

NASTAVNI TEKST

TORCH

**Napisao: prof. dr. sc. Vladimir Presečki, katedra za bakteriologiju, virologiju i parasitologiju
Ilustracije: Domagoj i Mihovil Mladinov**

u donošenju odluke o daljnjem tijeku trudnoće. Serološkim metodama utvrđeni humoralni status (TORCH) žene/trudnice otkriva osjetljivost/otpornost na infekciju te poduzimanje odgovarajućih mjera zaštite; cijepljenje osjetljivih žena, a trudnice poučiti kako spriječiti nastanak infekcije. No, sve to ima malu vrijednost ako ne postoji bliska suradnja između kliničara i mikrobiološkog laboratorija; kliničar ima podatke o bolesniku i bolesti, a laboratorij osjetljive, specifične i brze metode. Bez suradnje nema dobre dijagnostike.

Toxoplasma gondii

T. gondii (intracelularni parazit) je sveprisutan u prirodi, a okužiti može osim čovjeka i sve toplokrvne životinje. U ljudi stečena toksoplazmoza je najčešće vrlo blaga ili latentna. No, infekcija ploda ili imunokompromitiranih bolesnika može imati kobne posljedice.

T. gondii ima tri životna oblika: oocista, vrlo otporan oblik; tahizoit, proliferativni oblik; tkivna cista, sadrži bradizote i ne umnožava se.

Životni ciklus *T. gondii* dijeli se u dva dijela: spolni ciklus je ograničen na epitel mačjeg crijeva (mačka je glavni i konačni nosilac parazita) te nespolni ciklus koji se javlja u van-intestinalnim tkivima drugih domaćina.

Neimunizirane mačke obično se zaraze ingestijom mesa koje sadrži tkivne ciste. U crijevu, spolnim ciklusom tvore se oociste. Oociste se tijekom 1. do 3. tjedna od početka infekcije izlučuju stolicom u okoliš. Mačka može tijekom jednog dana izlučivati više od 1×10^6 oocista. Nakon sporulacije, tijekom 1-5 dana, oociste postaju infektivne i postoje u okolišu dugo vremena (godinama), ovisno o klimatskim uvjetima.

Ljudi i drugi sisavci (stoka, glodavci, ptice) inficiraju se

ingestijom tkivnih cista ili sporuliranih oocista prisutnih na zemlji. Paraziti prodiru u stanice intestinalnog epitela, brzo umnožavaju (tahizoiti) i šire u druge organe i tkiva gdje se nanovo umnožavaju. Imunosnim odgovorom jedan dio njih bude uništen, a drugi se brani tvorbom ciste u napadnutoj stanici. Tkivne su ciste najviše prisutne u mozgu, skeletnim i srčanim mišićima gdje perzistiraju tijekom života domaćina. One potiču slabi ili nikakav upalni odgovor tako dugo dok im cistični zid nije oštećen. Ako prelazni nosilac, glodavac ili ptica, postane žrtva mačke, tada se životni ciklus *T. gondii* ponavlja.

Infekcije u ljudi su slučajne i predstavljaju kraj životnog ciklusa *T. gondii*. Čovjek se može zaraziti ingestijom namirnica (voće, povrće) i vode onečišćenih oocistama iz stolice mačke, i/ili tkivnim cistama prisutnih u termički nedovoljno obrađenom mesu i mlijeku zaraženih životinja (ovčatina, svinjetina). Toksoplazma je proširena po cijelom svijetu. Prevalencija protutijela (ukazuje na prošlu infekciju) vrlo je različita u pojedinim geografskim područjima. Učestalost parazitonoša u nas kreće se od 25 do 78,7%, u prosjeku 50%. Radi raznolikosti prevalencije protutijela, također je različita i mogućnost pojave kongenitalne toksoplazmoze.

Kongenitalna toksoplazmoza

Kongenitalna toksoplazmoza nastaje intrauterino (transplacentarno), hematogenim širenjem parazita u vrijeme primarne infekcije majke. Samo je nekoliko primjera kongenitalne toksoplazmoze zabilježeno u trudnica koje su oboljele od toksoplazmoze prije trudnoće. No, ti primjeri otkriveni su samo u imunokompromitiranih žena.

Klinički oblik kongenitalne infekcije u prvom redu ovisi o vremenu intrauterine infekcije, odnosno o stadiju trudnoće.

Posljedice infekcije koja nastaje u prvoj trećini trudnoće vrlo su teške: pobačaj, oštećenje mozga i oka, hepatosplenomegalija, žutica, anemija. Ako do infekcije dođe u kasnijem stadiju trudnoće, dijete može imati encefalitis, intersticijsku pneumoniju, hepatitis, miokarditis, makulopapulozni osip, odnosno akutnu generaliziranu bolest. No, većina inficiranih fetusa su rođena sa subkliničkim oblikom: samo 10% inficiranih novorođenčadi očituje se simptomima bolesti pri rođenju. U mnoge djece s asimptomatskom infekcijom javlja se korioretinitis u adolescentnoj dobi (i kasnije). To se može spriječiti ispravnom dijagnostikom i pravovremenim liječenjem.

Dijagnostika kongenitalne toksoplazmoze

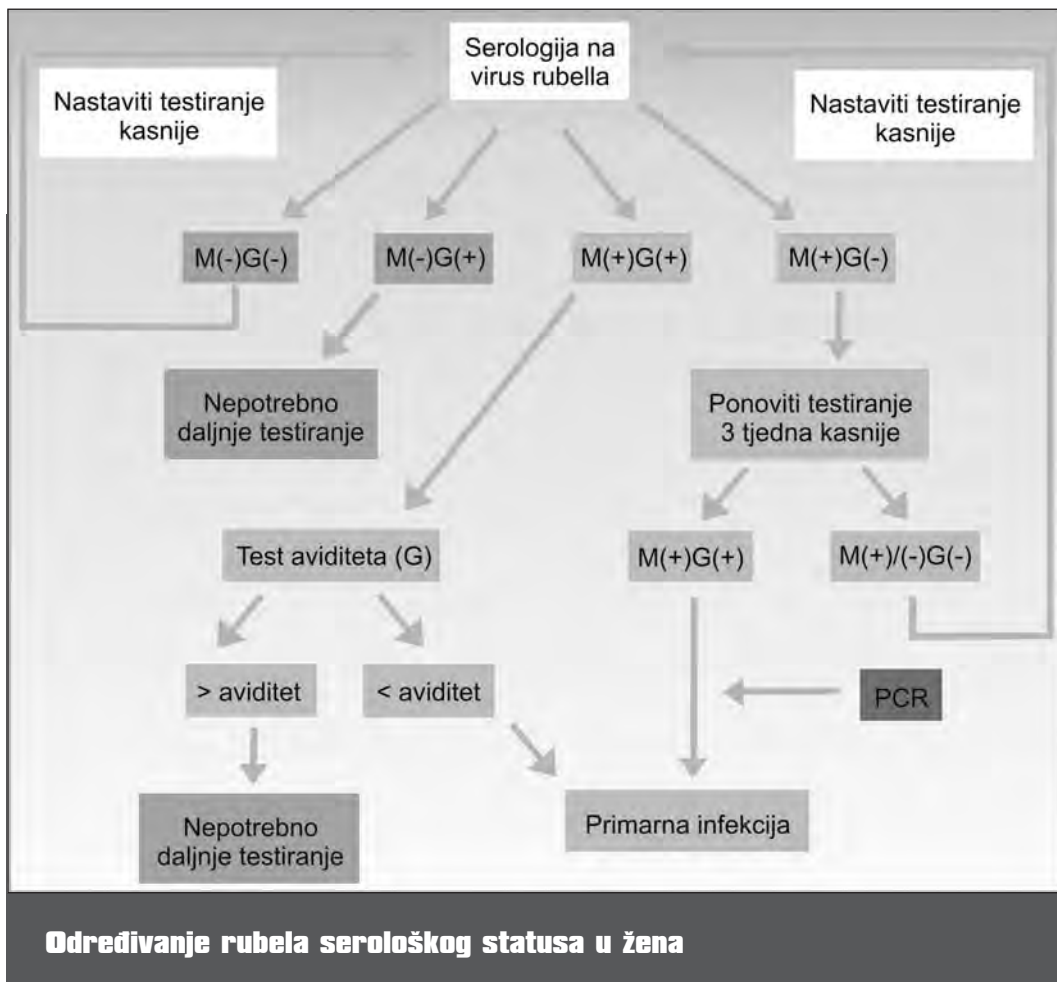
Sigurna dijagnoza može se postaviti na osnovi nalaza uzročnika u krvi, koštanoj srži, punktatu limfnog čvora, slezene, likvoru, i/ili detekcijom specifičnih protutijela u trudnice i novorođenčetu. Od 20. tjedna trudnoće fetalni uzorak krvi i amniocenteza rabe se za dokazivanje parazita ili specifičnih protutijela.

Dokazivanje *T. gondii*

- Izolacija *T. gondii* radi se intraperitonealnom inokulacijom uzoraka u laboratorijski uzgojenim miševima, kod kojih će se za nekoliko dana razviti peritonitis s ascitom.
- Lančana reakcija polimeraze (PCR) rabi se za dokazivanje genoma *T. gondii* u uzorku amnijske tekućine

Serologija

- Prisutnost specifičnih IgM protutijela u uzorku seruma novorođenčeta ukazuje na kongenitalnu infekciju. No, pozitivni IgM test u uzorku krvi pupkovine treba ponovno kasnije testirati kako bi se isključila mogućnost utjecaja krvi iz oštećene placentе.
- U redovnoj se dijagnostici rabi više seroloških reakcija:



imuno-adsorptivni enzimski test (ELISA), indirektni test fluorescentnih protutijela (IFTA) i imunoblot.

Liječenje

U slučaju kongenitalne toksoplazmoze daje se *per os* pirimetamin (Pyrimethamine,

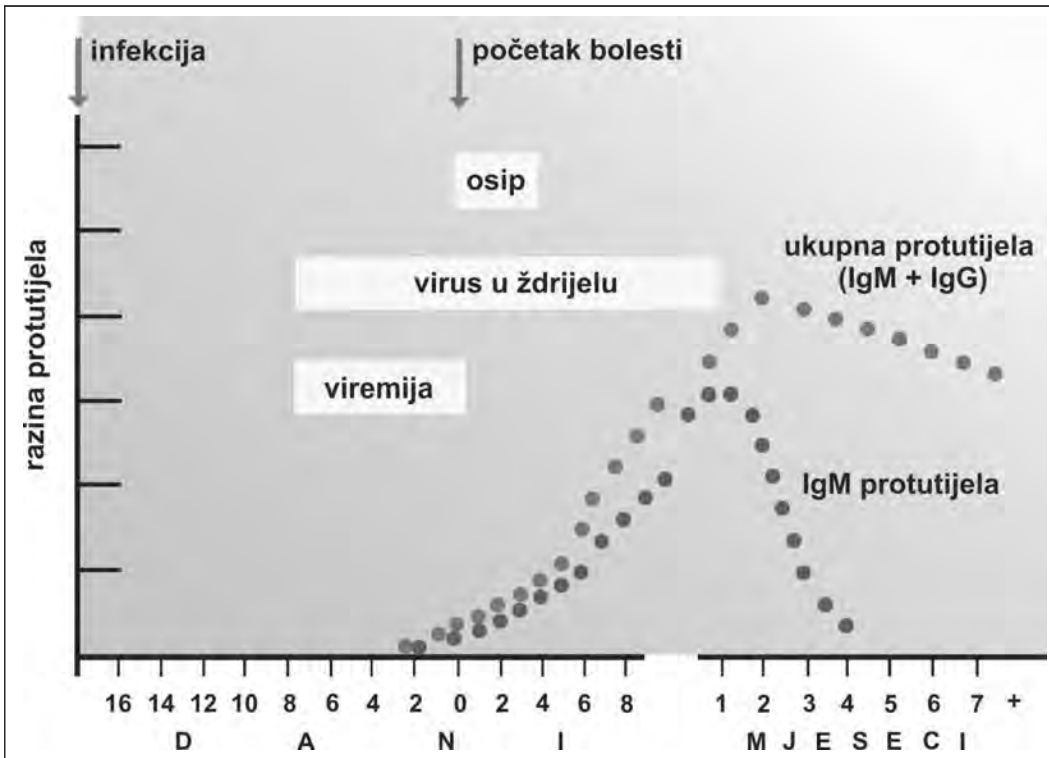
Daraprim) u dozi od 1 mg na 1 kg tjelesne težine, u dva obroka na dan tijekom prva četiri dana, a nakon toga se doza smanjuje na polovicu i liječenje nastavlja mjesec dana. Istodobno se daje sulfadiazin (Sulphadiazine) u dozi od 25 do 50 mg/kg, raspoređenoj u dva obroka na dan tijekom mjesec dana. Radi zaštite koštane srži od toksičnog djelovanja pirimetamina može se pripisati i folna kiselina u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine dnevno za vrijeme liječenja.

Sprječavanje i suzbijanje

Mogućnosti sprječavanja i suzbijanja toksoplazmoze su ograničene. U pravilu, iz kuće trudnice i dječjih igrališta treba ukloniti mačke, a hrana životinjskog porijekla ne bi se smjela jesti sirova nego termički obrađena.

Virus rubela

Početkom 19. stoljeća, u Njemačkoj, prvi puta je opisana rubela (lat. *rubellus*: crvenkast) kao zasebna bolest i koja se razlikuje od ospica i drugih egzantematskih bolesti.



Karakteristike stečene rubele

Njemački liječnici nazvali su tu bolest *njemačke ospice* (engl. *German measles*). Tekar 1941. god., australski oftalmolog (Norman McAlister Gregg), otkrio je uzročnu povezanost između infekcije rubele majke i kongenitalne katarakte. Spomenimo na ovom mjestu često krivu uporabu naziva rubeola umjesto rubela; rubeola (lat. *rubeus*: crven) je drugi naziv za ospice.

Virus rubela je jedini antigeni tip virusa u rodu Rubivirus (obitelj *Togaviridae*). Čovjek je jedini prirodni domaćin virusa. Virus rubele uzrokuje bolest koja se javlja u dva oblika kao: A) stečena rubela i

B) prirođena rubela.

a) Stečena rubela

U stečenoj rubeli virus se širi dišnim sekretima, pa tako najprije dopijeva na sluznicu gornjih dišnih putova. Virus napada stanice dišnog epitela u kojima se umnožava. U nazofarinksu virus je prisutan približno od jednog tjedna prije pa do tri tjedna poslije pojave kliničkih znakova bolesti. Iz stanica dišnog epitela virus se širi putem krvi (primarna viremija) u vratne i druge limfne čvorove. Umnožava se u retikuloendotelnom sustavu (RES). Tada slijedi sekundarna viremija, približno 6-20 dana poslije infekcije. Tijekom sekundarne viremije virus je prisutan u različitim dijelovima tijela, primjerice limfnim čvorovima, mokraći, likvoru, konjunktivalnoj vrećici, majčinom mlijeku, sinovijalnoj tekućini i plućima. Vrhunac viremije je neposredno prije pojave osipa, a potom, postepeno nestaje. Pojavom protutijela u krvi (približno u vrijeme pojave osipa) smanjuju

se razine virusa u krvi, a stanični imunosni odgovor i nastali imunokompleksi (virus+protutijelo) uzrokuju pojavu osipa i artritisa. Razine protutijela rastu i dostižu vrhunac 2 do 3 tjedna nakon pojave bolesti.

b) Prirođena (kongenitalna) rubela

Prirođena rubela nastaje transplacentarno, tijekom viremije u oboljele trudnice. Nakon infekcije placente, virus se širi u plod. Infekcija ploda je kronična zbog nezrelosti obrane (imunosni odgovor, interferon) u odstranjivanju virusa. Objasniti patogenezu

prirođenih oštećenja u fetalnom je tkivu teško. Možda zbog vaskulitisa placente ili ploda nastaju smetnje u oksigenaciji tkiva što ima zaposljedicu pojave nekroze tkiva bez znakova upale. Druga istraživanja ukazuju na znatno smanjenu i poremećenu aktivnost mitoze u inficiranim stanicama, osobito ako je infekcija virusom nastala u ranoj fetalnoj periodu. To može biti posljedica oštećenja kromosoma ili tvorbe proteina koji djeluju inhibitorno na mitozu. Bez obzira na mehanizam, svako oštećenje fetusa u prvom tromjesečju, tijekom izražene faze organogeneze, slijede teški kongenitalni poremećaji. Klasično trojstvo očitovanja kongenitalne rubele čine:

1. senzorneuralni gubitak sluha je najčešće očitovanje kongenitalne rubele. Javlja se u približno 58% bolesnika. Približno 40% bolesnika s kongenitalnom rubelom može imati samo gluhoću bez drugih poremećaja. To je najčešće prisutno u jedne trećine onih bolesnika koji su bili inficirani između 13 i 16 tjedana trudnoće.
2. poremećaji oka (katarakta, infantilni glaukom, pigmentarna retinopatija) prisutni su u približno 43% djece s kongenitalnom rubelom. Oba oka su inficirana u 80% bolesnika, a najčešće su prisutni katarakta i retinopatija.
3. kongenitalne bolesti srca prisutne su u 50% djece inficiranih u prva 2 mjeseca trudnoće. Srčani defekti i gluhoća javljaju se u sve djece inficirane tijekom prvih 10 tjedana trudnoće.

Dijagnostika**a) stečena rubela**

- klinička dijagnostika rubele može biti otežana jer mnoge bolesti s egzantemom nalik su rubeli. Osim toga, više od 50% rubela može se očitovati subklinički, pa je stoga laboratorijska dijagnostika iznimno važna za potvrdu akutne infekcije rubele.
- laboratorijska dijagnostika rubele može se raditi serološkim postupcima i/ili izolacijom virusa u staničnoj kulturi.

1. Serološki postupak

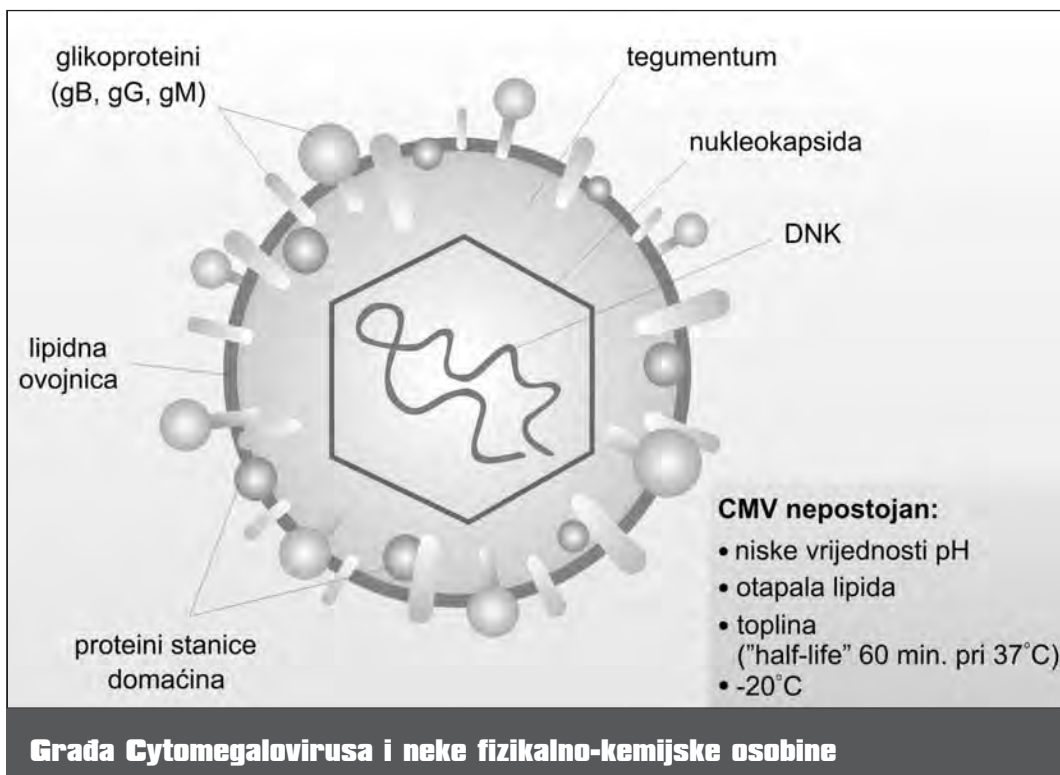
Testiranjem uzoraka seruma bolesnika nastoji se otkriti prisutnost specifičnih IgM protutijela ili značajan porast titra specifičnih IgG protutijela (najmanje četverostruki ili viši porast) između akutnog i konvalescentnog seruma uzetih u razmaku od 2 do 3 tjedna. Za serološka testiranja rabi se više postupaka: imunoenzomski test (ELISA), imunofluorescentni test (IFT), lateks aglutinacija (LA), inhibicija hemaglutinacije (IH), reakcija vezanja komplementa (RVK) i test pasivna hemaglutinacije. Danas se rabi najviše ELISA zbog jednostavnog izvođenja, kratkog trajanja i velike osjetljivosti.

2. Dokazivanje virusa

Za izolaciju virusa rubele iz kliničkih uzoraka materijala bolesnika najčešće se rabi postupak interferencije s enterovirusom u staničnoj kulturi afričkog majmunskog bubrega (AGMK).

b) prirođena (kongenitalna) rubela

- kongenitalna rubela u novorođenčadi i djece dijagnosticira se izolacijom virusa ili serološkim postupcima. Suprotno stečenoj rubeli, izolaciji virusa daje se prednost u dijagnostici kongenitalne rubele radi, kadkada, otežane interpretacije seroloških rezultata. S jedne strane imamo pojavu transplacentarnog prolaza majčinih IgG protutijela, a s druge, specifična IgM protutijela ne moraju imati uvijek mjerljive razine u trenutku testiranja seruma. Kongenitalna rubela može se dijagnosticirati testiranjem biopsijskih uzoraka pla-



cente, detekcijom antigena rubele obilježenim monoklonskim protutijelima i lančanom reakcije polimeraze (PCR).

- uzorci za izolaciju virusa u kongenitalnoj rubeli su bris nazofarinksa, mokraća, likvor i krv.

Liječenje

Liječenje je simptomatsko. Specifičnog lijeka protiv virusa rubele nema.

Sprječavanje

Primjenjuje se živa atenuirana vakcina. I to kao monovakcina kod djece do 12 godina, u kombinaciji s vakcinom protiv morbila i parotitisa kod djece starije od 15 mj. i kao monovakcina kod djevojčica prije puberteta i seronegativnih žena neposredno nakon porođaja. Poželjno je prije trudnoće odrediti serološki status (sl. 12-13) radi poduzimanja pravovremenih mjera zaštite protiv rubele kao i drugih mogućih uzročnika infekcija u trudnoći (TORCH).

Cytomegalovirus

Cytomegalovirus (CMV) je jedan od 8, do danas otkrivenih, ljudskih herpesvirusa; označen je kao ljudski herpesvirus 5 (HHV-5; engl.: human herpesvirus 5). Svrstan je u podobitelj *Betaherpesvirinae* na temelju njegove molekularne sličnosti s drugim herpesvirusima i sklonosti infekciji mononuklearnih stanica i limfocita. Kao najveći virus obitelji *Herpesviridae*, građen je od dvolančane DNK. Virusnu kapsidu (proteinska ljuska koja čuva genom) obavija lipidna ovojnica iz koje strše kratki glikoproteinski izdanci.

Nastavak slijedi u drugom broju...