

Toksoplazmoza wrodzona – rozpoznawanie i leczenie

Congenital toxoplasmosis – diagnosis and treatment

Anna Niezgoda, Anna Dobrzańska

Streszczenie

Pierwotniak *Toxoplasma gondii* jest pasożytem wewnątrzkomórkowym. Do zarażenia człowieka dochodzi najczęściej przez spożycie żywności lub wody zanieczyszczonej oocystami bądź przez zjedzenie surowego lub niedogotowanego mięsa. Zarażenie kobiety ciężarnej może spowodować chorobę płodu. Tylko 10–15% zarażonych noworodków ma objawy choroby, ale ponad 80% rozwinięte odległe powikłania, dotyczące najczęściej narządu wzroku. W diagnostyce toksoplazmozy wrodzonej stosuje się metody bezpośredniej identyfikacji pasożyta i swoiste testy serologiczne. Badanie PCR płynu owodniowego umożliwia diagnostykę prenatalną. Wczesne rozpoznanie i leczenie toksoplazmozy wrodzonej zapobiega późnym powikłaniom choroby.

Słowa kluczowe: *Toxoplasma gondii*, toksoplazmoza wrodzona, testy serologiczne.

Abstract

Toxoplasma gondii is an intracellular protozoan parasite. Infection is mainly acquired by ingestion of food or water that contaminated with oocyst or by eating undercooked or raw meat containing tissue cyst. Infection acquired during pregnancy may cause severe damage to the fetus. Only 10-15% of congenitally infected infants have clinical symptoms at birth, but more than 80% may later develop sequelae, which most often affects eyes. Diagnosis of congenital toxoplasmosis can be established by direct detection of parasite or by serological techniques. PCR has revolutionised prenatal diagnosis. Early diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis prevent late sequelae of the disease.

Key words: *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, serological tests.

Toxoplasma gondii jest wewnątrzkomórkowym pierwotniakiem rozpowszechnionym na całym świecie, żyjącym zarówno w organizmie człowieka, jak i wielu gatunków zwierząt stałocieplnych. Szacuje się, że ponad 1/3 ogólnej populacji ma dodatnie odczyny serologiczne w kierunku *T. gondii*. W Polsce odsetek seropozytywnych dorosłych wynosi ok. 60% [1]. Pierwotniak należy do rodziny *Apicomplexa*, podgrupy *Coccidia*.

Ze względu na polimorfizm DNA i wytwarzane izoenzymy, w obrębie jednego gatunku *T. gondii* wyróżnia się 3 szczepy różniące się zjadliwością. Szczepy I i II są patogenne dla ludzi i mogą powodować zarażenia wrodzone, przy czym szczep II jest najczęściej izolowany w zarażeniach u chorych na AIDS. Szczep III jest patogeny przede wszystkim dla zwierząt [2].

Pierwsi opisali pierwotniaka i nadali mu nazwę *Toxoplasma gondii* Nicole i Manceaux w 1908 r., ale dopiero w 1969 r. ustalono pełny cykl życiowy pierwotniaka i wyróżniono poszczególne formy rozwojowe.

Żywicielem ostatecznym *T. gondii* w naszej strefie klimatycznej jest kot. Podczas ostrej fazy infekcji w nabłonku jelitowym kota zachodzi rozwój płciowy pasożyta z powstaniem formy zakaźnej – oocysty. Miliony oocyst zawierających sporozycy po wydaleniu z kocimi odchodami dojrzewają w glebie i zachowują zakaźność przez ok. 12–18 mies. Spożycie oocysty przez zwierzęta lub człowieka powoduje uwolnienie w jelicie sporozycytów i przejście pierwotniaka w kolejną fazę rozwojową – tachyzoit.

Tachyzoity mają zdolność ruchu, pokonują barierę jelitową i dostają się do krwi. Tam aktywnie wnikają do komórek jądrzastych, gdzie tworzą wakuolę ochronną i bardzo szybko się namnażają. Szybka replikacja doprowadza do pęknięcia komórki i rozsiania się tachyzoitów drogą krwi do wielu tkanek i narządów, przede wszystkim do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), oka, mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego oraz łożyska. Dochodzi tam do silnego odczynu zapalnego i zniszczenia tkanek, co ma odzwierciedlenie w klinicznych objawach choroby (ogniska zapalne na dnie oka i w OUN, zwapnienie w OUN). Tachyzoity indukują odpowiedź immunologiczną gospodarza – pod jej wpływem proces ich namnażania i postępu choroby zostaje zahamowany, a tachyzoity przekształcają się w bradyzoity. Skupiska wewnątrzkomórkowo zdeponowanych bradyzoitów tworzą cysty tkankowe w mózgu, oku, mięśniach szkieletowych. Bradyzoity namnażają się bardzo wolno i zachowują zdolności inwazyjne przez całe życie gospodarza. W przypadku załamania odpowiedzi immunologicznej zostają uwolnione z cysty i przekształcają się w formę inwazyjną – tachyzoit (reinfekcja).

Epidemiologia

Do zarażenia człowieka *T. gondii* dochodzi najczęściej drogą pokarmową poprzez spożycie surowego bądź niedogotowanego mięsa wieprzowego, jagnięcego, wołowe-

go (cysty tkankowe) lub wody, owoców, warzyw zanieczyszczonych ziemią z kocimi odchodami (oocysty). Możliwe jest zarażenie **jatrogenne** wskutek przetoczenia preparatów krwiopochodnych (masa granulocytarna) czy przeszczepów narządów (szpik kostny, nerki, serce, wątroba) od dawców seropozytywnych do seronegatywnych.

Wertykalna droga zarażenia polega na krwiopochodnej transmisji tachyzoitów od zarażonej matki do płodu przez łożysko i prowadzi do postaci wrodzonej toksoplazmozy.

U osób, które w przeszłości przebyły toksoplazmozę, będących w stanie głębokiej immunosupresji (CD4 poniżej 200/ μ l) może dojść do reaktywacji zarażenia na skutek rozpadu cyst tkankowych i przekształcenia bradyzoitów w tachyzoity [2].

Mechanizmy odporności w toksoplazmozie

Podstawową rolę w obronie przed zarażeniem *T. gondii* odgrywa odporność komórkowa. Inwazja pierwotniaka generuje silną odpowiedź Th₁-zależną, prowadzącą do produkcji cytokin prozapalnych – interleukiny 12, interferonu γ , TNF- α . Współdziałanie tych czynników powoduje uruchomienie wielu mechanizmów (powstanie reaktywnego tlenu, enzymatyczny rozkład tryptofanu niezbędnego do namnażania pierwotniaka, reakcje cytotoksyczne) chroniących gospodarza przed szybką replikacją tachyzoitów i zmianami patologicznymi w tkankach.

Z uwagi na wewnątrzkomórkowe bytowanie *T. gondii* mechanizmy odporności humoralnej mają drugorzędne znaczenie w ograniczaniu infekcji pierwotniakowej. Z jednej strony *T. gondii* ma zdolność inaktywacji C3-komplementu (odpowiedź nieswoista), z drugiej – okres parazytemii jest na tyle krótki, że produkcja przeciwciał nie wpływa znacząco na przebieg infekcji (odpowiedź swoista).

Tym niemniej ocena odpowiedzi humoralnej poprzez analizę swoistych testów serologicznych stanowi podstawę diagnostyki zarówno ciężarnych, jak i noworodków. Jako pierwsze, już w 1. tyg. po infekcji, w surowicy krwi pojawiają się przeciwciała IgM, ich stężenie gwałtownie zwiększa się, po czym utrzymują się one w niższym mianie przez 4–6 mies., czasem do 12 mies. i dłużej. Jednocześnie z IgM produkowane są przeciwciała IgA, które mogą utrzymywać się w surowicy 9 mies. i dłużej. Swoiste IgG wykrywane są już w 2. tyg. infekcji, osiągają szczytowe miano ok. 2.–3. mies., a następnie ich stężenie sukcesywnie maleje; są jednak obecne w surowicy do końca życia gospodarza, będąc dowodem na przebyte w przeszłości zarażenie *T. gondii*.

Postacie toksoplazmozy

Toksoplazmoza nabyta (zarażenie pierwotne) u osób ze sprawnym systemem odpornościowym jest inwazją oportunistyczną, przebiegającą zazwyczaj bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Często jedynym dowodem na zarażenie jest przypadkowo stwierdzona serokonwersja odczynów swoistych. U 10–15% pacjentów występują nie-

specyficzne objawy rzekomogrypowe: niewysoka gorączka lub stany podgorączkowe, osłabienie, męczliwość, bóle głowy i mięśni. Obserwuje się niebolesne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, karkowych i potylicznych, utrzymujące się ok. 4–6 tyg. Limfadenopatia ma charakter odczynowy i stanowi reakcję organizmu na obecność pasożyta i produktów jego metabolizmu; w biopsjach ani w wycinkach nie stwierdza się obecności pasożyta. Zmiany na dnie oka (zapalenie siatkówki i naczyńki) w nabytej postaci toksoplazmozy występują sporadycznie. Po ostrej fazie infekcji następuje faza utajona (zarażenie przewlekłe) – bezobjawowa, z obecnością cyst w tkankach do końca życia gospodarza.

Ciężki przebieg toksoplazmozy nabytej obserwuje się u pacjentów z obniżoną odpornością (AIDS, immunosupresja, przewlekła kortykoterapia, wrodzone lub nabyte upośledzenie odporności).

Odrębny problem kliniczny stanowi toksoplazmoza wrodzona. Występuje dużo rzadziej, ale pociąga za sobą poważne następstwa, z uwagi na szczególne powinowactwo pasożyta do tkanki nerwowej (mózg, siatkówka oka). Uszkodzenie tych ważnych czynnościowo narządów na etapie prenatalnym jest nieodwracalne i rzutuje na dalszy rozwój dziecka.

Do postaci **wrodzonej toksoplazmozy** dochodzi na drodze krwiopochodnego przekazania pierwotniaka z matki do płodu. Zagrożone są jedynie płody matek z pierwotnym zarażeniem w czasie ciąży. Wynika z tego, że zarażenie *T. gondii* nie jest nigdy przyczyną poronień nawykowych, a toksoplazmoza wrodzona może rozwinąć się tylko podczas jednej ciąży.

Wyjątkowo rzadkie przypadki reaktywacji przewlekłej toksoplazmozy i transmisji wertykalnej zarażenia dotyczą jedynie ciężarnych ze znacznym upośledzeniem odporności w wyniku leczenia immunosupresyjnego lub AIDS [2–4].

Pierwotna toksoplazmoza ciężarnej nie determinuje ostatecznie wystąpienia choroby u płodu. Wśród czynników, które wpływają na transmisję pierwotniaka od matki do płodu, należy wymienić okres ciąży, w którym doszło do zarażenia ciężarnej, nasilenie parazytemii u matki, stan układu odpornościowego, stopień dojrzałości i ewentualne patologie łożyska. Ryzyko transmisji pierwotniaka przez łożysko rośnie wraz z czasem trwania ciąży. Przy zarażeniu ciężarnej bezpośrednio prekonceptyjnie lub w I trymestrze nie przekracza ono 10%. Przy zarażeniu w II trymestrze wynosi 40%, w III trymestrze 65%, osiągając 100%, gdy do serokonwersji dojdzie w ostatnich 14 dniach ciąży. Ciężkość objawów toksoplazmozy wrodzonej jest odwrotnie proporcjonalna do ryzyka zarażenia.

Zarażenie wewnątrzmaciczne, do którego doszło w I trymestrze, może prowadzić do poronienia lub obumarcia płodu. Krytycznym momentem jest okres organogenezy w II trymestrze ciąży (10.–24. hbd) – zarażenie w tym okresie powoduje ciężkie uszkodzenia manifestujące się po urodzeniu. Infekcje płodu, do których dochodzi w III trymestrze, są w 90% bezobjawowe (tab. 1.).

Tab. 1. Częstość prenatalnej transmisji zarażenia *T. gondii* [5]

Trymestr ciąży	Ryzyko transmisji [%]	Ryzyko ciężkich zaburzeń neurologicznych i uszkodzeń narządowych [%]
I	5–15	40–50
II	25	?
III	40–60	10

Objawy toksoplazmozy wrodzonej

Płody z wrodzonym zarażeniem *T. gondii* zazwyczaj nie wykazują nieprawidłowości. Jednakże takie objawy, jak poszerzenie układu komorowego, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, powiększenie wątroby, wodobrzusze czy pogrubienie łożyska w prenatalnym badaniu ultrasonograficznym, mogą sugerować inwazję *T. gondii* i powinny skłaniać do szczegółowej diagnostyki.

W okresie noworodkowym jedynie u 10–20% dzieci występują objawy kliniczne toksoplazmozy wrodzonej, przy czym żaden nie ma wartości patognomicznej. Wyjątkowo rzadko stwierdza się klasyczną triadę Sabina-Pinkertona – zapalenie siatkówki (*chorioretinitis*), wodogłowie i zwapnienia wewnątrzczaszkowe. Częściej są to niespecyficzne objawy uogólnionego zarażenia wrodzonego, podobne do występujących w infekcjach o innej etiologii – hipotrofia wewnątrzmaciczna, nasilona i przedłużająca się żółtaczką, powiększenie wątroby i śledziony, wybroczyny skórne, zaburzenia napięcia mięśniowego, zez. Z odchyleń w badaniach laboratoryjnych obserwuje się dodatkowo wykładniki zapalne (CRP), małopłytkowość, podwyższoną aktywność aminotransferaz, hiperalbuminemię i/lub pleocytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W zdecydowanej większości przypadków wrodzonej toksoplazmozy, tj. 70–90%, początkowo obserwuje się jednak przebieg bezobjawowy lub subkliniczny, a objawy sugerujące rozpoznanie – zez, jaskra, upośledzenie ostrości widzenia, zaburzenie rozwoju psychoruchowego, drgawki – pojawiają się z opóźnieniem.

Niezależnie od przebiegu początku choroby, toksoplazmoza wrodzona niepoddana odpowiedniemu leczeniu powoduje odległe powikłania manifestujące się w okresie dojrzewania i u młodych dorosłych. Odległe następstwa dotyczą najczęściej narządu wzroku (80–90%), prowadząc nawet do ślepoty [4, 6]. Inne odległe powikłania to zaburzenia czynności OUN (20–70%) – drgawki, upośledzenie rozwoju umysłowego, zaburzenia mowy i zachowania, trudności w nauce.

Rozpoznawanie zarażenia *Toxoplasma gondii*

W diagnostyce zarażenia *T. gondii* wyróżnia się metody bezpośrednie identyfikacji pasożyta lub jego struktur antygenowych i genetycznych (badanie histologiczne, próba biologiczna, hodowla tkankowa, wykrywanie antyge-

nów krążących, metody biologii molekularnej PCR) oraz metody pośrednie (wykrywanie swoistych przeciwciał – testy serologiczne).

W praktyce pierwszą linią diagnostyki laboratoryjnej są swoiste testy serologiczne. Na ich podstawie można odpowiedzieć na pytanie, czy pacjent zetknął się z pierwotniakiem, i kolejno, jeśli ma przeciwciała, czy ich obecność świadczy o dawno przebytym zarażeniu (przewlekła faza choroby), czy też jest to świeża, pierwotna infekcja pasożytnicza. Ma to podstawowe znaczenie w diagnostyce ciąży. Warty podkreślenia jest fakt niskiej swoistości testów serologicznych (28–47%), przy ich dużej czułości sięgającej 97%. Powinny być wykonywane w laboratoriach referencyjnych i nie mogą służyć do monitorowania skuteczności leczenia. Do oceny statusu pacjenta rzadko wystarcza pojedynczy test serologiczny, najbardziej miarodajna jest kombinacja kilku testów i ocena swoistej odpowiedzi serologicznej w czasie.

Pierwsze pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko antygenom błonowym pasożyta, które można wykryć za pomocą testów immunofluorescencji pośredniej (IF), próby barwnej (DT), testu aglutynacji bezpośredniej (DA) i techniką Abbot IMX. W późniejszym okresie obecne są przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmatycznym wykrywane testem immunoenzymatycznym (ELISA, EIA) lub testem immunoabsorbpcji aglutynacyjnej (ISAGA) [7]. Ten ostatni, określając przeciwciała w klasach IgM i IgA, charakteryzuje się wysoką czułością i jest szczególnie pomocny w diagnostyce noworodków [8, 9].

Przeciwciała ostrej fazy zarażenia, za jakie powszechnie uznaje się klasy IgA i IgM, mogą w toksoplazmozie utrzymywać się przez wiele miesięcy, a nawet lat (IgM). Dlatego sama ich obecność nie świadczy o pierwotnej toksoplazmozie. Natomiast stwierdzenie dodatnich odczynów w klasie IgM i/lub IgA u noworodka zawsze potwierdza rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej, gdyż nie przenikają one przez łożysko, ale są wynikiem produkcji własnej płodu. Przeciwciała IgM są częściej wykrywane u noworodków, gdy do serokonwersji ciężarnej doszło w III trymestrze ciąży; IgA – gdy matka zaraziła się w I lub II trymestrze ciąży [8].

Poza określeniem stężenia i dynamiki swoistych IgG, w praktyce stosuje się również testy różnicujące IgG.

Test awidności (funkcjonalnej dojrzałości) IgG jest pomocny w rozróżnieniu obecnie nabytego zarażenia od przewlekłej fazy choroby. Opiera się on na spostrzeżeniu, że siła wiązania swoistych IgG z antygenem rośnie wraz z czasem trwania infekcji. Stwierdzenie wysokiej awidności IgG zasadniczo wyklucza nabycie zarażenia w ostatnich 3–4 mies., natomiast niska awidność nie jest miarodajna, gdyż może utrzymywać się miesiącami. Zastosowanie testu VIDAS Toxo IgG Avidity w I trymestrze ciąży jest bardzo pomocne w różnicowaniu infekcji pierwotnej i przewlekłej u ciężarnych [9, 10]. Test awidności IgG próbuje się też wykorzystywać w diagnostyce noworodków. Narastająca w czasie awidność IgG potwierdza rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej.

Tab. 2. Przydatność badań laboratoryjnych w rozpoznawaniu toksoplazmozy wrodzonej [2]

Klasa przeciwciał swoistych		Kobieta ciężarna	Noworodek
	IgG	(-) identyfikuje kobiety z grupy ryzyka; konieczna profilaktyka i testy w kolejnych trymestrach	(+) bez obecności IgM – infekcja przewlekła, bez ryzyka dla płodu (+) przeciwciała matczyne mogą być obecne do 12. mies. życia, <i>immunoblotting</i> IgG różnicuje przeciwciała matczyne i własne, obecność >12. mies. złoty standard rozpoznania
metody pośrednie	IgG awidność	wysoka – wyklucza infekcję nabytą w ciąży ostatnich 3–4 mies. niska – może utrzymywać się miesiącami, niediagnostyczna	rosnąca w czasie obserwacji dziecka może przemawiać za rozpoznaniem
	IgM	(+) mogą utrzymywać się bardzo długo, same nie są wyznacznikiem pierwotnego zarażenia (-) wykluczają infekcje u kobiety ciężarnej w I i II trymestrze ciąży	(+) z krwi obwodowej potwierdzają rozpoznanie (-) nie wykluczają rozpoznania
	IgA	(+) mogą utrzymywać się bardzo długo	(+) z krwi obwodowej potwierdzają rozpoznanie
metody bezpośrednie	PCR	(+) z płynu owodniowego potwierdza zarażenie płodu (-) nie wyklucza	(+) z krwi, moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdza rozpoznanie

Immunoblotting IgG polega na porównaniu profilu antygenowego swoistych IgG matki i dziecka. Obecność IgG o innej specyficy antygenowej niż u matki lub pojawianie się ich w czasie świadczy o produkcji własnej dziecka i potwierdza infekcję wrodzoną [10, 11].

Technika PCR wykrywa 35-nukleotydowy fragment DNA *T. gondii* określanej jako gen B1. Wykorzystując fakt, że DNA stanowi cechę niezmienną przez cały cykl życia pasożyta (w odróżnieniu od zmiennej ekspresji antygenów błonowych i wewnętrznych poszczególnych form rozwojowych), dysponujemy metodą diagnostyczną o wysokiej swoistości (98,9%) i bardzo wysokiej czułości (99%) [12]. Dodatkowym atutem tej metody jest niewielka ilość materiału (płyn owodniowy, krew-łożysko, płyn mózgowo-rdzeniowy) potrzebna do wykonania badania i krótki czas oczekiwania. Badanie PCR udoskonaliło zarówno prenatalną, jak i pourodzeniową diagnostykę toksoplazmozy wrodzonej.

Inne metody bezpośredniej identyfikacji pasożyta (próba biologiczna, hodowla tkankowa) z uwagi na długi czas oczekiwania na wynik są rzadziej stosowane w praktyce (tab. 2.).

Toksoplazmoza pierwotna ciężarnych i diagnostyka prenatalna

W Polsce nie prowadzi się skryningu ciężarnych; testy serologiczne w kierunku zarażenia *T. gondii* są natomiast

Tab. 3. Zalecenia pierwotnej strategii zapobiegania toksoplazmozie wrodzonej [13]

1. Nie jedz surowego mięsa, dokładnie je gotuj i smaż.
2. Dokładnie myj deskę, naczynia, garnki i ręce ciepłą wodą z detergentem po kontakcie z surowym mięsem, owocami morza, brudnymi warzywami i owocami.
3. Przed zjedzeniem obieraj albo myj warzywa i owoce.
4. Używaj rękawic przy pracy w ogrodzie i każdym kontakcie z ziemią.
5. Unikaj czyszczenia kocięj kuwety, jeśli już, wykonuj tę czynność w rękawicach.
6. Trzymaj kota w domu, nie karm surowym mięsem.
7. Chroń żywność przed owadami.

zalecane w kolejnych trymestrach zgodnie z wpisem w książeczce przebiegu ciąży. Wszystkie kobiety seronegatywne należą do grupy wysokiego ryzyka i powinny być informowane o metodach zapobiegania zarażeniu oraz monitorowane w kolejnych trymestrach ciąży (tab. 3.).

Pewnym kryterium pierwotnej toksoplazmozy u ciężarnej jest serokonwersja, czyli fakt pojawienia się u uprzednio seronegatywnej kobiety dodatnich odczynów w kierunku *T. gondii*. Natomiast pierwotne zarażenie *T. gondii* można uznać za wysoce prawdopodobne w następujących przypadkach:

- wykazania znaczącego wzrostu stężenia IgG (3–4-krotnie) i równoczesnej obecności swoistych przeciwciał IgM i/lub IgA,
- wysokiego stężenia IgG (> 300 IU/ml) przy obecności swoistych IgM i/lub IgA oraz pojawienia się limfadenopatii,
- wysokiego stężenia IgG przy obecności IgM i/lub IgA w III trymestrze ciąży bez limfadenopatii.

Stabilnie niskie stężenie IgG przy obecności (lub nie) IgM lub też wysokie stężenie IgG przy braku swoistych IgM wykluczają możliwość pierwotnego zarażenia w czasie ciąży.

Z uwagi na udokumentowany fakt utrzymywania się swoistych IgM we krwi obwodowej przez wiele miesięcy, a nawet lat od momentu serokonwersji, przeciwciała IgM utraciły rolę wyznacznika ostrego okresu toksoplazmozy nabytej. Dlatego dodatnie odczyny *T. gondii* w klasie IgM powinny być zawsze poddane weryfikacji w laboratorium referencyjnym i przeanalizowane przez specjalistę. Jest to bardzo ważne, gdyż właśnie nieprawidłowa interpretacja testów serologicznych prowadzi do nadmiernie częstego rozpoznawania pierwotnej toksoplazmozy ciężarnej, włączania nieuzasadnionego leczenia i narażania kobiety na stres.

Określenie awidności IgG jest standardowym krokiem w diagnostyce ciężarnej – stwierdzenie wysokiej awidności pozwala wykluczyć zarażenie w ciągu ostatnich 3–4 mies. Test ten ma największą wartość diagnostyczną, gdy jest wykonany w I trymestrze ciąży. Niska awidność nie ma znaczenia rozstrzygającego, gdyż może utrzymywać się przez wiele miesięcy.

W przypadku udokumentowania serokonwersji lub wysokiego ryzyka pierwotnego zarażenia zalecane jest włączenie u ciężarnej chemioprophylaktyki. Lekiem z wyboru jest spiramycyna (Rovamycyna) lub azitromycyna – antybiotyki z grupy makrolidów o działaniu parazytostatycznym. Stężenie, jakie osiąga spiramycyna w łożysku, jest 4,5-krotnie większe niż we krwi matki, co pozwala ograniczyć rozległość i czas trwania stanu zapalnego. Rovamycynę stosuje się w dawce 3 g/dobę w 2–3-tygodniowych kursach powtarzanych co 2–3 tyg. od momentu potwierdzenia pierwotnego zarażenia ciężarnej do końca ciąży. Ciężarne seropoztywne w przewlekłej fazie zarażenia nie wymagają leczenia.

Wyniki badań europejskich nie potwierdzają wprawdzie zmniejszenia częstości występowania toksoplazmozy wrodzonej u dzieci matek z prowadzoną chemioprophylaktyką w porównaniu z matkami bez niej, ale prawdziwy pozostaje fakt, że poprawia ona rokowanie w toksoplazmozie wrodzonej, zmniejszając liczbę dzieci z poważnymi uszkodzeniami [14, 15].

Z uwagi na to, że nie w każdym przypadku pierwotnego zarażenia matki musi dojść do zarażenia płodu, zawsze powinno się dążyć do uzyskania informacji, czy doszło do zarażenia dziecka, czy nie.

Badaniem z wyboru jest PCR z płynu owodniowego, dzięki któremu inwazyjne metody, jak kordocenteza czy biopsja kosmówki, nie są już wykonywane. Skuteczność tej

metody w prenatalnym postawieniu rozpoznania rośnie w połączeniu z próbą biologiczną (inokulacja myszy pobranym materiałem). Najlepszą zgodność wyników PCR z rozpoznaniem uzyskuje się dla serokonwersji między 17.–21. hbd i gdy amniocenteza jest wykonana po 18. hbd. Stwierdzenie obecności DNA *T. gondii* w płynie owodniowym jest dowodem zarażenia płodu. Wynik ujemny PCR nie wyklucza rozpoznania [9, 12, 16]. W przypadku potwierdzonej metodą PCR infekcji płodu lub udokumentowanej serokonwersji w późnym II lub III trymestrze wskazane jest rozpoczęcie u ciężarnej leczenia preparatami z grupy antyfoliantów (pirymetamina, sulfadiazyna, Fansidar). Leki te przenikają przez łożysko i przez barierę krew-mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego płodu. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu przemiany kwasu foliowego, co uniemożliwia syntezę niektórych aminokwasów, puryn i kwasów nukleinowych niezbędnych do replikacji pasożyta. Leki hamują podziały wszystkich komórek (również matki i płodu), dlatego terapia antyfoliantami może być stosowana u ciężarnej dopiero po zakończeniu organogenezy (18. hbd). Niepożądanym działaniem leków (supresja szpiku kostnego) zapobiega stosowanie kwasu folinowego, który jest wykorzystywany przez organizm ludzki alternatywnym torem metabolicznym, a jest całkowicie bezużyteczny dla pasożyta.

Terapia ciężarnych antyfoliantami (pirymetamina i sulfadiazyna lub preparat złożony Fansidar) w osłonie kwasu folinowego powinna być prowadzona do końca ciąży, pod ścisłym nadzorem specjalisty. Taki schemat leczenia ciężarnej i płodu zmniejsza znacząco liczbę ciężkich uszkodzeń płodu wywołanych przez *T. gondii*.

Rozpoznanie i leczenie toksoplazmozy wrodzonej u noworodka

Diagnostyka postnatalna w kierunku toksoplazmozy wrodzonej powinna być wykonana u:

- noworodków matek z podejrzeniem i/lub potwierdzeniem pierwotnej toksoplazmozy,
- noworodków matek, u których stosowano chemioprophylaktykę spiramycyną i/lub leczenie antyfoliantami,
- noworodków z objawami klinicznymi ze strony narządu wzroku i/lub OUN,
- noworodków z cechami klinicznymi infekcji wewnątrzmacicznej i/lub IUGR.

Diagnostykę serologiczną u noworodków i niemowląt utrudnia fakt supresyjnego działania na syntezę przeciwciał własnych dziecka, biernie przeniesionych przeciwciał matczynych i zastosowanie leczenia przeciwprwiotniakowego u matki.

Testy serologiczne wykonuje się u noworodka z krwi obwodowej. Niekiedy do pierwszych badań pobierana jest krew pępowinowa, ale z uwagi na możliwość domieszki krwi matki konieczna jest weryfikacja wyników i powtórzenie badania z krwi obwodowej w pierwszych 14 dniach życia dziecka [10].

Wyjątkowo rzadko udaje się ustalić rozpoznanie na podstawie pojedynczego badania serologicznego. Ma

to miejsce w przypadku stwierdzenia u noworodka dodatnich odczynów w klasie IgM i/lub IgA. Przeciwciała tych klas zasadniczo nie przenikają przez barierę łożyska i ich obecność przemawia za produkcją własną płodu. Swoiste IgA są częściej wykrywane u noworodków, gdy do serokonwersji matki doszło w I lub II trymestrze ciąży, natomiast IgM, gdy miało to miejsce w III trymestrze [8]. Brak IgM i IgA może być związany z ich wygaśnięciem lub – jeśli do transmisji zarażenia doszło w ostatnich tygodniach ciąży – mogą się one dopiero pojawić.

W praktyce klinicznej najczęściej spotykamy się z sytuacją dodatnich odczynów w klasie IgG przy braku IgM i IgA, a ich miano jest porównywalne, a czasem nawet wyższe niż u matki. Taki wynik pojedynczego testu przy braku objawów klinicznych nie potwierdza ani nie wyklucza rozpoznania choroby. U tych dzieci wskazana jest obserwacja dynamiki odczynów swoistych w czasie: w przypadku biernej transmisji przeciwciał do negatywizacji odczynów w klasie IgG dochodzi między 6.–12. mies. życia dziecka; narastanie stężenia lub utrzymywanie się dodatnich odczynów IgG powyżej 12. mies. życia potwierdza ostatecznie rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej (*złoty standard*).

Z uwagi na długą obserwację i często opóźnione rozpoznanie tylko na podstawie dynamiki testów swoistych, w diagnostyce noworodka i niemowlęcia próbuje się stosować również testy różnicujące IgG: *immunoblotting* (stwierdzenie IgG o innej specyficy antygenowej niż u matki) oraz test awidności IgG.

Spośród technik bezpośredniej identyfikacji pasożyta w praktyce klinicznej u noworodka wykorzystuje się me-

todę PCR do badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność genomu pierwotniaka.

Niezależnie od badań laboratoryjnych każdy noworodek diagnozowany w kierunku toksoplazmozy wrodzonej powinien być poddany specjalistycznej ocenie klinicznej, na którą składa się ocena okulistyczna z badaniem dna oka, ocena neurologiczna, badanie obrazowe mózgu (USG, CT), badanie audiologiczne, nakłucie lędźwiowe z oceną płynu mózgowo-rdzeniowego.

Charakterystyczne dla toksoplazmozy zapalenie siatkówki i naczyńówki (*chorioretinitis*) zlokalizowane jest przeważnie w okolicy plamki żółtej i okołoplamkowo. Ogniska aktywne mają postać jasnych, puszystych zmian o nieostrym zarysie, ogniska stare (blizny pozapalne) są wysyczone barwnikiem. Zmiany mogą występować jednostronnie lub obustronnie. W ciężkich przypadkach objawowej toksoplazmozy można stwierdzić małopocze i/lub zanik nerwu wzrokowego.

Badanie USG i/lub CT obrazuje zmiany w OUN: poszerzenie układu komorowego, wodogłowie, zwapnienia śródczaszkowe. W ocenie neurologicznej stwierdza się zaburzenia dystrybucji napięcia mięśniowego, nieprawidłowe odruchy noworodkowe.

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym u dzieci z toksoplazmozą wrodzoną obejmują wysoki poziom białka przy prawidłowej lub miernie podwyższonej pleocytozie; w rozmazie dominują komórki jednojądrzaste. Przy wartościach białka 1000 mg% i więcej mówi się o toksoplazmowym zapaleniu mózgu.

Leczeniem przeciwpierwotniakowym powinny być objęte wszystkie dzieci z rozpoznaniem toksoplazmozy wro-

Tab. 4. Leki stosowane w terapii toksoplazmozy wrodzonej

pierwotna infekcja <i>T. gondii</i> u ciężarnej	rowamycyna	3 g/dobę w 3 dawkach podzielonych	do końca ciąży lub udokumentowania infekcji płodu
udokumentowana infekcja płodu (po 18. hbd)	pirymetamina	100 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych przez 2 dni, następnie 50 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych	do końca ciąży
	+ sulfadiazyna	75 mg/kg/dobę (maks. 4 g) w 2 dawkach podzielonych przez 2 dni, następnie 100 mg/dobę (maks. 4 g) w 2 dawkach podzielonych	do końca ciąży
	+ kwas folinowy	5–20 mg/dobę	podczas całego leczenia antyfoliantami
wrodzona toksoplazmoza u niemowląt	pirymetamina	0,5–1 mg/kg/dobę	przez 12 mies.
	+ sulfadiazyna	50–100 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	przez 12 mies.
	lub prep. złożony, tj. 25 mg pirymetaminy + 500 mg sulfadoksyny	1 tabl./20 kg m.c./1–2 tyg.	przez 12 mies. zamiast pirymetaminy i sulfadiazyny
	+ kwas folinowy	10 mg 3 razy w tyg.	podczas całego leczenia antyfoliantami
	prednizon	1 mg/kg w 2 dawkach podzielonych	do ustąpienia objawów

dzonej, niezależnie od postaci choroby (objawowa, subkliniczna, bezobjawowa). Uważa się, że przedłużone leczenie zapobiega rozwojowi późnych objawów choroby u młodzieży i znacząco poprawia rokowanie. Na świecie stosuje się różne schematy terapii noworodka w zależności od postaci choroby i doświadczenia klinicznego ośrodka (tab. 4.).

Zasadniczo leczenie antyfoliantami (pirymetamina i sulfadiazyna, Fansidar) z kwasem folinowym (Leucovorin) prowadzi się przez 12 mies. pod ścisłą kontrolą specjalistyczną. Obowiązuje kontrola morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem i aktywności transaminaz co 14 dni na początku leczenia, a potem raz w miesiącu. W przypadku objawów niepożądanych (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość) należy zmodyfikować dawki lub wydłużyć odstępy między nimi.

W wybranych przypadkach, jak zarażenie uogólnione o ciężkim przebiegu, aktywne zapalenie siatkówki i naczyńki w bezpośrednim sąsiedztwie tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie mózgu z wysokim stężeniem białka w płynie mózgowo-rdzeniowym, poza leczeniem podstawowym stosuje się dodatkowo glikokortykosteroidy – podawane ogólnie lub miejscowo (iniekcje pozagałkowe) [2, 5, 10].

Leczenie powinien prowadzić wyspecjalizowany ośrodek z udziałem pediatry, okulisty, neurologa, rehabilitanta, logopedy i psychologa.

Piśmiennictwo

- Pawłowski ZS. Toksoplazmoza w Wielkopolsce w latach 1999–2000. *Przeł Epidemiol* 2002; 56: 409-17.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965-76.
- Mitchell CD, Erlich SS, Mastrucci MT, et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 512-8.
- Stray-Pedersen B, Jenum P. Treatment of toxoplasmosis in pregnant mothers and newborn child. *Scan J Infect Dis (Suppl)* 1992; 84: 23-31.
- Piper JM, Wen TS. Perinatal cytomegalovirus and toxoplasmosis: challenges of antepartum therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 81-96.
- Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment of congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-63.
- Mroziejewicz B. Rozpoznawanie serologiczne toksoplazmozy. *Klin Perinat Ginekol* 1995 (supl. 11): 68-74.
- Bessieres MH, Berrebi A, Rolland M, et al. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results of neonatal test. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 2001; 94: 37-45.
- Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185: 73-82.
- Villena I, Aubert D, Leroux B, et al. Pyrimethamine sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 295-300.
- Paul M, Szczapa J, Jaworska A, Twardosz-Pawlik H. Ocena skuteczności leczenia dzieci z toksoplazmozą wrodzoną rozpoznaną na podstawie pourodzeniowych badań przesiewowych. *Przeł Ped* 2003; 33: 46-53.
- Hohfeld P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reactin test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331: 659-99.
- Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case – control study. *BMJ* 2000; 321: 142-7.
- Wallon M, Liou Ch, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1511-4.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children sequelae at age 1 year. *Am J Obst Gynecol* 1999; 180: 410-5.
- Gołąb E, Nowakowska D, Wąloch M i wsp. Rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej in utero za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy. *Wiad Parazyt* 2002; 48: 311-31.

lek. Anna Niezgoda

doc. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska

Klinika Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka

Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

kierownik Kliniki doc. dr hab. n. med. Anna Dobrzańska