kórképet kell kizárni!

A *Plasmodium falciparum* fejlődési stádiumai



PLASMODIUM FALCIPARUM

S. H. Nicholson



A malária kezelése I.

Acut malaria: chloroquin (Delagil), elöli a merozoitákat,
de nem hat a hypnozoitákra → **primaquin**

Rezisztencia esetén: **pyrimethamin + sulfadoxin** (Fansidar) vagy
pyrimethamin (Daroprim, Tindurin) ± tetracyclin, clindamycin
kinin (aszexuális sejtek ellen)

- Szöveti schizonticid: primaquin
- Vér schizonticid: chloroquin; mefloquin, quinin, **pyrimethamin + sulfadoxin, doxycyclin, halofantrin, artemisin**
- *P. falciparum*: növekvő chloroquin-, mefloquin, Fansidar-resztancia!
- *P. vivax* és *P. ovale*: 2 hét primaquin

A malária kezelése II.

Hemozoin (heme polimerizáció) inhibitorok

Aminoquinolinok: chloroquin, primaquin

4-methanolquinolinok: mefloquin, quinin, quinidin

Folát-antagonisták

Szulfonamidok: sulfadoxin

Dihydrofolát-reduktáz inhibitorok: pyrimethamine
proguanil, dapson

Kombináció: sulfadoxin + pyrimethamin (Fansidar)

Szeszkviterpén-lactonok

Artesunate, Artemisinin

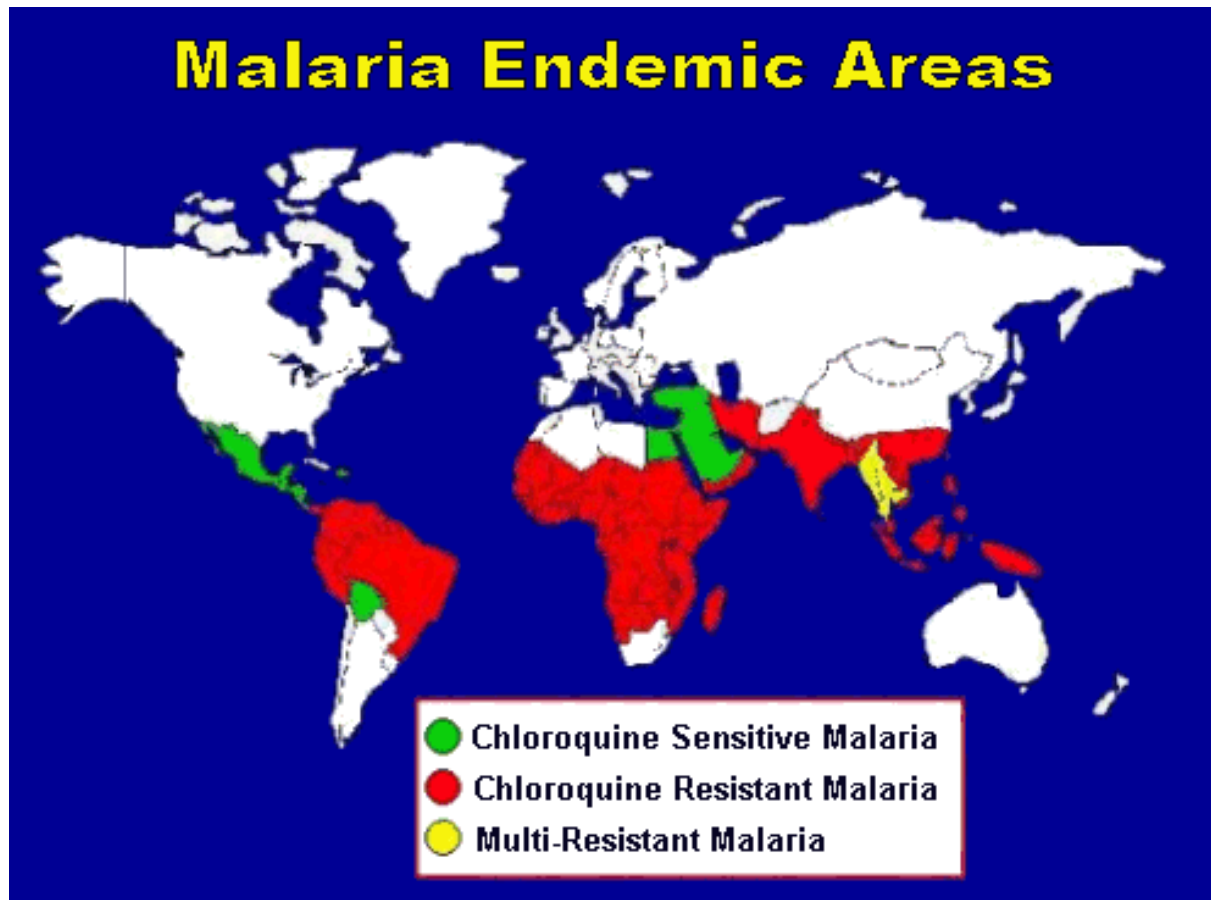
Egyebek

Atovaquone

Tetraciklinek

Clindamycin

A malária elterjedtsége



A malária megelőzése

1., Nem specifikus:

Szúnyogháló, szúnyogirtás, repellensek, védőruházat, mocsarak lecsapolása

2., Chemoprophylaxis:

Választandó szer: chloroquin

Lassú elimináció (min. 3 nap féléletidő) → heti 1 tableta

P. falciparum esetén: chloroquin + Fansidar (vagy proguanil vagy doxycyclin) vagy mefloquin

Pl. falciparum: **mefloquin**, többi faj: **chloroquin**,
az utazás előtt 2 héttel kell kezdeni, utána 6 hétig folytatni kell
Egyéb lehetőségek: doxycyclin, atovaquone/proguanil

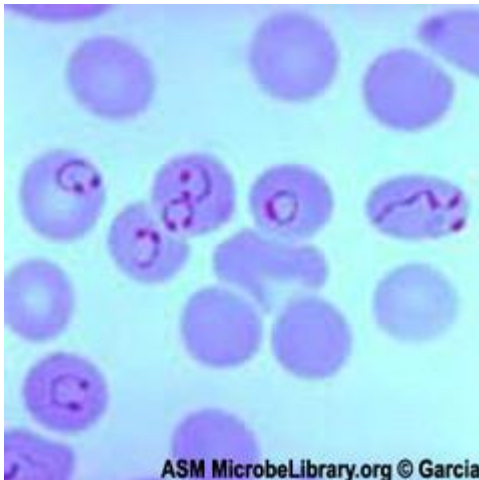
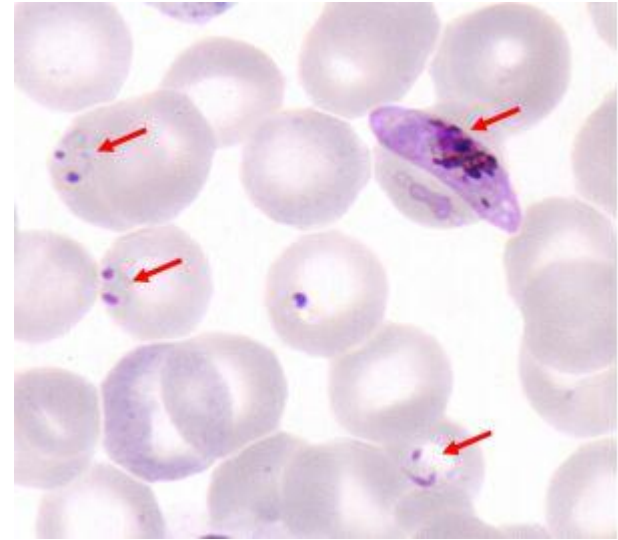
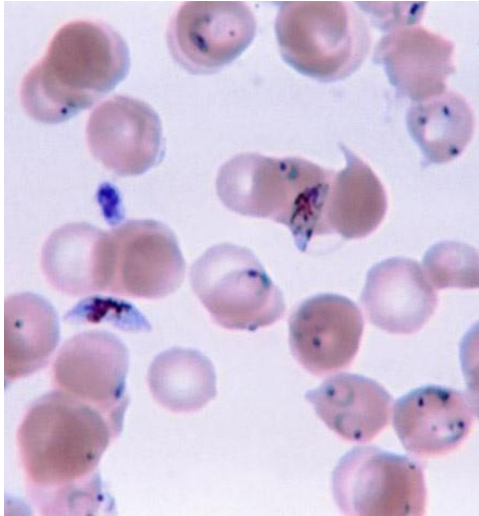
3., Immunprofilaxis:

az oltás fejlesztés alatt áll (rekombináns fehérjék)

RTS, S/Aso2 (Mosquirix): 50-80 % hatékonyság

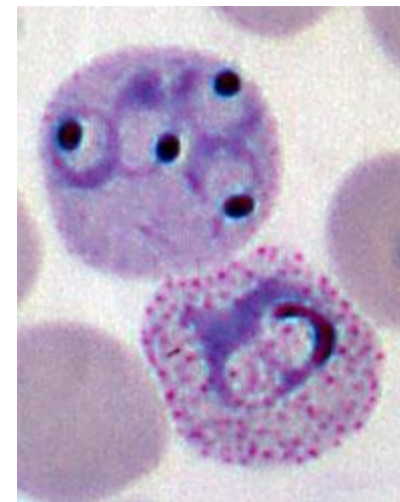
Probléma: rezisztencia (MDR törzsek!), insecticid-rezisztens vektorok

Plasmodium fajok vékonycsepp készítményben



ASM MicrobeLibrary.org © Garcia

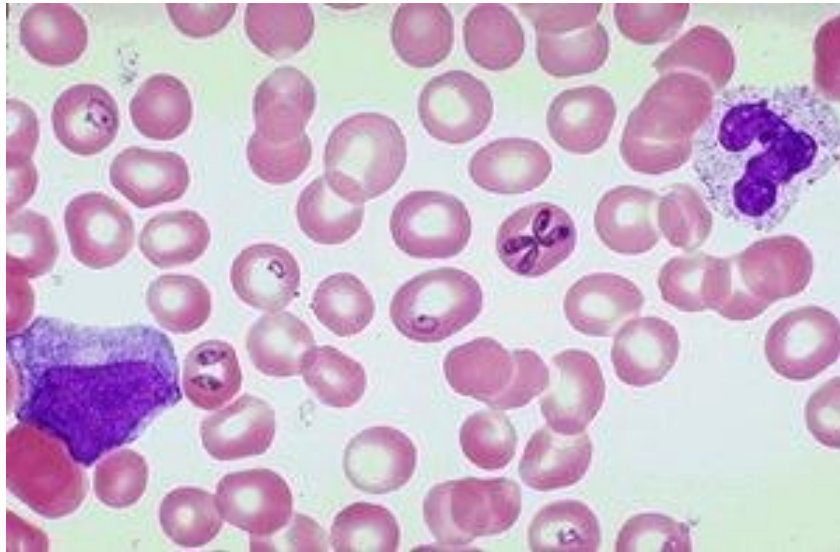
„pecsétgyűrű” alakzat



Krizsán Gergely dr., 2012.

Differenciáldiagnosztika: Babesia spp.!

Mérsékelt övön gyakoribb, szezonális
Immunszuppresszió esetén

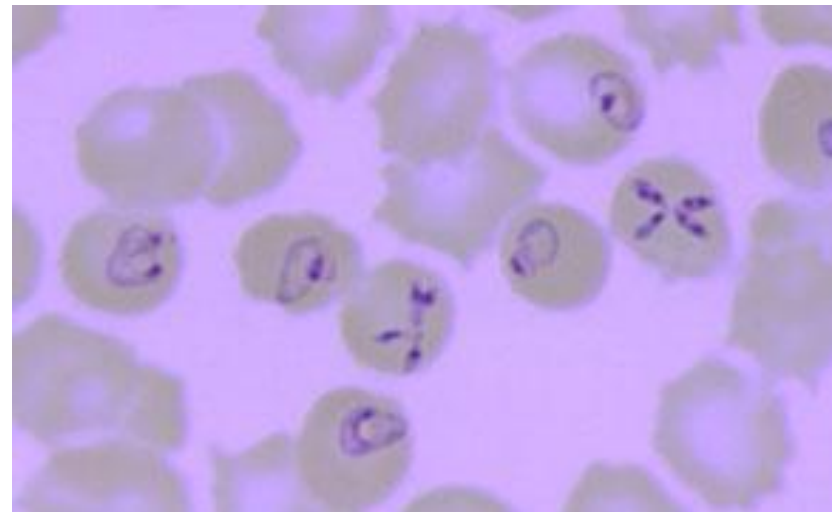
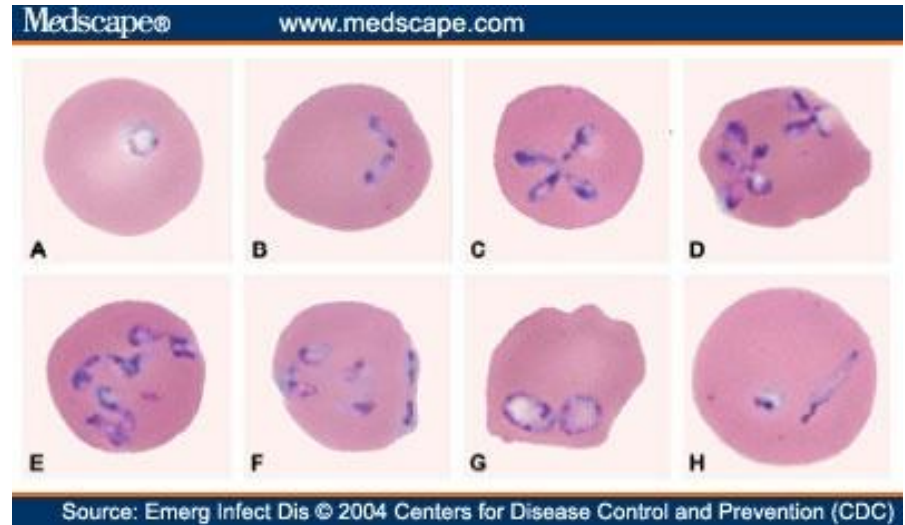


Máltai kereszt

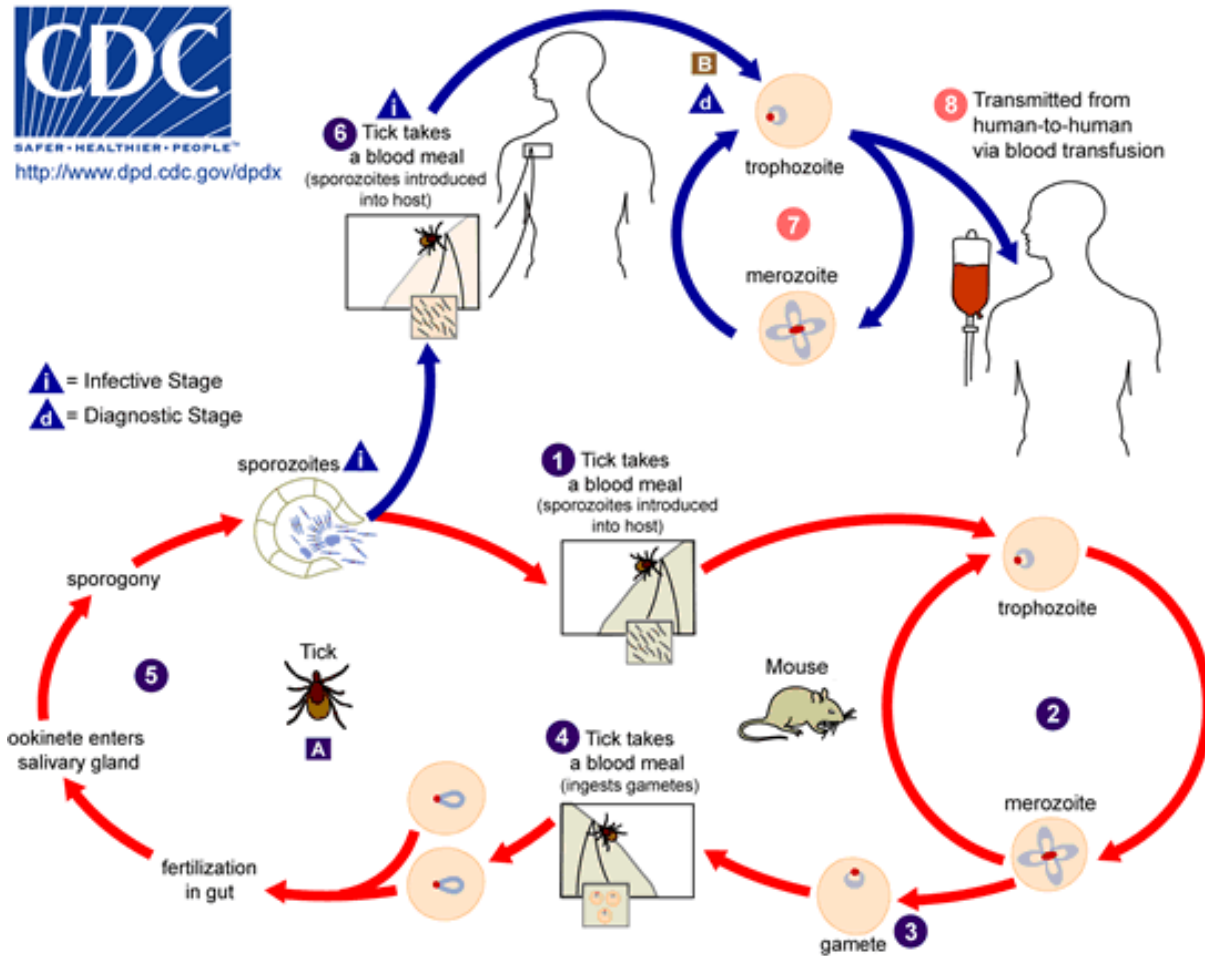
B. microti

Vektor: Ixodes kullancsfajok

Terápia: clindamycin



A Babesia fajok élelciklusa



Tételek

IV.

- 16) A protozoonok alapvető tulajdonságai, taxonómiája
- 21) Plasmodiumok
- 22) Trypanosomák
- 23) Leishmaniák