

Sto let od objevu Chagasovy nemoci

(A Century After Chagas Disease Discovery, Hurdles to Tackling the Infection Remain)

Voelker Rebecca

JAMA, Vol. 302, September 9, 2009, No. 10, s. 1045-7

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Na počátku 20. století se v brazilském státě Minas Gerais vyskytovala malárie u velkého počtu obyvatel. Onemocněly také stovky dělníků na stavbě důležité železniční tratě, která směřovala od ústí Amazonky na jih, až k Rio de Janeiro. Vláda potřebovala zvládnout tuto katastrofou hrozící epidemii malárie a proto hledala někoho, kdo dokáže snížit počty nemocných a pomůže tím obnovit práce na stavbě.

Odpovědní úředníci proto požádali o radu Oswalda Cruze, MD, proslulého brazilského odborníka na infekční nemoci a ředitele ústavu, nesoucího nyní jeho jméno. Ústav je centrem výroby vakcín a sér v Rio de Janeiro. Dr Cruz poslal na pomoc mladého výzkumníka a pracovníka Ústavu, který se jmenoval Carlos Chagas, MD. Ve svém věku 28 let měl už za sebou dvě úspěšné kampaně boje s malárií, která právě prevalovala v Minas Gerais. Ale jeho opatření proti malárii nejsou důvodem, pro který je Chagasovo jméno uváděno ve starších knihách o infekčních nemocech, nebo v učebnicích epidemiologie a tropické medicíny.

Před sto lety, na jaře roku 1909, referoval Chagas o jednom z nejvýznamnějších objevů v tropické medicíně a ochraně veřejného zdraví ve 20. století. V Minas Gerais se setkal s krev sajícími, bodavými plošticemi (zákeřnice *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*), známými také jako „líbající ploštice (kissing bugs)“. V noci vylézají z úkrytu a sají krev na obličej, v blízkosti rtů a víček. Chagas se snažil o lepší poznání biologie těchto ploštic a o důkaz, že mohou přenášet nemoci. Tušil, že ploštice se nějak podílejí na zvláštních kardiálních nálezech, které nacházel u mnoha pracujících na stavbě železnice bez ohledu na to, zda měli, či neměli malárii.

Nález nového patogena

Chagas zkoumal ploštice a zjistil, že jsou nosiči nového druhu trypanosom. Pokusně prokázal, že jeho přenos na opice a jiná malá zvířata může vyvolat smrtelnou infekci. Nazval tohoto prvoka podle svého učitele a přednosta Cruze *Trypanosoma cruzi*. V malém městečku Lassance v Minas Gerais, kde ve své ordinaci, zřízené v uzavřeném skříňovém nákladním autě, vyšetřoval pacienty s malárií, našel nemocnou kočku, která byla infikovaná *T. cruzi*. Kočka žila v rodině spolu s mladým děvčetem, které mělo čtyřicetistupňovou horečku, zvětšenou slezinu, játra a mízní uzliny a navíc oteklou tvář. V krvi děvčete našel *T. cruzi*.

Dal si dohromady velmi podivný nález „malárie“ přenášené plošticemi se základními znalostmi epidemiologie a to jej dovedlo k mimořádnému objevu. Během dvou let prokázal souvislost mezi plošticemi a novým prvokem, který působí jak akutní, tak chronickou infekci. Jeden z Chagasových učitelů, Miguel Couto, MD, který se stal prezidentem Brazilské lékařské akademie, pojmenoval novou nemoc podle svého bývalého posluchače.

Howard Markel, MD, PhD, významný profesor dějin medicíny na Michiganské univerzitě v Ann Arbor, řekl : „Chagas je jediný výzkumník, který zcela sám popsal nové infekční onemocnění, jeho původce, přenašeče, klinické projevy i epidemiologii. To je skutečně pozoruhodné“. Dodnes, přes mnohem dokonalejší a rafinovanější možnosti výzkumu a přes mnohem lepší úroveň vědeckého poznání, žádnému samostatnému badateli se ani během sta let nepodařilo zopakovat podobný úspěch.

Situace po 100 letech

Jen zřídka bývají transmisivní nákazy důvodem pro uspořádání oslav. Stoleté výročí Chagasova objevu, připadající na rok 2009, si však zaslouhuje pozornost jak Brazílie, tak celého světa. V červenci 2009 uspořádala Nadace Oswalda Cruze v Rio de Janeiro symposium, kterého se zúčastnily stovky vědců, zabývajících se transmisivními infekcemi. Pracovníci neziskové mezinárodní organizace DNDI (= Drugs for Neglected Diseases Initiative /Hnutí pro získání léků proti opomíjeným nemocem/), spolu s organizací Médecins Sans Frontières (Lékaři bez hranic), vyhlásili novou kampaň. Jejím cílem je vývoj bezpečnějších a mnohem účinnějších léků, zlepšení diagnostiky a terapie pacientů s Chagasovou nemocí.

Podle CDC a WHO je na světě 8 – 10 milionů lidí infikovaných *T. cruzi*, z nich každý rok asi 11 000 zemře. Většina infikovaných je v Mexiku, v Centrální a Jižní Americe. Přes velké ztráty na životech i v hospodářství bylo během posledních 100 roků dosaženo v prevenci, diagnostice a léčení Chagasovy nemoci (CHn) jen malého pokroku. Příčiny jsou složité, týkají se potíží jak výzkumných, tak socioekonomických, politických i finančních stránek problému.

Trvající potíže

Prvok *Trypanosoma cruzi* infikuje hlavně osoby žijící v chudých venkovských oblastech, kde primitivní domky umožňují zamoření ubytovacích prostor plošticemi. Vládní programy boje s přenašeči nákaz, byly zaměřeny na poskytování insekticidů a na zlepšení ubytování obyvatelstva. Od roku 1990 došlo podle WHO k omezení počtu nemocných a zemřelých i ke snížení prevalence CHn. Avšak pokroky v diagnostice a terapii této infekce jsou malé.

Rozpoznání CHn může být tak obtížné jako hledání jehly v kupě sena. V akutní fázi nemoci lze snadno prokázat prvoka mikroskopickým vyšetřením krve. Akutní fáze však trvá jen několik týdnů a její průběh je často bezpříznakový, nebo ji provází jen lehké, necharakteristické potíže. Odhaduje se, že v akutní fázi je zjištěna CHn u méně než 1 % infikovaných osob.

V průběhu chronické fáze CHn byl průkaz prvoka velmi obtížný kultivačním pokusem či xenodiagnostikou (*poznámka překladatele: je to nepřímá metoda průkazu lidského patogena v krev sajícím členovci, založená na tom, že po nasátí krve nemocného člověka se původce nemoci pomnoží v členovci natolik, že jej lze snadněji prokázat*). V současnosti je nejlepší diagnostickou metodou polymerázová řetězová reakce (PCR). Její pozitivita v chronické fázi infekce však může být jen u 30 – 40 % infikovaných.

Diagnostické problémy vyvolávají po řadu let u mnoha odborníků pochyby o správnosti některých Chagasových tvrzení. Připisují akutní příznaky jiným infekcím, včetně malárie. Kardiomyopatii, abnormality CNS a jiné syndromy chronického stádia CHn buď nepovažují za součást CHn, nebo je pokládají za projevy autoimunního onemocnění. Chagas své nálezy obhajoval až do své smrti na srdeční selhání v roce 1934.

Dnes už téměř nikdo nepochybuje o správnosti jeho zjištění. Trvají však problémy v diagnostice a terapii. Stále chybí optimální metoda, která by umožňovala rozeznat kdo je a kdo není infikovaný.

Roku 2007 schválil Americký úřad pro kontrolu léčiv (US Food and Drug Administration) používání enzymatické imunoanalýzy při vyšetřování krve dárců na přítomnost *T. cruzi*. Spolu s radioimunoprecipitačním testem se užívá k potvrzení suspektních výsledků. Tyto skríníngové testy však nepatří ke schváleným diagnostickým testům.

Odhaduje se, že u 20-30 % nakažených osob dojde k manifestnímu onemocnění. Příznaky chronické infekce se však mohou projevit i po několika desítkách let. Lékaři nemají možnost předem zjistit u koho se pozdní projevy nemoci ukážou. U těchto nemocných jsou navíc velmi

omezené možnosti léčby. Kardiologové mohou volit nifurtimox nebo benzonidazol. Oba léky vyvolávají závažné nežádoucí reakce zažívacího a nervového systému.

Současnost a budoucnost Chagasovy nemoci

Diagnosa a terapie nákazy způsobené *T. cruzi* začíná být v USA následkem přistěhovalectví chronicky infikovaných osob z endemických oblastí výskytu CHn stále častějším jevem. Podle posledních doporučení nemá být tato infekce opomíjena v rámci diferenciatně diagnostických úvah.

Nedávný přehled zdravotního stavu imigrantů z Latinské Ameriky do US ukázal, že dnes žije v USA asi 300 000 osob infikovaných *T. cruzi* a asi 30 000 – 40 000 nemocných CHn. Ročně se v USA narodí asi 180 dětí s vrozenou CHn. Na jedné kalifornské klinice, specializované na léčbu pacientů s postižením činnosti srdce následkem infekce *T. cruzi*, užívají mimo standardní terapie selhávající srdeční činnosti také implantaci defibrilátoru a aplikaci amiodaronu. Ten snižuje parazitémii a synergicky působí s antifugálním preparátem posaconazolem. Dále podávají také nifurtimox. Je známo, že terapie zpomaluje progresi infekce. Zkouší se terapie dětí infikovaných matek a profylaxe u těhotných s rizikem přenosu prvoka na novorozence.

Díky hlubším poznatkům o této infekci a jejím původci, díky dnes dostupným metodám jejího studia a díky plánovanému vývoji nových léků se zdá, že boj s CHn má vyhlídky na úspěch.

Poznámky překladatele :

Bystré čtenáře nejspíše napadlo, proč jsem právě toto, pro nás dost odtažitě téma, zařadil do Studijních materiálů. Nuže, přiznávám, že šlo hlavně o tři více méně osobní důvody. Prvním je dosti naivní počínání některých pěstitelů kaktusů (mezi něž jsem donedávna také patřil), ale i orchidejí a jiných tropických rostlin, kteří se vydávají na „objevitelské cesty“ do oblastí s endemickým výskytem CHn a dalších infekcí. Snažím se je upozorňovat na zdravotní rizika spojená s těmito výpravami a na potřebná preventivní opatření (kterých však zřídka dbají). Druhým důvodem je poezie samotného názvu „líbající ploštice zákeřnice“ do jisté míry připomínající také Jidášův polibek. A tím třetím, zřejmě nejdůležitějším důvodem, je oslava stého výročí Chagasova objevu ve stejném roce, ve kterém slavíme sté výročí narození našeho velikána medicíny, světově proslulého epidemiologa, prof. MUDr. Karla Rašky. Jsem přesvědčen, že Raškova práce si zaslouží přinejmenším stejné uznání a ocenění nejen u nás, ale na celém světě.

Závěrem se sluší připomenout některá fakta, která přeložený oslavný článek neobsahuje, ale z hlediska epidemiologa jsou potřebná.

K přenosu *T. cruzi* dochází jak po sání krve plošticí, tak při transfuzi krve nebo transplantaci orgánů od infikovaných dárců, ale také transplacentárně z matky na plod. Výkaly ploštic, které obsahují původce nákazy, se při sání krve dostávají na kůži oběti a hlavně škrábáním svědicích míst jsou do ní vetřeny. Inkubační doba se odhaduje na 7-14 dnů.

Zdrojem nákazy Chagasovou nemocí jsou v přírodním ohnisku nákazy rezervoárová zvířata (domácí jako kočka, pes, nebo divoce žijící, např. opice, vačice, lenochodi). Ohrožení jsou lidé při styku či manipulaci s těmito zvířaty, nebo kteří přenocují v plošticemi zamořených domcích. K takovým patří hlavně roubené stavby se střechou z palmových listů a v nichž žije i několik zvířat.

Prevence CHn spočívá ve vyhýbání se možné expozici krev sajícím členovcům a hmyzu, používání repelentních a dezinfekčních přípravků. Aktivní ani pasivní imunizace není známa. Při vyšetřování nemocných má zásadní význam důkladná epidemiologická anamnéza, zaměřená na pobyt v endemických oblastech.