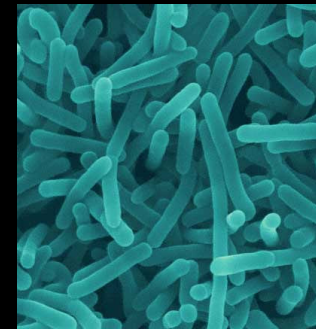


Listerióza a toxoplazmóza v těhotenství.

Záhumenský J.

Listerióza.



- Infekce způsobená bakterií *Listeria monocytogenes*
 - Gram pozitivní, pohyblivá tyčka
 - Častý veterinární patogen – meningoencefalitida a potraty u ovcí a dobytka
 - 13 sérotypů (O a H antigen)
- Intracelulární patogen
 - Internalín- protein vázající se na membrány buněk savců – pinocytóza
 - Buňky, které mají na povrchu E-cadherín (střevo, játra, endotel mozkových cév a buňky placentárních klků)

Bille a Swaminathan, 2003

Epidemiologie.

- Přírodní rezervoár: půda, voda, rozkládající se těla rostlin, potraviny, stolice člověka a zvířat
- Nákaza – téměř vždy kontaminovanou stravou
 - Nepasterizované mléko, mléčné produkty – měkké sýry
 - Maso, masné výrobky
 - Mořské plody
- Důležitá role
 - Inokulační dávka
 - Virulence kmene
 - Možná i koinfekce jiným GIT patogenem
 - Stav celulární imunity



Low a Renton, 1985

Linnan a spol., 1988

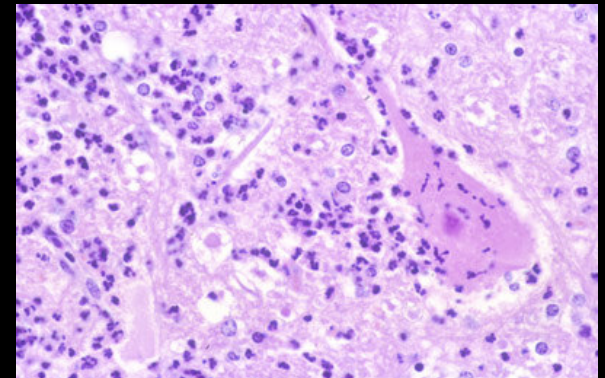
Výskyt.

- USA – ročně 2500 infekcí – 500 úmrtí
- 0,4-0,7/100.000 obyvatel
- 2/3 infekcí – imunokompromitované osoby – porucha celulární imunity
- Neonatální infekce – 13/100.000 živě narozených dětí (1/3 všech lidských infekcí)

*Nola a spol., 1998
McLaughlin, 1990
Lamont a Postletweithe, 1986*

Patogeneza a patologie.

- Ingesce
- Inkubační doba 10-70 dní
- Gastrointestinální infekce
- Invaze do enterocytů – do krve
- Hematogenní diseminace
 - CNS
 - Játra
 - Placenta
- Miliární granulomy s centrální nekrózou



Listerióza v těhotenství.

- Těhotné ženy zvýšené riziko infekce
 - Snížená celulární imunita
 - Afinita k placentární tkáni
- Infekce plodu – ascendentně z pochvy nebo transplacentárně při bakteriémii
- Plod se infikuje polykáním a vdechováním kontaminované plodové vody nebo hematogenně z placenty (placentitis)
 - Největší infekční fokusy jsou v plicích a střevech

Klatt a spol., 1986

Liner, 1990

Důsledky.

- 70% dětí matek s listeriózou se rodí před 35. týdnem těhotenství
- Mortalita včetně potratů a IU úmrtí 40-50%
 - Přímý účinek patogenu na plod
 - Infekční trombóza vilózních cév – hypoxie
 - Embolie z placenty do mozku plodu
- Včasná neonatální listerióza – do 6 dní života
- Pozdní neonatální listerióza – 7 – 35 dní života

Loeb a spol., 1996
Krause a spol., 1982

Neonatální listerióza.

Charakteristika	Včasná neonatální listerióza	Pozdní neonatální listerióza
Mortalita (%)	25	15
Medián věku v dnech	1 (0-6)	14 (7-35)
Mužské pohlaví (%)	60	67
Nezralost (%)	65	20
Respirační postižení (%)	50	10
Meningitis (%)	25	95
Bakteriemie (%)	75	20
Příznaky u matky v perinatálním období (%)	50	0

Albritton a spol., 1976

Evans a spol., 1985

Becroft a spol., 1971

McLachin, 1990

Granulomatosis infantisepticum

- Granulomatozní rash
- Při těžším průběhu infekce
- Mírně elevované bledé skvrnky s erytematozním podkladem 1-2 mm
- Biopticky – leukocytové infiltráty s početnými bakteriemi

Granulomatosis infantisepticum



Prognóza.

- Včasná neonatální listerióza
 - Závisí na gestačním věku a porodní hmotnosti
 - Když není meningitis tak je prognóza příznivá
- Pozdní neonatální listerióza
 - Dlouhodobá prognóza nebyla sledována
 - Obecně se předpokládá dobrá prognóza

Evans a spol., 1984

Terapie.

- Terapie během těhotenství
 - Příznaky amnionitidy – Ampicilin 4-6 g denně i.v.
 - Bez příznaků amnionitidy – Amoxycilin 1-2 g denně p.o.
 - Při alergii - Erytromycín
- Terapie včasné neonatální listeriózy
 - Ampicilin + Gentamycin i.v. minimálně 14 dní
- Terapie pozdní neonatální listeriózy
 - Ampicilin + Gentamycin i.v. až do negativity cerebrospinálního moku (14-21 dnů)
 - ATB dle citlivosti – rifampicin, chinolony, trimetoprim – sulfametoxazol – malé zkušenosti u novorozenců
 - Cefalosporiny – častá rezistence Listerie

Fanos a Agnola., 1999

Hof a spol, 1997

Prevence - doporučení CDC.

- Pro všechny osoby
 - Vyhýbat se syrovému nebo nedostatečně tepelně upravenému masu
 - Pečlivě mýt syrovou zeleninu a ovoce
 - Syrové maso skladovat odděleně od zeleniny a ovoce
 - Nekonzumovat syrové nepasterizované mléko a produkty z něho
 - Mýt si ruce a nástroje po práci se syrovým masem
- Pro osoby se zvýšeným rizikem (imunokompromitované, těhotné)
 - Vyhýbat se konzumaci měkkých sýrů (feta, brie, camembert)
 - Zbytky jídel před konzumací znovu pořádně ohřát
 - Vyhýbat se jídlům z lahůdek (saláty, chlebičky)

Centers for Disease Control, 1992

Toxoplazmóza - postrach těhotných.

- Jenom jedna z příčin vzniku TORCH syndromu
- Toxo není příčinou habituálního potrácení
- Jedině žena která onemocní primární aktivní formou v těhotenství je ohrožena infekcí plodu
 - Reaktivace latentní toxo a možnost přenosu u těžké imunoprese (AIDS, chemoterapie)
 - Extrémně zřídka může vzniknout infekce plodu při infikování matky v období 3 měsíce před otěhotněním



Remington a spol., 2001

TORCH

- toxoplazmóza
- Others
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes simplex
- V USA 1-5% živonarozených dětí

TORCH



Incidence.

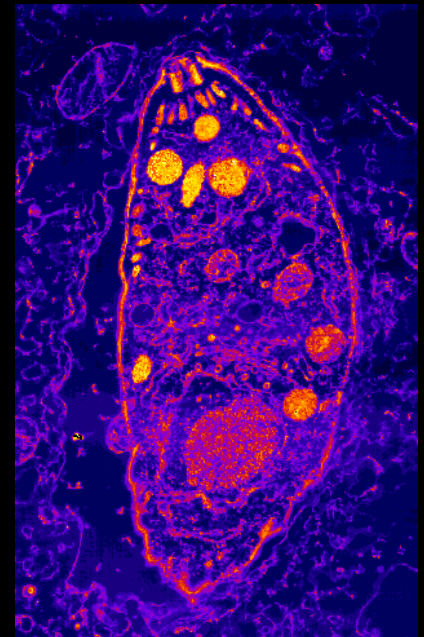
- 50% lidí celosvětově vykazuje pozitivní protilátky
- USA 15% žen ve fertilním období vykazuje protilátky (85% je „zranitelných“)
- Sérokonverze v graviditě 0,5-8,1% těhotných
- Incidence kongenitální toxoplazmózy
 - USA 0,8/10,000 živě narozených dětí
 - Francie 10/10,000 živě narozených dětí

Gilbert and Peckham 2000

Dubey 2000

Co to je toxoplazmóza ?

- Infekce prvokem *Toxoplasma gondii*
- Jediný člen rodu *Toxoplasma* patřící do podtřídy coccidiovité
- Existuje ve třech formách
 - Tachyzoit invadující a intracelulárně množící se forma
 - Bradyzoit tvoří tkáňové cysty během latentní infekce
 - Sporozoit nacházející se v oocystách – environmentálně rezistentní

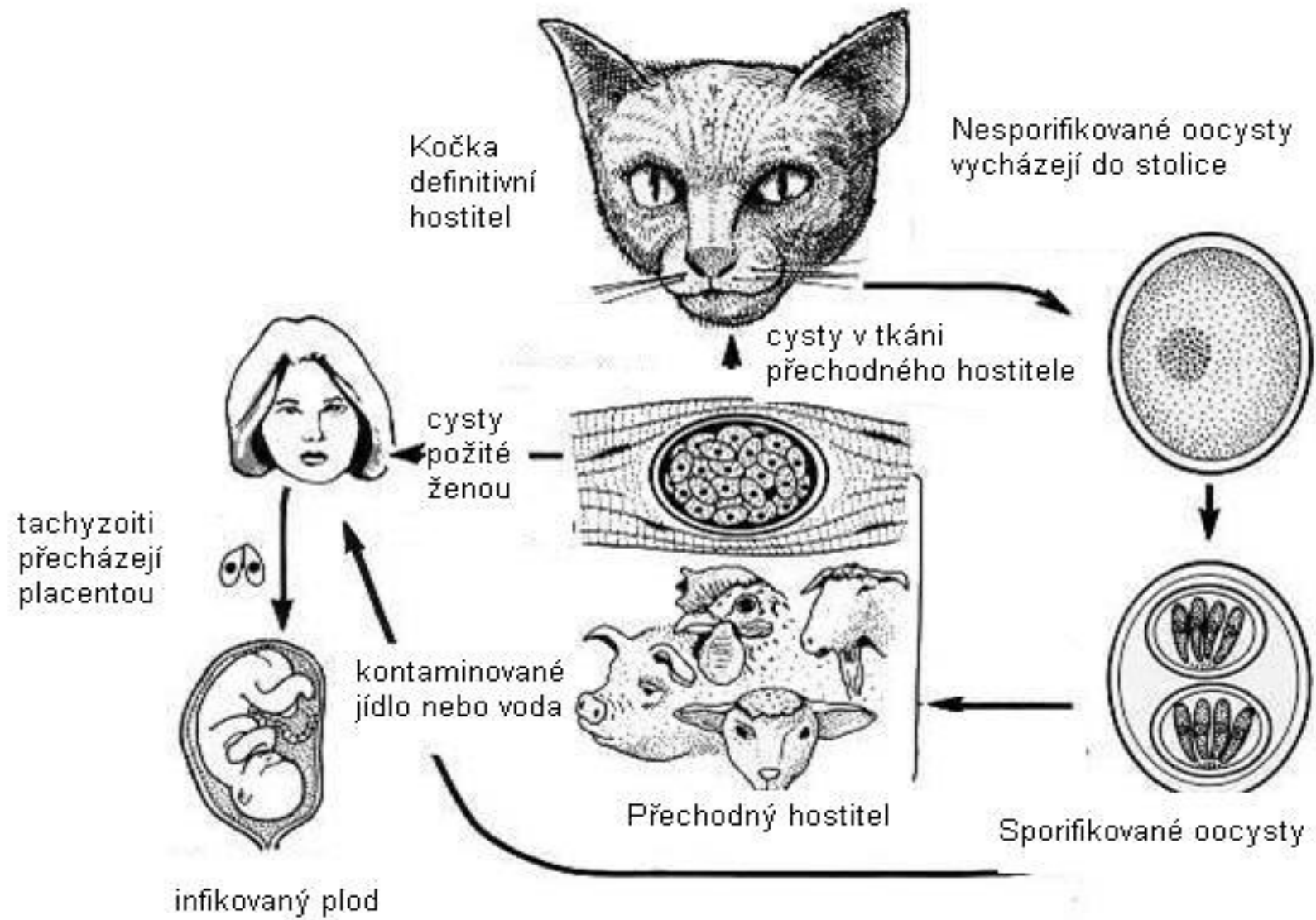


Jones a spol., 2001

Kočka.

- Kočka se může nakazit pozřením hlodavců, syrového masa, švábů, much, ale i z půdy a faeces jiných koček
- Kočkovité šelmy jako jediné vylučují infekční stadium parazita stolicí
- V jejich enteroepiteliálních buňkách probíhá pohlavní a nepohlavní množení parazita
- Infekční jsou oocysty po sporulizaci: 2-21 dní po vyloučení, čerstvé kočičí feces není infekční





Imunita vůči toxo.

- Aktivní infekce se za normálních okolností vyskytne jednou za život
- Parazit zůstane v těle zpravidla celý život, imunitní systém potlačuje aktivitu parazita, tento zůstává v inaktivní formě ve tkáních (sval, mozek)
- Při těžké imunosupresi se může aktivovat a způsobit těžké onemocnění – encefalitidu
- Jestli je žena infikovaná půl roku až 9 měsíců před otěhotněním – protilátky brání transplacentárnímu přenosu

Montoya a spol., 2002

Klinický obraz - těžká diagnóza.

- Toxoplazma může způsobit široké spektrum nemocí včetně akutní, latentní, reaktivované a kongenitální
- Průběh akutní infekce
 - Většinou inaparentní průběh
 - 10-20% klinické projevy
 - Celková infekce – chřipkové projevy (horečka, únava, slabost)
 - Lymfatická toxo – horečka, lymfadenopatie, spleno a hepatomegalie
 - Neurologická toxo – encefalopatie, chorioretinitida
 - Exantematozní toxo – generalizovaný makulopapulozní erytém
 - Okulární forma – bolest očí, světloplachost, skotom, retinitida
 - Akutní získaná těžká forma – fulminantní forma s horečkou, rashem, myositidou, dyspnoe, akutní myokarditidou a encefalitidou. Velice zřídka, fatální forma.

Transplacentární přenos.

- Riziko infekce plodu stoupá s gestačním věkem
 - Při infekci v I. trimestru je riziko 15%
 - Při infekci ve II. trimestru je riziko 30%
 - Při infekci ve III. trimestru je riziko 65%
- Závažnost postižení plodu klesá s gestačním věkem
 - Při infekci mezi 10.-24. týdnem je riziko závažné komplikace 6%
 - Při infekci ve III. trimestru je riziko projevů minimální

Dunn a spol., 1999

Kongenitální toxoplazmóza.

- Dva typy
 - Asymptomatická inaparentní forma
 - 60% těhotných
 - Pozdní následky
 - 80% chorioretinitis
 - 10% hluchota
 - Symptomatická forma
 - Těžké poškození – mrtvý plod, potrat
 - 10% těžká toxo infekce
 - Poškození zraku, hepatosplenomegalie, žloutenka, pneumonia
 - Mentální retardace, křeče, obrna

Diagnostika.

- Kultivace, inokulace na zvířeti – zřídka
- Sérologie
- Detekce parazitární nukleové kyseliny PCR metodou
- Mikroskopicky (krev, likvor, tkáně)



Toxoplasma sérologický profil.

- IgG protilátky
 - Přetrvávají celý život
 - Poznatelné 1-2 týdny po nakažení
 - Peak 3-6 měsíců po nakažení
- IgM protilátky
 - Poznatelné 1-2 týdny po nakažení
 - Perzistují i déle než rok po akutní fázi
 - Falešná pozitivita
- IgE protilátky
 - Poznatelné 1-2 týdny po nakažení
 - Perzistují 2-3 měsíce po akutní fázi
- IgA protilátky
 - Poznatelné 1-2 týdny po nakažení
 - Perzistují několik měsíců po akutní fázi
- AC/HS poměr
 - Titr IgG proti acetonem fixovaným tachyzoidům (AC)/titer IgG proti formalinem fixovaným tachyzoidům (HS)
 - AC preparát obsahuje specifické antigeny, které jsou rozpoznány včasnými IgG protilátkami

Montoya a Lisenfeld, 2004

Skrínink toxoplazmózy v těhotenství.

- Francie, Rakousko, Dánsko – povinný
- Velká Británie, Česká republika, Slovensko – doporučován odbornými společnostmi
- Itálie – skrínink na přání těhotné
- USA zatím bez jasných pravidel, povinný jenom u HIV pozitivních těhotných
 - Massatchusetts povinný skrínink u všech těhotných
- IgG, IgM nebo IgG+IgM nebo celý panel ?
 - Cost benefit

Gilbert and Peckham, 2002

Mombro a spol., 2003

Aspöck, 1999

Primární prevence kongenitální toxoplazmózy.

- Překonaná infekce chrání před kongenitálním přenosem – kupte si kočku před otěhotněním
- V těhotenství
 - Nejíst syrové maso, uzené a sušené maso, nedávat syrové maso své kočce
 - Domácí kočku nepouštět ven
 - Pověřit někoho jiného čištění kočičího pelechu a záchodu
 - Zakrývat dětské pískoviště
 - Při práci v zahradě používat rukavice, ruce často mýt
 - Umývat si zeleninu a ovoce
 - Po práci s masem, zeleninou, ovocem nebo hlínou si pečlivě umýt ruce
 - Nepoužívat utěrku na nádobí jako ručník při vaření
 - Maso k jídlu nesmí být růžové
- Primární prevence snižuje riziko sérokonverze v těhotenství až o 63 %

Prenatální diagnostika kongenitální infekce.

- Amniocentéza a PCR DNA v plodové vodě
 - Zlatý standard
 - 96 % specificita
 - 81 % senzitivita
 - Závislost závažnosti postižení na gestačním stáří a na koncentraci DNA parazita
 - Více než 100 kopií/ml před 20. týdnem těhotenství ve 100% znamená nepříznivý fetální vývoj

Léčba toxoplazmózy v těhotenství.

- Léčba matky – prevence kongenitální toxoplazmózy
- Spiramycín
 - Neproniká placentou k plodu
 - Koncentruje se v placentě - prevence transplacentárního přenosu
 - Při negativní amniocentéze
- Pirymethamín + Sulfadiazín + kys. listová
 - Při dokázané infekci plodu po 18. týdnu
 - Všechny ženy po 24. týdnu

Romand a spol., 2001

Ukončení těhotenství I.

- Při správné interpretaci laboratorních výsledků je možné redukovat počet nadbytečných potratů u pozitivního IgM až o 50 %
- Jenom ve 22% případů žen, které překonají akutní primoinfekci do 24. týdne se nakazí plod
- Kdybychom ukončili všechna těhotenství, která se infikují do 24. týdne, zabránili bychom jenom polovině kongenitálních infekcí

Ukončení těhotenství - II.

- Jenom při UZV příznacích postižení plodu - hydrocephalus, intrakraniální kalcifikace, perikardiální výpotek, hydrops
 - 163 žen s akutní primární infekcí do 28. týdne
 - Všechny léčeny a UZ sledovány – bez UZ známek postižení plodu
 - 3 IU úmrtí
 - 27 kongenitální toxoplazmóza
 - 10 klinické známky infekce (intrakraniální kalcifikace, chorioretinitida, mírná ventrikulomegálie)
 - Všechny děti vykazovali normální neurologický vývoj 71 měsíců po narození

Berrebi a spol., 1994

Ukončení těhotenství II.

- Závažnost postižení je závislá na gestačním věku
 - Při infekci před 16. týdnem 60% plodů má známky postižení – ascites, perikardiální výpotek, hydrocefalus, nekrotická ložiska v mozku
 - Všem ženám, které se infikovaly před 16. týdnem nabídnout ukončení těhotenství
 - Ostatní dle UZV nálezů

Ukončení těhotenství III.

- Riziko postižení je závislé na gestačním věku a na přítomnosti DNA parazita v plodové vodě
- Pozitivita toxo DNA v plodové vodě – 64% riziko klinické kongenitální infekce
- Při pozitivitě nabídnout ukončení
- Při negativitě UZV sledování á 1 měsíc