

Protozoológia



A protozoonok alapvető tulajdonságai

Morfológia

- eukaryota egysejtű élőlények
- 2-3 μm -tól 60-80 μm -ig
- egyes protozoonok speciális mozgásszervekkel rendelkeznek
- szaporodásuk lehet ivaros és ivartalan

Biológiai tulajdonságok

- két megjelenési formájuk van:
 - trophozoita: vegetatív forma, mely táplálkozik, mozog, szaporodik
 - cysta: az életkörülmények kedvezőtlené válásakor alakul ki

trophozoita \rightarrow cysta = encystáció

cysta \rightarrow trophozoita = excystáció



Táplálkozás:

- heterotrófok
- baktériumokkal, algákkal, kisebb protozoonokkal

Szaporodás:

- *aszexuális szaporodás* során a szülősejt osztódik, egy vagy több utódsejtet hozva létre
 - leggyakoribb forma a kettéosztódás
 - schizogonia: egy többmagvú organizmus keletkezik, majd a citoplazma többször osztódik, így közel azonos időben egyszerre több utód keletkezik



- Szexuális szaporodás
 - syngamia: két különmemű gaméta egyesül
 - isogaméták: a gaméták azonos alakúak
 - anisogaméták: különbözőek

anisogamia:

- a spórásokra jellemző (a hím gaméta a microgaméta, míg a női a macrogaméta)

zygota:

- gaméták egyesülése, amely burokba zárva (oocysta) akár a külvilágban, akár valamely alkalmas szervezetben sokszoros osztódás után hozza létre az utódokat (sporozoiták) = folyamat a sporogonia

Végső gazdának nevezzük azt a szervezetet, amelyben a szexuális szaporodás megy végbe, és köztigazdának azt, amelyben az aszexuális



Rezisztencia

- kiszáradást és a magas hőmérsékletet rosszul tűrik
- a kiszáradást a cysta is rosszul tűri
- vegyszerekkel szemben rezisztensebbek, mint a baktériumok, különösen a cystás forma

Protozoonokkal szembeni immunválasz

- macrophagoknak, granulocytáknak és a citokineknek van nagy szerepük
- az immunglobulinok neutralizálják az extracelluláris protozoonokat, illetve opszonizáló hatásuk miatt fokozzák azok fagocytózisát
- a már fertőzött sejteket a CD8+ T-sejtek pusztítják el



Protozoonok elleni gyógyszerek

- antimaláriás gyógyszerek: kombinációban → mivel a malária kórokozója a gazdaszervezetben több fejlődési fázison megy keresztül, és mindegyik gyógyszer csak adott fázisra hatékony
 - szöveti schizontákra a primaquin, míg a vérschizontákra a chinin, chloroquin, mefloquin, artemisin és egyes folsavantagonista antibiotikum hatékony
 - megelőzés: chemoprophylaxis
- toxoplasmosis elleni gyógyszerek: folsavantagonisták, valamint a sulfamethoxazol + trimethoprim kombináció
- antibiotikumok közül a clindamycin és a spiramycin rendelkezik toxoplasma elleni hatással
- A protozoonok okozta megbetegedések terápiájában a legfontosabb szerek a következők: metronidazol, mebendazol, praziquantel, amphotericin-B, tetraciklin



A protozoonok taxonómiája

A patológiai szempontból fontos fajok négy osztályba sorolhatók helyváltoztatásuk alapján:

- Amőbák (lobosea)
- Ostorosok (flagelláták)
- Spórások (sporozoa)
- Csillósok (ciliata)

Egy-egy osztály (classis) további nemzetségekre (genus), azok pedig fajokra (species) oszthatók



Amőbák



Entamoeba coli és *Entamoeba histolytica*

- amőbák állábakkal (pseudopodium) mozognak
- aszexuális úton szaporodnak
- két formában fordulnak elő: trophozoita és cysta

Entamoeba coli

- vastagbélben élő apatogén amőba
- jelentősége differenciáldiagnosztikai: mikroszkóposan könnyen összetéveszthető az *E. histolytica*-val



Entamoeba histolytica

Előfordulás:

- világszerte, gyakori Dél- és Nyugat-Afrikában, Délkelet-Ázsiában, Mexikóban és Latin-Amerika nyugati partján

Kórkép:

- amőbás dysenteria, amiben évente 40.000 – 100.000 ember hal meg



Virulencia faktorok

- Csíraszám: 10 – nél kevesebb cysta elég!
- Adhesiós molekulák
- Gal/GalNac lectin
- Amőba ionophorin (amoeboporin)
- Histolyticus enzimek: proteázok, cystein kináz, foszfolipáz, hialuronidáz, kollagenáz



Patogenesis

- fertőzés forrása a fertőzött ember → kontaminált zöldségek és gyümölcsök elfogyasztása, fertőzött víz fogyasztása vagy anális közösülés
- a fertőzésben a cystaürítők játsszák a legnagyobb szerepet
- a gastrointestinális tractusba került cysta a duodenumban válik trophozoitává, majd ezek a coecumban és a colonban telepednek meg



- vegetatív alakok a colonban hámelhalást okoznak: gyulladás, vérzés és másodlagos bakteriális fertőzés alakul ki
- ritkán a trophozoiták a roncsolt ereken keresztül hematogén úton disszeminálódnak
- májban, tüdőben, agyban alakítanak ki tályogokat



A klinikai manifesztáció alapján

- akut amőbás dysenteria:
 - a kórokozó behatol a bélfalba
 - tenesmus a domináns tünet, a nyálkás gennyes székletben olykor véres foszlányok láthatók
- krónikus amőbiázis:
 - enyhe tünetek jellemzik, időnként hasmenés, testsúlyvesztés és gyengeség észlelhető
 - a fertőzöttek 90%-a tünetmentes ürítő
- amőbás tályog:
 - a májtályog a leggyakoribb: fájdalom, fogyás, láz, hepatomegalia
- különleges formák:
 - amőbás granuloma vagy amőboma
 - a bélfal körülírtan megvastagszik, klinikailag colontumor tüneteit mutatja
 - bőramoebiasis: a fekély lehet enterális sipoly következménye, vagy methastatikus elváltozás



Diagnózis:

- széklet, váladék, biopsziás minta → mikroszkópos vizsgálat
- a székletvizsgálatot legalább három alkalommal el kell végezni, mivel a cysták ürítése intermittáló
- a cysta kisebb, mint a többi amőba esetében, és bennük maximum 4 mag látható, míg az E. coli cystáját 8 mag jellemzi



Szerológiai vizsgálatok:

- invazív vagy extraintestinalis amoebiasisban

Terápia

- metronidazol, tinidazol
- extraintestinális kórképekben pedig emetin

Védőoltás – kísérleti szakasz:

- a./ recombináns adhesiós molekula
- b./ élő amoeba: amőboporin és cystein kinase mentes



Flagellaták



Trichomonas vaginalis

- a *trichomoniasis* kórokozója

Morfológia:

- négy szabad ostorral rendelkezik
- körte alakja van
- az ötödik ostort unduláló hártya köti a testhez
- cystát nem képez, csak vegetatív formája van



Patogenesis:

- szexuális úton terjed
- közös fürdővíz, törölköző
- a vagina és a prostata az elsődleges kolonizációs helye



Klinikai kép:

- a nők fertőzöttsége gyakran tünetmentes
- bőséges váladék ürülése a gyulladt hüvelyből („folyás”)
- ehhez a külső nemi szervek gyulladása, égő érzés, viszketés és fájdalmas vizezés társul
- férfiakban tünetmentes, ők a fertőzés rezervoárjai
- a férfiakban jellegzetes kórkép az urethritis (NGU) és prostatitis



Diagnózis:

- hüvely-, urethra- vagy prostataváladék natív vizsgálatával, esetleg tenyésztéssel diagnosztizálhatjuk

Terápia:

- metronidazollal (Klion)
- kezelni kell a szexuális partnert is



Leishmaniák

Általában

- Humánpatológiai szempontból három fajnak van jelentősége:
 - *Leishmania donovani*
 - *Leishmania tropica*
 - *Leishmania braziliensis*
- A betegség terjesztésében a lepkeszúnyogokhoz tartozó *Phlebotomusok* játszanak szerepet

Morfológia

- 2-3 μm nagyságú, kerek vagy ovális képletek (**amastigot**), melyek mindig intracellulárisan, találhatóak meg a szervezetben belül



Emberpathogen leishmaniák

Kórokozó	Rezervoár	Vektor	Kórkép
<i>L. donovani</i>	róka, macska, kutya, majom, rágcsáló	Phebotomus fajok	kala-azar (viszcerális leishmaniasis)
<i>L. tropica</i>	apró rágcsálók, kutya, róka	Phcbotomus papatasi	leishmaniasis cutanea
<i>L. brasiliensis</i>	vadon élő kutyák és rágcsálók	Phebotomus fajok	leishmaniasis cutanomucosa (espundia)



Leishmaniasis cutanea (keleti fekély):

- a kórokozó a *L. tropica*
- a betegség endémiás Közép-Keleten, Afrikában és Indiában
- rezervoár kutya, róka, rágcsálók, a vektor *Phlebotomus papatasi*
- csípése helyén vörös duzzanat jelentkezik, majd kifekélyesedik
- a kórokozó a bőr makrofágjaiban szaporodik
- betegség kontakt úton is terjedhet
- immunkompetens egyéneknél lassan, de spontán gyógyuló
- immunsszuppresszáltakban szóródik a szervezetben – krónikussá válik (főleg a tüdő érintett)
- hónapokkal később reaktiválódik: nekrozis, vasculitis és szövetkárosodás lép fel



Leishmaniasis cutano-mucosa (espundia):

- a nyálkahártyák betegsége, a kórokozó a *L. braziliensis*
- a rezervoárok vadon élő kutyák, rágcsálók és a lajhár, míg a vektorok különböző lepkeszúnyog fajok
- a csípés helyén papula keletkezik, mely rendszerint a szájra és az orra terjed a bőr-nyálkahártya határához
- a granulomák tönkreteszik az orrporcot, ami miatt kiterjedt fekélyek képződnek
- nem halálos → másodlagos bakteriális fertőzés kialakulhat



Kala-azar - *L. donovani* (visceralis leishmaniasis):

- a Ganges és Brahmaputra völgyeiben fordul elő Indiában, Bangladesben – endémiás
- kis számban Európában is regisztráltak már
- főleg az alultáplált gyerekeket fertőzi
- a kórokozó a lépben, májban, csontvelőben szaporodik
- vektora a nőstény lepkeszúnyog, a rezervoár lehet kutya, macska, róka, majom, rágcsáló
- csípés után intermittáló láz, gyengeség, súlyvesztés jelentkezik, majd később manifesztálódnak a specifikus tünetek: splenomegalia, máj- és csontvelő bántalmak
- hyperpigmentáció jellemző: (kala-azar = fekete méreg)
- elhalálozás általában évekkel később valamilyen másodlagos fertőzés következményeként



Post-kala-azar cutano leishmaniasis

- a zsigeri leishmaniasist követő gyógyulás során az Indiai betegek 20%-ban kialakul:
 - általában 1 – 2 évvel az gyógyulás után jelentkezik
 - kiütések az arcon és végtagokon
 - az elváltozások csomókká fejlődnek – hasonlít a lepra tüneteire
 - 6 hónap múlva magától elmúlik



Diagnózis

- a bőr és nyálkahártya leishmaniáknál az elváltozásból nyert kaparék kerül vizsgálatra
- a viscerális forma esetén a lép, sternum és felszínes nyirokcsomók biopsziás anyagának vizsgálatát végezzük
- bőrpróba (Montenegró próba) minden *Leishmania* fertőzés után pozitív eredményt ad

Terápia

- antimonkészítmények + γ INF (antimon glukonát)



Sporozoa



Plasmodiumok

- humán maláriát négy species okoz:
 - *Plasmodium vivax*
 - *Plasmodium ovale*
 - *Plasmodium malariae*
 - *Plasmodium falciparum*
- a vektora és végső gazdája a nőstény *Anopheles* szúnyog
- a köztigazda az ember



Aszexuális szaporodás:

- a sporozoiták a szúnyog nyálával kerülnek az emberbe
- a csípés helyéről hematogén úton gyorsan a hepatocytákba kerülnek, ahol az exoerythrocytaer életszakasz zajlik
- a hepatocytákban képződő alakok a merozoiták, melyek kiszabadulva a hepatocytákból a vörösvértesteket fertőzik meg
- a *P. vivax* és a *P. ovale* a hepatocytákban ún. hypnozoitákat képez - képesek a hepatocytákat reinfectálni - klinikai visszaesés



- a megfertőzött vörösvértestekben zajlik az erythrocytaer szakasz
- először gyűrű alakok, majd trophozoiták képződnek
- a trophozoiták tovább fejlődnek amoeba alakká
- belőlük kialakul a merozoitákkal teli schizonta
- amiből a merozoiták kiszabadulva újabb vörösvértesteket fertőznek meg
- ez a szakasz a speciesre jellemző szabályos időközönként ismétlődik
- a merozoiták kiszabadulásakor jelentkeznek a jellegzetes tünetek: hidegrázás, láz, izzadás



Szexuális szaporodás:

- az emberi szervezet vörösvérteteiben hím (micro-) és nőstény (macro-) gametocyta is fejlődik
- melyek a vérszíváskor a szúnyog gyomrába jutnak
- kialakul a macrogameta és nyolc spermiumszerű microgameta
- a kialakuló diploid zygótából mozgó ookineta lesz
- a gyomorfalba jut, itt oocystává alakul, és benne haploid sporozoiták képződnek
- majd a nyálmirigybe jutnak



Patogenezis:

- a vörösvérsejtek nagymértékben károsodnak
- a fertőzött erythrocyták aggregálódnak - így microthrombusok és következményes ischaemia, necrosis alakulnak ki, különösen az agyban
- a megjelenő vesekárosodás, hemoglobinuria és indirekt hyperbilirubinaemia majd icterus a fokozott haemolysis következménye
- jellemző, hogy a lázas szakaszok:
 - 72 óránként - *P. malariae* – negyednapos láz
 - 48 óránként - *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* - harmadnapos láz



- a *P. falciparum*: rosszindulatú maláriáért felelős
- kialakulhat: cerebralis malária, aneamia, tüdőödéma, shock

- maláriával kapcsolatosan felmerül a *heterozigóta szelekciós előny*: a sarlósejtes anaemiás betegek vörösvértestjeiben az ATPáz aktivitás alacsony - így nem termelődik elég energia a kórokozó fennmaradásához



- a fertőzés módja: szúnyogcsípés, vértranszfúzióval, transzplacentárisan, iv. kábítószer élvezet
- a malária elsősorban Ázsia, Afrika, Közép- és Dél-Amerika trópusi területein fordul elő
- a világon 200 millió beteget tartanak számon, közülük évente 2 millió hal meg



Klinikai kép

- szúnyogcsípést követően 2 héttel:
 - láz, hidegrázás, verejtékezés, fejfájás, izom- és ízületi fájdalmak jelentkeznek
 - a testhőmérséklet elérheti a 40°C-ot
 - a lázrohamokat általában hányinger, hányás és hasi fájdalom kíséri
- splenomegalia alakul ki, valamint hepatomegalia
- anaemia, haemolysis és hypoxia jelentkezik
- kezeletlen esetben agy- és vesebántalmak alakulnak ki a *P. falciparum* okozta malignus maláriában
- a többi kórokozó által okozott malária spontán gyógyul
- *P. vivax* és a *P. ovale* fertőzésekre jellemző, hogy évekkel a klinikai manifesztáció után is jelentkezhetnek relapszusok



Immunitás

- az endémiás területeken lassan alakul ki
- ha túlélük, a gyerekek öt éves korukra rezisztenssé válnak
- az immunitás nem végeleges, eltűnéséhez elég 1 évre elhagyni az endémiás területet

Diagnosztika:

- Giemssával festett vastagcsepp (protozoon keresése) és vérkenet (species meghatározása) mikroszkópos vizsgálatával igazolhatjuk a fertőzést



Terápia:

- chloroquin ha a plasmodim nem rezisztens
- a gyógyszer megöli ugyan a vörösvértesteket fertőző merozoitákat
- érintetlenül hagyja a hypnozoitákat
- hypnozoiták primaquinnel pusztíthatók el
- a *P.falcipatum* fajok között vannak chloroquin-rezisztensek
 - chinin kombinációban: tetracyclin, clindamycin
- profilaxis céljából mefloquin és chloroquin használandó
 - a kezelést 2 héttel az endémiás területre való utazás előtt meg kell kezdeni,
 - visszautazást követő 6 héttel hagyható abba



Toxoplasma gondii

Morfológia:

- obligát intracelluláris parazita
- a sejtek (tachyzoiták) 4-7 μm hosszúak, félhold alakúak, melyek a vándorló macrophagokban, exsudatumokban és a vérben egyaránt megtalálhatók
- a cysta alak ennél jóval nagyobb: 5-100 μm , aggregálódott toxoplasma bradyzoitákból és a parazita által termelt membránból áll
- a harmadik megjelenési forma az oocysta, ami 9-13 μm és érett alakja két sporocystát tartalmaz, bennük 4-4 sporozoitával



Életciklus

- a végső gazda (szexuális szaporodás) a macskafélék
- a köztigazda (aszexuális szaporodás) az ember, egyéb emlősállatok, valamint a madarak
- a fertőződés a cystákkal történik
- a vékonybélben felrepednek
- a bélfal macrophagjaiba kerülnek és gyorsan szaporodó trophozoitákká (tachyzoita) alakulnak
- elpusztítják a sejtet és újabb sejteket fertőznek meg



- az agyba, izmokba és más szövetekbe jutva kifejlődik a cysta
- a cystában a paraziták lassan szaporodnak - bradyzoiták
- a macska elfogyasztja a cystát
- a macska vékonybelében kiszabadulnak a bradyzoiták
- kialakulnak a szexuális gametocyták, fúziójukkal pedig az oocysta



- az oocysta a macska székletével a külvilágra kerül
- 3-4 nap alatt érett oocystává válik.

Patogenezis

- a betegség a toxoplasmosis
- a humán fertőződés nem megfelelően hőkezelt hús (birka vagy disznó) fogyasztása során
- macskafaecesszel szennyezett porral történik
- ez utóbbi szempontból a köztéri homokozók kifejezett veszélyforrást jelentenek



- a macska közvetlenül is lehet a fertőzés forrása:
 - tisztálkodás közben a macska kinyalogatja az anus tájékáról a toxoplasmát, majd azt egy pár perc múlva a szőrére nyalja
- a betegség transzplacentárisan átadható a magzatnak
- a protozoon a vékonybél epithelumán keresztül eljuthat más szervekbe:
 - agy, tüdő, máj és szem



Klinikai kép

- Congenitális fertőzés:
 - vetéléshez, halvaszületéshez vagy újszülöttkori encephalitishez vezethet
 - a fertőzött, élve született csecsemőknél jelentkezhet micro-hydrocephalia, necrotizáló chorioretinitis, vakság, hepatosplenomegalia, láz, icterus és intracraniális meszesedés
- tünetmentes újszülötteknél:
 - évekkel később alakulhat chorioretinitis vagy szellemi visszamaradottság
- egészséges immunrendszerű felnőttekben: mononucleosis alakul ki
- immunledált állapotban: diffúz encephalopathia vagy meningoencephalitis jelentkezik



Diagnózis, terápia:

- szerológiai diagnosztika
- specifikus IgM kimutatása
- később specifikus IgG
- egészséges egyéneknél általában spontán gyógyul
- immundeficiencia esetén: sulfonamid és pyrimethamin kombinációja vagy spiramycin

