

LUCYNA KAPKA^{1,2}, KATARZYNA PERŻYŁO³, MAŁGORZATA CYRANKA¹, MACIEJ SKRZYPCZAK⁴,
LESZEK WDOWIAK^{1,2}

Toksoplazmoza wrodzona jako aktualny problem zdrowotny

Congenital toxoplasmosis as a relevant health problem

Streszczenie

Pierwotniak *Toxoplasma gondii* jest wewnątrzkomórkowym pasożytem, bardzo rozpowszechnionym wśród ludzi oraz wśród zwierząt stałocieplnych wywołującym dobrze znaną zoonozę – toksoplazmozę. Szacuje się, że ponad 1/3 ogólnej populacji ma dodatnie odczyny serologiczne w kierunku *T. gondii*. W Polsce odsetek seropozytywnych dorosłych wynosi 50-60%. Patogen wywołuje objawy chorobowe u żywicieli z obniżoną czynnością układu odpornościowego i jest szczególnie niebezpieczny dla kobiet ciężarnych, gdyż może spowodować chorobę płodu: toksoplazmozę wrodzoną.

Toksoplazmoza wrodzona pociąga za sobą poważne następstwa – uszkodzenie w obrębie tkanki nerwowej mózgu, oka i siatkówki na etapie prenatalnym, co ma charakter nieodwracalny i rzutuje na dalszy rozwój dziecka. Ryzyko transmisji pierwotniaka przez łożysko rośnie wraz z czasem trwania ciąży (w I trymestrze wynosi – 10%, w III – już 65%), zaś ciężkość objawów toksoplazmozy wrodzonej jest odwrotnie proporcjonalna do ryzyka infekcji. Zarażenie, do którego doszło w I lub II trymestrze, może prowadzić do poronienia, obumarcia płodu lub wad rozwojowych. Diagnostyka toksoplazmozy opiera się głównie na testach serologicznych w kierunku wykrywania przeciwciał IgG i IgM anty-*Toxoplasma*. Jednakże żaden z dostępnych obecnie testów nie pozwala jednoznacznie określić fazy zarażenia u kobiety ciężarnej.

Infekcje *T. gondii* stanowią istotny problem z punktu widzenia zdrowia publicznego, ze względu na częstość występowania oraz ryzyko zdrowotne jakie niesie toksoplazmoza, szczególnie zaś jej postać wrodzona, która przyczynia się do poronień i wad rozwojowych u płodu. Dlatego też istnieje konieczność wypracowania nowych strategii walki z tą chorobą, wczesnej, skutecznej diagnozy toksoplazmozy wrodzonej u noworodków oraz nowych metod różnicowania świeżego zarażenia i przewlekłej infekcji u matek.

Artykuł podsumowuje dotychczasową wiedzę na temat problemu zakażeń *T. gondii* oraz sugeruje działania i strategię jakie należy podjąć, aby skutecznie zapobiegać toksoplazmozie, szczególnie jej postaci wrodzonej.

Abstract

Toxoplasma gondii is an intracellular protozoan parasite. It is common worldwide among warm-blooded animals and can be transmitted to humans causing zoonosis. It is estimated that every third person in the world is infected. In Poland 50-60% people are infected. *Toxoplasma gondii* is an important cause of clinical disease in fetuses, infants and immunocompromised patients. It is one of the most frequent parasitic infections, especially dangerous in congenital form and in people with immunologic deficiency.

Congenital infections can result in progressive damage, most commonly to the brain, ocular lesions and retina in prenatal development and heighten the risk of neurological and visual impairment in newborn. Congenital toxoplasmosis results from transplacental transmission of *Toxoplasma gondii* infection. The incidence and the severity of congenital infection vary with the time of infection (incidence in 1st trimester: 15-20%; incidence in 3rd trimester: 65%). In case of early transmission in pregnancy, neurological abnormalities may lead to severe malformation or stillbirth. The diagnosis relies mainly on serology. The tests for toxoplasmosis are based on measurement of specific anti-*Toxoplasma* IgG and IgM antibodies with automated tests. However, none of these tests reliably determine the timing of parasitaemia on gestation.

T. gondii infection has important implications for public health, since it affects one-third of the world's population and causes disease, miscarriage or congenital malformations. Health demand for strategies against toxoplasmosis remains strong as well as early postnatal diagnosis of infection in neonate and developing new tests for maternal infection timing.

This article summarizes the information about the *T. gondii* infection problem and suggests possible actions and prevention strategies against toxoplasmosis, especially congenital toxoplasmosis.

Słowa kluczowe: toksoplazmoza, diagnostyka, toksoplazmoza wrodzona, profilaktyka, leczenie toksoplazmozy.

Key words: toxoplasmosis, diagnosis, congenital toxoplasmosis, prevention strategies, treatment.

¹ Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

² Katedra Zdrowia Publicznego, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

³ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie

⁴ II Katedra i Klinika Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

WPROWADZENIE

Toksoplazmoza (łac. toxoplasmosis, ang. toxoplasmosis) to częsta, zakaźna choroba pasożytnicza występująca u człowieka i wielu gatunków zwierząt, wywołwana przez pierwotniaka *Toxoplasma gondii* należącego do rodziny Apicomplexa, podgrupy Coccidia. Pierwotniak ten po raz pierwszy został wyizolowany od gryzoni afrykańskich i opisany przez Nicole i Manceaux w 1908 roku. Możliwość wystąpienia toksoplazmozy wrodzonej u płodu i noworodka została opisana przez trzech autorów (A. Wolf, D. Cowen, B. Pajge) w roku 1939. Natomiast dopiero w 1969 roku ustalono pełny cykl życiowy pierwotniaka i wyszczególniono jego poszczególne formy rozwojowe.

Uwzględniając polimorfizm DNA i wytwarzane izoenzymy, w obrębie jednego gatunku *T. gondii* można wyróżnić 3 szczepy, które różnią 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. Natomiast szczep III jest patogeny przede wszystkim dla zwierząt [1].

Toksoplazmoza nabyta jest typową antropozoonozą natomiast toksoplazmoza wrodzona powstaje w wyniku zarażenia człowiek-człowiek (matka-płód). Szacuje się, że 30% populacji ludzkiej jest zarażonych pasożytem, a częstość różni się w zależności od rejonu geograficznego: w USA od 20 do 30%, Japonii 25%, Holandii 60%, Włoszech 60%, Francji 50% i Finlandii 35% [2]. W Polsce zakażenie występuje u 50-60% osób. Szacuje się, że w województwie lubelskim częstość zakażenia dochodzi do 58% wśród leśniczych. Według danych Polskiego Instytutu Higieny i Ministerstwa Zdrowia 1638 przypadków toksoplazmozy zostało zgłoszonych w latach 1994-1999, włączając 32 przypadki toksoplazmozy wrodzonej w latach 1997-1999 [3].

EPIDEMIOLOGIA

Żywicielem ostatecznym są w naszych warunkach klimatycznych koty domowe i niektóre kotowate. Żywicielem pośrednim zaś ssaki (w tym człowiek) oraz ptaki. Zarażenie toksoplazmozą u ludzi odbywa się drogą bezpośrednią np. przez zjedzenie brudnych warzyw z oocystami lub pośrednią przez zjedzenie niedogotowanego mięsa z cystami, możliwe jest także przekazanie zakażenia z kobiety na płód przez łożysko przez szybko rosnące tachyzoity. Do niedawna uważano, że głównym źródłem infekcji są odchody kotowatych – zarówno domowych, jak i dzikich. Następnie znaczącą rolę w rozprzestrzenianiu zakażenia przypisano mięsu zwierząt konsumpcyjnych, zwłaszcza wieprzowemu. W ostatnich latach pogląd ten jest korygowany z uwagi na fakt, iż zanieczyszczenie środowiska oocystami jest coraz częstsze a ich zdolność do utrzymywania się w środowisku wynosi kilka lat [4].

Podczas ostrej fazy infekcji w nabłonku jelitowym kota zachodzi rozwój płciowy pasożyta z powstaniem formy zakaźnej – oocysty. Rozwój bezpłciowy, czyli schizogonia zachodzi w tkankach żywicieli pośrednich – ssaków, ptaków. Oocysty zawierające sporozoitów po wydaleniu z kocimi odchodami dojrzewają w glebie (bezpośrednio po wydaleniu nie są one zakaźne dla człowieka). Spożycie oocysty przez zwierzęta lub człowieka powoduje uwolnienie

w jelicie sporozoitów i przejście pierwotniaka w kolejną fazę rozwojową – tzw. tachyzoit. Tachyzoity mają zdolność ruchu, pokonują barierę jelitową i dostają się do okolicznych węzłów chłonnych, atakując drogą krwionośną lub limfatyczną inne komórki żywiciela. W przypadku pierwotnego zarażenia *T. gondii* ten początkowy okres 1-3 tygodniowej parazytemii przebiega zwykle bezobjawowo. Tachyzoity aktywnie wnikają do komórek jądrzastych, gdzie tworzą wakuolę ochronną i bardzo szybko się namnażają. Szybka replikacja doprowadza do pęknięcia komórki i rozsiania się tachyzoitów poprzez krew do wielu tkanek i narządów, w tym przede wszystkim do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), oka, mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego oraz łożyska. Dochodzi wówczas do silnego odczynu zapalnego i zniszczenia tkanek, co znajduje 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 wówczas cysty tkankowe w mózgu, oku, mięśniach szkieletowych. W postaci nabytej zarażenia, toksoplazma wykazuje zwłaszcza powinowactwo do komórek układu retikularno-histiocytarnego i mięśniowego, natomiast w przebiegu inwazji wrodzonej umiejscawiają się przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym i w narządzie wzroku. Bradyzoity namnażają się bardzo wolno i zachowują zdolności inwazyjne przez całe życie gospodarza. W przypadku załamania odpowiedzi immunologicznej następuje reinfekcja (bradyzoity zostają uwolnione z cysty i przekształcają się w formę inwazyjną – tachyzoit) [5].

OBJAWY TOKSOPLAZMOZY WRODZONEJ

Zarażenie płodu *T. gondii* następuje przez łożysko w okresie parazytemii, jako następstwo pierwotnego zarażenia nabytego u matki. Ryzyko transmisji pierwotniaka przez łożysko rośnie wraz z czasem trwania ciąży. Przy zarażeniu ciężarnej 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 [6,7]. Wyniki innych przeprowadzonych badań wykazały, że odsetek noworodków zarażonych in utero w czasie pierwotnej toksoplazmozy u ciężarnej średnio jest niższy od 56%. Uważa się, że do 16 tygodnia ciąży wynosi on jedynie 3,7%, natomiast między 16 a 25 tygodniem ciąży – 20% [8].

Objawy kliniczne zarażenia u ciężarnej, płodu lub dziecka mogą wystąpić po okresie inkubacji trwającym 5-18 dni. Często przebieg choroby u kobiety ciężarnej jest bezobjawowy lub objawia się klinicznie powiększeniem węzłów chłonnych. Sporadycznie może dojść do zapalenia mięśnia sercowego lub opon mózgowo-rdzeniowych u ciężarnych, co spowodowane jest pierwotnym zarażeniem *T. gondii*. Ryzyko transmisji matka-płód oraz ryzyko powikłań związanych z tą inwazją zależy od czasu trwania ciąży, dlatego istotne jest określenie przybliżonej daty serokonwersji u matki. Udowodniono, że zarażenie kobiety w okresie prekonceptyjnym nie stanowi zagrożenia dla

płodu [9]. U 10% zarażonych prenatalnie płodów rozwijają się typowe objawy kliniczne. Poronienia spontaniczne lub obumarcia wewnątrzmaciczne płodu występują w przypadku zakażeń wewnątrzmacicznych w pierwszym trymestrze ciąży. U płodu opisano także zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego. W prenatalnym badaniu ultrasonograficznym obserwuje się natomiast pogrubienie łożyska.

W okresie noworodkowym objawy kliniczne toksoplazmozy wrodzonej występują jedynie u 10 – 20% dzieci. Obraz jest bardzo zróżnicowany – od często występujących inwazji bezobjawowych do rzadziej występujących przypadków triady Sabina-Pinkertona (wodogłowie lub małogłowie, zapalenie siatkówki i naczyńówki, zwapnienia śródmózgowe), której towarzyszy znaczne upośledzenie rozwoju umysłowego i fizycznego dziecka. Do innych objawów należy: hipotrofia, małogłowie, małopłytkowość oraz powiększenie wątroby lub śledziony. W 70-90% przebieg początkowo jest bezobjawowy a objawy sugerujące rozpoznanie – zez, jaskra, upośledzenie ostrości widzenia, drgawki – pojawiają się z opóźnieniem [6].

DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA *TOKSOPLAZMA GONDII*

W diagnostyce zakażenia *Toxoplasma gondii* stosuje się metody bezpośrednie identyfikacji pasożyta i metody pośrednie. W praktyce metody pośrednie odgrywają podstawową rolę. Materiałem do badania jest surowica krwi, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z przedniej komory oka i wody płodowe. Podstawowym badaniem jest badanie serologiczne pozwalające na rozróżnienie ostrej i przewlekłej fazy choroby.

Testem referencyjnym jest test barwny Sabina-Feldmana (OSF) nazywany „złoty standard” w diagnostyce serologicznej toksoplazmozy oraz odczyn immunofluorescencji pośredniej (OIF) charakteryzujący się dużą swoistością jednak jego wadą jest możliwość występowania reakcji krzyżowych z czynnikiem reumatoidalnym i przeciwciałami przeciwnajdrowymi. Wykorzystuje się również odczyn hemaglutynacji biernej (OHB), odczyn aglutynacji bezpośredniej (OA), test aglutynacji lateksowej, aglutynację immunoabsorbcyjną (ISAGA), techniki immunoenzymatyczne (EIA) – wśród nich metodą pośrednią ELISA, immunoblotting (Western blot), technikę immunoenzymatyczno-fluorescencyjną (ELFA) [10].

Jako pierwsze pojawiają się przeciwciała przeciwko antygenom błonowym pasożyta, które wykrywane są pomocą OIF, OSF, OA. Następnie przeciwciała przeciwko antygenom cytoplazmatycznym wykrywane metodą ELISA, EIA, ISAGA. ISAGA określając przeciwciała IgM i IgA, charakteryzuje się wysoką czułością i jest pomocna w diagnostyce noworodków.

Przeciwciała ostrej fazy zakażenia IgM i IgA mogą w toksoplazmozie utrzymywać się przez wiele miesięcy, dlatego też sama ich obecność nie świadczy o pierwotnej toksoplazmozie. Stwierdzenie ich jednak u noworodka zawsze potwierdza rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej, gdyż nie przenikają one przez łożysko lecz są wynikiem produkcji własnej płodu. Przeciwciała IgM są częściej wykrywane u noworodków, gdy do serokonwersji ciąży doszło w III trymestrze ciąży, natomiast IgA – gdy matka zaraziła się w I lub II trymestrze [11].

Stosowane są również testy awidności IgG pomocne w rozróżnieniu obecnie nabytego zakażenia od przewlekłej fazy choroby. Opierają się one na spostrzeżeniu, że siła wiązania swoistych IgG z antygenem rośnie wraz z czasem trwania infekcji – wysoka awidność IgG zasadniczo wyklucza nabycie zakażenia w ostatnich 3-4 miesiącach, natomiast niska awidność nie jest miarodajna, gdyż może utrzymywać się miesiącami. W diagnostyce noworodków narastająca w czasie awidność IgG potwierdza rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej.

Materiałem do badania w metodzie bezpośredniej jest krew, szpik kostny, osad płynu mózgowo-rdzeniowego, popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe, biopsaty tkanki mózgowej (toksoplazmoza nabyta), płyn owodniowy, krew płodu, łożysko, krew pępowinowa (toksoplazmoza wrodzona). Zalicza się tu: badanie mikroskopowe preparatów barwionych, próbę biologiczną polegającą na inokulacji myszy podejrzanym materiałem biologicznym, hodowle tkankowe, badania mające na celu wykrycie antygenu – metody immunoenzymatyczne, techniki immunoelektroforezy, podwójnej dyfuzji w żelu, Western blot, metody diagnostyczne z zakresu biologii molekularnej – PCR.

PCR jest metodą o bardzo wysokiej czułości (99%) i swoistości (98,9%). Dodatkowe atuty to niewielka ilość materiału potrzebna do badania i krótki czas oczekiwania na wyniki. Badanie PCR przyczyniło się do udoskonalenia zarówno prenatalnej jak i pourodzeniowej diagnostyki toksoplazmy wrodzonej [10].

ROZPOZNANIE ZAKAŻENIA U CIĘŻARNYCH I NOWORODKÓW

Z uwagi na wewnątrzkomórkowe bytowanie *T. gondii* mechanizmy odporności humoralnej mają drugorzędne znaczenie w ograniczaniu infekcji pierwotniakowej. Tym niemniej ocena odpowiedzi humoralnej poprzez analizę swoistych testów serologicznych stanowi podstawę diagnostyki zarówno ciężarnych, jak i noworodków. Przeciwciała klasy IgM pojawiają się w surowicy krwi już w 1 tygodniu po infekcji, ich stężenie gwałtownie zwiększa się, po czym utrzymują się one w niższym mianie przez 4-6 miesięcy, czasem do roku i dłużej. Nie przechodzą przez łożysko, dlatego ich wykrycie we krwi pępowinowej zwykle świadczy o zakażeniu wewnątrzmacicznym. Jednocześnie z IgM produkowane są przeciwciała IgA, które mogą utrzymywać się w surowicy 9 miesięcy i dłużej. Przeciwciała te również nie przechodzą przez łożysko. Swoiste IgG wykrywane są już w 2 tygodniu infekcji, osiągają szczytowe miano ok. 2-3 miesięcy, a następnie ich stężenie sukcesywnie maleje; są jednak obecne w surowicy do końca życia gospodarza, będąc dowodem na przebyte w przeszłości zarażenie *T. gondii*.

U ciężarnych testy serologiczne w kierunku zarażenia *T. gondii* są zalecane w kolejnych trymestrach ciąży. Kobiety seronegatywne należą do grupy wysokiego ryzyka. Powinny one wykonywać badania serologiczne przynajmniej raz w każdym trymestrze ciąży, a najlepiej co 4-8 tygodni. Kryterium pierwotnej toksoplazmozy jest pojawienie się u seronegatywnej kobiety dodatnich odczynów w kierunku *T. gondii*. Zakażenie jest prawdopodobne gdy wykazano: 3-4 krotny wzrost stężenia IgG i równoczesną obecność IgM i/lub IgA; wysokie stężenie IgG przy obecności

swoistych IgM i/lub IgA oraz pojawienie się limfadenopatii; wysokie stężenie IgG przy obecności IgM i/lub IgA w III trymestrze ciąży bez limfadenopatii. Niskie stężenie IgG przy obecności IgM lub wysokie IgG przy braku swoistych IgM wykluczają możliwość pierwotnego zarażenia w czasie ciąży. Dodatkowo odczyny IgM powinny być poddawane weryfikacji w laboratorium referencyjnym i analizowane przez specjalistę gdyż nieprawidłowa interpretacja testów serologicznych prowadzi do nadmiernie częstego rozpoznawania toksoplazmozy pierwotnej. W diagnostyce kobiet ciężarnych standardem jest określanie awidności IgG – stwierdzenie wysokiej awidności wyklucza zarażenie w ciągu ostatnich 3-4 miesięcy. Niska awidność nie ma znaczenia rozstrzygającego.

Przy zakażeniu ciężarnej może dojść do zakażenia płodu należy więc wykonać badanie PCR płynu owodniowego (metoda z wyboru). Skuteczność metody przy postawieniu rozpoznania rośnie przy połączeniu jej z próbą biologiczną. Stwierdzenie DNA *T. gondii* w płynie owodniowym jest dowodem zarażenia płodu natomiast wynik ujemny nie wyklucza rozpoznania [6].

Diagnostykaneonatalnaprzeprowadzanajestunoworodków matek, u których stwierdzono serokonwersję w czasie ciąży. Badania dotyczą noworodków, u których: nie wykonano diagnostyki prenatalnej, rozpoznano in utero toksoplazmozę wrodzoną oraz nie stwierdzono zarażenia *T. gondii* w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych prenatalnie. Poszukuje się pierwotniaków w łożysku przy pomocy PCR i inokulacji myszy oraz bada się krew pępowinową na obecność IgA, IgG, IgM. Badanie krwi pępowinowej wymaga weryfikacji z uwagi na możliwość domieszki krwi matki - po 14 dniach bada się krew obwodową [12]. Rozpoznanie jest pewne gdy u noworodka stwierdzi się dodatnie odczyny w klasie IgA i/lub IgM. Brak IgM i IgA występuje gdy do transmisji zakażenia doszło w ostatnich tygodniach ciąży lub jest związany z ich wygaśnięciem. Najczęstszą sytuacją kliniczną jest dodatni odczyn w klasie IgG przy braku IgM i IgA a ich miano jest takie jak u matki lub wyższe. Taki wynik ani nie potwierdza ani nie wyklucza choroby. Wskazana jest obserwacja zmian odczynów swoistych w czasie – w przypadku biernej transmisji IgG do negatywizacji wyników dochodzi między 6 a 12 miesiącem życia dziecka. Narastanie stężenia lub utrzymywanie dodatnich odczynów IgG powyżej 12-go miesiąca życia potwierdza ostatecznie rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej.

Każdy noworodek z podejrzeniem toksoplazmozy wrodzonej powinien być poddany ocenie klinicznej – badaniu okulistycznemu z badaniem dna oka, ocenie neurologicznej, badaniom obrazowym mózgu, badaniu audiologicznemu, nakłuciu lędźwiowemu z oceną płynu mózgowo-rdzeniowego.

LECZENIE TOKSOPLAZMOZY

Lekiem z wyboru u ciężarnych zarażonych *T. gondii* jest spiramycyna (Rovamycine) stosowana od chwili rozpoznania do rozwiązania, wykazująca szczególne powinowactwo z tkankami łożyska. Stosuje się ją w dawce 3g/dobę w 2-3-tygodniowych kursach powtarzanych co 2-3 tyg. W leczeniu toksoplazmozy u płodu wykorzystywane są również sulfonamidy o przedłużonym uwalnianiu

w połączeniu z pirymetaminą.

Na podstawie wyników wielośrodkowych badań stwierdzono, że ani stosowanie leczenia przeciwpierwotniakowego, ani czas od momentu stwierdzenia serokonwersji do rozpoczęcia terapii, nie wpływają na częstość zarażenia płodu. Jedynym istotnym czynnikiem jest wiek ciążowy, w którym doszło do serokonwersji u matki. Im wcześniej w czasie ciąży wystąpiło zarażenie matki, tym mniejsze jest ryzyko zarażenia płodu. Należy jednak podkreślić iż, leczenie przeciwpierwotniakowe znamienne poprawia rokowanie w toksoplazmozie wrodzonej, zmniejszając liczbę dzieci z poważnymi następstwami [8].

W terapii noworodka stosowane są różne schematy w zależności od postaci choroby i doświadczeń ośrodka. Stosuje się pirymetaminę (0,5-1mg/kg/dobę) w połączeniu z sulfadiazyną (50-100mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych) przez 12 miesięcy lub preparat złożony z 25mg pirymetaminy i 500mg sulfadoksyny przez 12 miesięcy w połączeniu z kwasem foliowym oraz prednizon do ustąpienia objawów. W trakcie leczenia antyfolianami obowiązuje kontrola morfologii krwi obwodowej wraz z rozmazem i aktywności transaminaz (początkowo raz na 2 tygodnie, a następnie raz w miesiącu).

MECHANIZMY ODPORNOŚCI W TOKSOPLAZMOZIE

Toxoplasma gondii wywołuje objawy chorobowe u żywicieli z obniżoną czynnością układu odpornościowego, natomiast jest nieszkodliwy u osób z prawidłowo działającym układem immunologicznym. Swoista odporność na toksoplazmozę przypomina odporność współtowarzyszącą, która chroni przewlekłe zarażonego żywiciela przed inwazją osobników tego samego gatunku. Osobniki, które pochodzą z inwazji pierwotnej, wzbudzając odporność swoistą otaczają się w okresie dochodzenia do dojrzałości warstwą antygenów swoistych dla żywiciela, co chroni je przed konsekwencjami wytwarzanej odporności.

Zasadniczą rolę w obronie przed zarażeniem *T. gondii* odgrywa odporność komórkowa. Inwazja pierwotniaka generuje silną odpowiedź limfocytów Th1 CD4+ i CD8+, komórek NK i makrofagów, prowadzącą do produkcji cytokin prozapalnych – interleukiny 12 (IL-12), interferonu γ (IFN- γ), czynnika martwiczego nowotworu α (TNF- α) [13]. 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.

Jednym z wielu mechanizmów chroniących gospodarza przed szybką replikacją tachyzoitów jest enzymatyczny rozkład tryptofanu (Trp) niezbędnego do namnażania pierwotniaka. Podczas infekcji pierwotniakiem obniżenie poziomu Trp odbywa się dzięki aktywności enzymu IDO (2,3-dioksygenaza indoloaminy). Produkcję enzymu w głównej mierze stymuluje IFN- γ , który jest główną cytokiną uformowanej odporności. Podwyższenie poziomu IFN- γ w surowicy krwi immunokompetentnych osób obserwuje się nierzadko przez kilka miesięcy od początku inwazji, natomiast jego obniżenie stwierdza się u osób

zakażonych HIV i z jednoczesną toksoplazmozą objawową. Zablockowanie produkcji IFN- γ u doświadczalnie zarażonych zwierząt prowadzi do znamiennego wzrostu śmiertelności w przebiegu inwazji ostrej lub reaktywacji zakażeń przewlekłych [6,13].

Do zwiększonej fizjologicznie degradacji tryptofanu dochodzi również w trakcie ciąży. Enzym IDO metabolizuje tryptofan do N-formylokynureniny. Stopień enzymatycznego rozkładu tryptofanu koreluje z tygodniem ciąży – najwyższy stosunek Kyn/Trp i jednocześnie najniższy poziom Trp obserwuje się w końcowych etapach ciąży. Za obniżenie poziomu Trp w czasie ciąży odpowiedzialny jest głównie enzym IDO [14]. Dlatego też określenie stosunku Kyn/Trp pozwala oszacować aktywność enzymu IDO. Wykazano, iż aktywność enzymu jest wyższa w końcowych etapach ciąży niż w jej początkowym okresie, co potwierdza obserwację najniższego poziomu Trp w ostatnim trymestrze ciąży. Badania dotyczyły kobiet zdrowych, nie zainfekowanych *T. gondii* [15]. Rozkład Trp przez IDO odgrywa bardzo ważną rolę w indukcji tolerancji płodowej [16].

Godny uwagi jest też fakt, iż pierwotne zakażenie matki toksoplazmozą nie implikuje konieczności zainfekowania płodu. Na 200-300 tys. przypadków pierwotnej infekcji *T. gondii* stwierdzonych we Francji – 2700 dotyczyło kobiet w ciąży, a to skutkowało 600 przypadkami wrodzonej toksoplazmozy, czyli transmisji pasożyta na płód. Zakażenie *T. gondii* płodu w czasie ciąży ma związek najprawdopodobniej z nasileniem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego – generowanej przez limfocyty Th-1, szczególnie CD8+ i produkcją IFN- γ . Infekcja płodu następuje bardzo wcześnie, zaraz po pierwotnym zakażeniu matki – w pierwszych tygodniach od zakażenia, co stwierdzono na modelu mysim (myszy BALB/c).

Wykazano, że istotną rolę w odporności płodu na zakażenie *T. gondii* pełnią komórki NK. Wzrost poziomu komórek NK obniżał istotnie transmisję pasożyta na płód. Komórki NK są odpowiedzialne za szybką reakcję obronną przeciwko *T. gondii* poprzez produkcję IFN- γ . Toteż wydawało się, że obecność IFN- γ przyczynia się do ograniczenia transmisji pasożyta poprzez łożysko. Jednak gdy neutralizowano całkowicie IFN- γ – owszem zaobserwowano znaczny wzrost ilości pasożyta krążącego we krwi matki, ale przekazanie *T. gondii* na płód było znacznie ograniczone [17].

Studia in vitro na komórkach trofoblastu linii BeWo potwierdzają, że IFN- γ jest niezbędny do adhezji zainfekowanych *T. gondii* monocytów, zwiększając transmisję pasożyta na płód. Po infekcji komórki trofoblastu, w przeciwieństwie do innych typów komórek, nie są w stanie ograniczyć namnażania pasożyta gdy są stymulowane IFN- γ . Badania in vitro i in vivo na myszach potwierdzają zależność transmisji pasożyta od matki na płód od wzrostu produkcji IFN- γ . Dotychczas nie przeprowadzono takich badań na ludziach.

Istnieje natomiast ścisły związek pomiędzy indukcją IFN- γ w zainfekowanym organizmie, a produkcją enzymu IDO, a co za tym idzie obniżeniem poziomu Trp w organizmie. Potwierdzono jednocześnie fizjologiczny wzrost degradacji tryptofanu w trakcie ciąży u kobiet nie zainfekowanych *T. gondii*, związany z aktywnością enzymu IDO. Co znamienne, u zdrowych kobiet ciężarnych, wzrost aktywności tego enzymu obserwuje się w ostatnim trymestrze ciąży.

MOŻLIWOŚCI ELIMINACJI TOKSOPLAZMOZY W ŚWIELE DZIAŁAŃ ZDROWIA PUBLICZNEGO

Sposób transmisji *Toxoplasma gondii* jest dokładnie poznany i zalecenia higieniczne, zwłaszcza dla kobiet w ciąży, jasno sprecyzowane. Stąd też rola edukacji zdrowotnej w zapobieganiu toksoplazmozie powinna być ogromna. Określenie jednak jej skuteczności w prewencji toksoplazmozy wrodzonej następcza wiele trudności, dlatego też na świecie rzadko podejmowano tego typu badania, w Polsce zaś nie podejmowano ich w ogóle.

Badania wpływu intensywnej edukacji zdrowotnej w zakresie toksoplazmozy po raz pierwszy przeprowadził Pawłowski i wsp. w latach 1991-1997. Polegały one na zainteresowaniu problemem toksoplazmozy mediów i uczniów szkół średnich, organizowaniu dodatkowych szkoleń dla personelu medycznego, w szczególności z oddziałów ginekologiczno-położniczych i edukacji zdrowotnej kobiet ciężarnych poprzez wydanie broszury informacyjnej o toksoplazmozie i zapobieganiu wrodzonym zakażeniom w ciąży. Wpływ podjętych działań określano za pomocą kwestionariusza i analizy danych epidemiologicznych. Na przestrzeni lat 1991-1997 stwierdzono spadek seropozytywności u ciężarnych w kierunku toksoplazmozy z 58,9% do 43,7% - trudno ocenić związek pomiędzy spadkiem a prowadzoną kampanią edukacyjną. W tym czasie nastąpił jednak zdecydowany wzrost świadomości ciężarnych dotyczący ryzyka toksoplazmy wrodzonej z 24,3% w latach 1991-1992 do 45,2% w roku 1997. Przestrzeganie zasad higieny związanych z zapobieganiem toksoplazmozie obserwowano u 55,2% ciężarnych. Mimo posiadanej świadomości ryzyka toksoplazmozy wrodzonej u 31,4% tych ciężarnych nie miało to wpływu na zmianę zwyczajów higienicznych. Z kolei poprawne nawyki higieniczne obserwowano u 44,1% ciężarnych nieświadomych ryzyka toksoplazmozy [18,19].

Przykład badań Pawłowskiego i wsp. pokazuje, że niezbędne są bardziej intensywne i miarodajne metody prowadzenia edukacji zdrowotnej w zakresie higieny osobistej i obróbki żywności, szczególnie u kobiet będących w ciąży po raz pierwszy i pochodzących ze wsi. Nie bez znaczenia jest włączanie problemów toksoplazmozy do szkolenia lekarzy, pielęgniarek i położnych, zarówno w zakresie organizowania programów nadzorujących i edukacyjnych dla pacjentek, jak też zapewnienia długotrwałej opieki medycznej osobom cierpiącym na toksoplazmozę wrodzoną.

Bardzo istotnym aspektem prewencji wielu chorób będących wynikiem zakażeń, czy to pasożytniczych czy bakteryjnych, są szczepienia ochronne. Szczepionki przeciwtoksoplazmowe znalazły dotychczas zastosowanie jedynie w praktyce weterynaryjnej w celu zmniejszenia śmiertelności i liczby poronień wśród owiec i bydła domowego oraz ograniczenia ryzyka rozprzestrzeniania oocyst w środowisku przez zarażone koty. Ze względu na brak satysfakcjonującej odporności poszczepiennej oraz istotne ryzyko związane z wprowadzeniem do organizmu żywych, zmutowanych szczepów pierwotniaka, w chwili obecnej nie mogą być one wykorzystane u człowieka. Trzeba podkreślić, że w zapobieganiu toksoplazmozie na drodze szczepień istnieją trudności w skonstruowaniu

szczepionki zabezpieczającej w pełni przed inwazją, szczególnie u ludzi, wynikają z osobiwej natury odporności przeciw toksoplazmowej, która ma postać odporności śródzakaźnej. Odporność śródzakaźna zmusza pasożyta do mało aktywnego pobytu w organizmie żywicielskim, ale sprzyja jednocześnie toksoplazmom w zachowywaniu cech właściwych patogenom oportunistycznym. Ponieważ odporność, powstająca w naturalnych inwazjach toksoplazmowych nie doprowadza do eliminacji wszystkich osobników populacji inwazjującej, możliwość wytworzenia takiej odporności (ang. sterile immunity) na drodze szczepień ochronnych wydaje się co najmniej wątpliwa. Niemniej jednak opracowanie takiej szczepionki mogłoby odegrać kluczową rolę w zapobieganiu zarażeniom *T. gondii* matek i tym samym chronić ich dzieci przed skutkami toksoplazmozy wrodzonej. Nadzieję na opracowanie skutecznej szczepionki dają wyniki najnowszych badań przeprowadzonych przez zespół badaczy z Politechniki Gdańskiej. Do opracowania szczepionki przeciwko

toksoplazmozie mogą posłużyć opracowane przez naukowców chimeryczne fimbrie typu Dr zawierające epitopy białek antygenowych – SAG1, MAG1 i GRA1 – pasożyta *T. gondii*. Otrzymane preparaty chimerycznych fimbrii były wykorzystywane do immunizacji zwierząt. Wstępne wyniki są bardzo obiecujące, okazało się, że preparat podnosi zdolności protekcyjne myszy przeciwko infekcji pasożytem, a wzbogacony adjuwantem Freund'a redukuje o 89% ilość cyst obecnych w mózgu zakażanych myszy [5,13,20-22].

W praktyce pierwszą linią diagnostyki laboratoryjnej są swoiste testy serologiczne. Klasyczne metody serologicznego rozpoznawania wczesnej toksoplazmozy obejmują stwierdzenie rosnącego albo już wysokiego poziomu przeciwciał IgG, lub stwierdzenie przeciwciał IgM. Różnicowanie świeżego zarażenia i przewlekłej inwazji ma kluczowe znaczenie zwłaszcza wówczas, gdy reaktywność swoistych przeciwciał stwierdzamy w czasie ciąży. Warty podkreślenia jest fakt niskiej swoistości testów serologicznych (28–47%), przy ich dużej czułości sięgającej 97%. Do oceny statusu

TABELA 1. Sugestie przyszłych badań i działań.

PREWENCJA		BADANIA	INICJATYWA
PIERWOTNA	Edukacja zdrowotna	Określenie skuteczności i przydatności programów oraz ich poprawa i dostosowywanie	Edukacja kobiet ciężarnych w zakresie higieny osobistej i obróbki żywności przed spożyciem. Szkolenie dostawców usług medycznych w zakresie opracowywania i organizowania medycznych programów nadzorujących i edukacyjnych. Zapewnienie ciągłej opieki medycznej osobom cierpiącym na toksoplazmozę wrodzoną lub powikłania po przebytej chorobie.
	Szczepienia	Szczepienia zapobiegające chorobie jak też szczepienia lecznicze, zarówno dla ludzi jak i zwierząt.	
	Zdrowie Publiczne (Bezpieczeństwo żywności)	Standaryzacja testów wykorzystywanych do badań mięsa w kierunku <i>T. gondii</i> . Badania wody wykorzystywanej w produkcji i przetwórstwie warzyw, owoców oraz mięsa. Badania wody pitnej. Badania mięsa w kierunku cyst pasożyta - zarówno mięsa przechowywanego jak i przetwarzanego w celach komercyjnych.	Lokalne monitorowanie i nadzór nad czynnikami ryzyka. Monitorowanie produktów i wyrobów mięsnych z wieprzowiny, jagnięciny, baraniny, których proces produkcyjny zachodzi w temp. poniżej 67°C.
WTÓRNA	Diagnostyka	Nowe testy wykrywające wczesne pierwotne infekcje u kobiet ciężarnych i noworodków.	Monitorowanie skuteczności programów screeningowych i leczenia.
	Leczenie	Badania kliniczne skutków i skali choroby (kraje nie prowadzące obowiązkowych badań w kierunku toksoplazmozy - w tym Polska). Porównawcze badania kliniczne nad skutecznością potencjalnych nowych leków. Identyfikacja genetycznych markerów zwiększających ciężkość powikłań. Rozważenie hipotezy stworzenia szczepionki terapeutycznej stosowanej w profilaktyce i nawrotach choroby.	Ogólnokrajowy rejestr wyników tomografii komputerowej wraz z rejestrem kobiet ciężarnych zgłoszonych do leczenia oraz dzieci zdiagnozowanych w momencie urodzenia (włącznie z długoterminowym monitorowaniem efektów leczenia). Monitorowanie stopnia wchłonięcia leku przez zainfekowaną ciężarną i płód, w odniesieniu do efektów leczenia. Monitorowanie ciężkich przypadków ubocznych efektów leczenia.

Źródło: Buffolano W. Parassitologia 2008; 50:37-43.

pacjenta rzadko wystarcza pojedynczy test serologiczny, najbardziej miarodajna jest kombinacja kilku testów i ocena swoistej odpowiedzi serologicznej w czasie. Wiele trudności jednak nastęrcza określenie fazy zarażenia, zarówno z powodu zmiennej i zależnej od wielu czynników wielkości odpowiedzi swoistych IgG, jaki i z powodu częstego występowania przedłużającej się odpowiedzi w klasie IgM. Dlatego też poza określeniem stężenia i dynamiki swoistych IgG, w praktyce stosuje się również testy różnicujące IgG (np. test awidności IgG).

Konieczne są jednak metody, które bez ograniczeń i jednoznacznie będą wykrywały pierwotne infekcje *T. gondii* zarówno u przyszłych matek jak i u płodu, bez ryzyka zdrowotnego dla obojga [3,6,23,24]. Zarażenie *T. gondii* u ludzi jest szczególnie groźne w przypadkach obniżonej odporności oraz dla kobiet w ciąży, ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych zmian narządowych oraz wad wrodzonych u płodu. U osób dorosłych ze sprawnym układem immunologicznym inwazja *Toxoplasma gondii* ma zwykle przebieg bezobjawowy. Leczeniem przeciwpierwotniakowym powinny być objęte wszystkie dzieci z rozpoznaniem toksoplazmozy wrodzonej. Zaleca się, aby w krajach, które nie prowadzą obowiązkowej diagnostyki ciężarnych w kierunku toksoplazmozy (w tym także Polska) monitorowano kliniczne skutki i skalę choroby poprzez prowadzenie rejestrów kobiet ciężarnych zgłoszonych do leczenia oraz dzieci zdiagnozowanych w momencie urodzenia, włącznie z długoterminowym monitorowaniem efektów leczenia. Koniecznością wydają się także porównawcze badania kliniczne w zakresie skuteczności leków – zarówno nowych jak i tych już stosowanych. Poprawę skuteczności terapii może przynieść monitorowanie ciężkich przypadków efektów ubocznych stosowania leków połączone z próbą identyfikacji markerów genetycznych związanych ze wzrostem ryzyka powikłań po zastosowaniu terapii. Sugestie przyszłych badań i działań które powinny zostać podjęte w ramach szeroko rozumianej prewencji toksoplazmozy (w tym wrodzonej) zostały przedstawione w Tabeli 1 [24,25].

PIŚMIENICTWO

- Kim K, Weiss LM. Toxoplasma: the next 100 years, Microbes Infect. 2008 July; 10(9): 978–84. doi:10.1016/j.micinf.2008;07.015.
- Śpiewak E, Małafiej E. Toksoplazmoza – wybrane zagadnienia epidemiologii, kliniki i diagnostyki, Mikrobiol Med 1996;1:14-28.
- Sroka J. Seroepidemiology of toxoplasmosis in the Lublin region, Ann Agric Environ Med 2001;8:25–31.
- Meerburg BG, Kijlstra A. Changing climate-changing pathogens: Toxoplasma gondii in North Western-Europe, Online Springerlink.com
- Paul M. Toksoplazmoza – groźna choroba pasożytnicza kobiet ciężarnych i pacjentów z osłabioną funkcją układu odpornościowego, Kosmos 2005;266:77-88.
- Niezgoda A, Dobrzańska A. Toksoplazmoza wrodzona – rozpoznawanie i leczenie, Przew Lek, 2008;2:44-50.
- Sobieszkańska BM. Toksoplazmoza, Wrocław, AM Wrocław, 1999.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, Jenum PA, Hedman K, Naessens A. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Obstet Gynecol, 1999;180:410-15.
- Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus, Bull. N.J. Acad. Med., 1974;50:146.
- Sroka J, Ziomko I. Metody rozpoznawania toksoplazmozy, Med Wet, 2008;64(2):132-5.

- Bessieres MH, Berrebi A, Rolland M. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in 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.
- Dzbeński TH. Intrygujące aspekty odporności i zapobiegania w Toksoplazmozie, Przegl Epidemiol 2003;57:571-7.
- Schrocksadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation, Clinica Chimica Acta 2006 Feb;364(12):82-90.
- Alegre E, Lopez AS, Diaz-Lagares A, Gonzales A. Study of the plasmatic levels of tryptophan and kynurenine throughout pregnancy, Clinica Chimica Acta 2008 Jul 17;393(2):132-3.
- Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T. Immunologia, Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007.
- Pfaff AW, Candolfi E. New insights in toxoplasmosis immunology during pregnancy. Perspective for vaccine prevention, Parassitologia 2008 Jun;50(1-2):55-8.
- Pawłowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J. Impact of health education on knowledge and prevention behaviour for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. Health Educ Res 2001;16:493-502.
- Pawłowski ZS. Toksoplazmoza w Wielkopolsce w latach 1990-2000, Przegl Epidemiol, 2002;56:409-17.
- Jongert E, Roberts CW, Gargano N, Förster-Wald E, Petersen E. Vaccines against Toxoplasma gondii: challenges and opportunities, Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar;104(2):252-66.
- Gatkowska J, Gasior A, Kur J, Długowska H. Toxoplasma gondii: chimeric Dr fimbriae as a recombinant vaccine against toxoplasmosis, Exp Parasitol, 2008 Feb;118(2):266-70.
- Gasior A. Konstrukcja i wstępna ocena użyteczności szczepionki anty-Toxoplasma gondii opartej na chimericznych fimbriach Escherichia coli typu Dr z epitopami antygenów SAG1, GRA1 lub MAG1. Rozprawa doktorska, Politechnika Gdańska, 2007.
- Basiak W, Żarnowska H, Dziubek Z, Kajfasz P. Przydatność odczynów serologicznych w rozpoznawaniu wczesnej fazy zarażenia Toxoplasma gondii, Przegl Epidemiol 2001;55:475-82.
- Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. J Infect Dis. 2001 Apr 15;183(8):1248-53.
- Buffalano W. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. Parassitologia 2008; 50: 37-43.

Informacje o Autorach

Prof. zw. dr hab. n. med. **LESZEK WDOWIAK** – Konsultant Krajowy w dziedzinie Zdrowia Publicznego; kierownik, Katedra Zdrowia Publicznego Wyższej Szkoły Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie; dyrektor, Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie. Dr n. med. **LUCYNA KAPKA** – adiunkt, Katedra Zdrowia Publicznego, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie; kierownik, Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie; dr n. med. **MACIEJ SKRZYPCZAK** – II Katedra i Klinika Ginekologii, II Wydział Lekarski z Oddziałem Angiojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; lek. med. **KATARZYNA PERZYŁO** – Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie; mgr **MAŁGORZATA CYRANKA** – biolog, Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie.

Adres do korespondencji

Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin