

Andrzej Zieliński

## TOKSOPLAZMOZA U OSÓB Z AIDS

Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS w Warszawie  
Dyrektor – dr n. med. A. Horban

*Toksoplazmoza u osób z AIDS ma swą wyraźną specyfikę, która odróżnia ją od przypadków występujących u osób z pełną odpornością. Praca omawia pewne, istotne dla przebiegu klinicznego, cechy samego pasożyta oraz epidemiologię, histopatologię i klinikę toksoplazmozy w warunkach obniżenia odporności organizmu.*

**Toksoplazmozowe zapalenie mózgu** zostało opisane w 1968 roku u grupy osób chorych na nowotwory (1), a w 1979 opisano po raz pierwszy toksoplazmozowy ropień mózgu u immunosupresyjnego pacjenta po przeszczepie serca (2). Dopiero jednak pojawienie się AIDS spowodowało, że lekarze uświadomili sobie znaczenie toksoplazmozy mózgu u osób z obniżoną odpornością (3).

**Toksoplazmoza** oznacza kliniczny zespół spowodowany przez *Toxoplasma gondii*. Nabyte po urodzeniu zakażenie toksoplazmozowe w 90% przebiega bezobjawowo zarówno u dorosłych jak i u dzieci i polega głównie na przetrwaniu *T. gondii* w tkankach w postaci cyst. Uczynnienie przewlekłego zakażenia w postaci czynnej toksoplazmozy występuje niemal wyłącznie u pacjentów z głębokim upośledzeniem układu odpornościowego. Najczęstszą postacią kliniczną jest zapalenie mózgu z tworzeniem się ropni (3, 11), zapalenie płuc (4,5) oraz zapalenie siatkówki i naczyńówki oka (6). Inne umiejscowienia, a także zajęcie wielu narządów występuje rzadziej. U chorych z AIDS zdarzają się też, choć bardzo rzadko, wypadki ostrej toksoplazmozy w wyniku świeżego zakażenia o gwałtownym przebiegu z ciężkimi objawami ogólnymi i zazwyczaj z zajęciem wielu narządów (7).

## ETIOLOGIA

*Toxoplasma gondii* (TG) jest obligatoryjnym pierwotniakiem wewnątrzkomórkowym klasy *Sporozoa*. Jest prawie wszechobecna w środowisku i jej naturalnymi rezerwuarami są koty, ptaki i zwierzęta domowe, przy czym koty stanowią gospodarza pierwotnego (właściwego), a inne zwierzęta są gospodarzami wtórnymi. Pasożyt występuje w dwóch typach cykli: jelitowo-nabłonkowy cykl płciowy dokonujący się w organizmie kota oraz niepłciowy (8).

W odporności organizmu na infekcję toksoplazmozową szczególną rolę odgrywa odporność komórkowa. Jakkolwiek wykazano na modelach zwierzęcych najważniejszą rolę limfocytów CD8 w odporności, to liczni autorzy podkreślają też ważność limfocytów CD4 (19, 20, 21), a także makrofagów, komórek NK (natural killer) oraz LAK (lymfokine activated killer). Limfocyty CD8 działają przez swoją aktywność cytotoksyczną w stosunku do komórek zakażonych przez TG, a także przez wydzielanie cytokin takich jak interferon gamma (19, 20). Obniżenie poziomu komórek CD4 hamuje zarówno komórkowe jak i humoralne reakcje w stosunku do pasożyta (22, 23).

Infekcja TG powoduje powstawanie przeciwciał w grupach IgG, IgM, IgA, IgE przeciw rozmaitym białkom pasożyta. Stanowią one podstawę immunologicznych testów diagnostycznych, jednak same nie zapewniają dostatecznej ochrony przed zjadliwymi odmianami pasożyta. Dopiero we współdziałaniu z odpornością komórkową ich efekt okazuje się znaczący (24, 25).

**Cytokiny:** Interferon gamma (INF-gamma) jest ważnym mediatorem obrony przed TG. U przewlekle zainfekowanych myszy podanie przeciwciał monoklonalnych przeciw interferonowi gamma powodowało rozwinięcie się zapalenia mózgu podobnego do tego jakie obserwujemy w AIDS (26, 27, 28). W przeciwieństwie do interferonu gamma, interleukina-6 (IL-6), obecna w surowicy myszy w okresie ostrego zakażenia, ma hamujący wpływ na aktywowanie przez interferon gamma makrofagów do niszczenia TG (29, 30). Obserwowano też, że tachyzoity w obecności interleukiny-6 namnażają się szybciej. Rolą *tumor necrosis factor* alfa (TNF-alfa) jest wspomaganie szeregu działań makrofagów aktywowanych przez INF-gamma przeciwko TG (31, 32).

**Do niespecyficznych komórek efektorowych:** monocytów, leukocytów obojętno-chłonnych i makrofagów TG dostaje się drogą inwazji tych komórek lub przez fagocytozę i tam zazwyczaj ginie. Makrofagi jednak zależnie od ich umiejscowienia mogą hamować rozwój TG samodzielnie lub wymagają do tego aktywacji przez cytokiny (33, 34, 35).

## EPIDEMIOLOGIA

Infekcje *Toxoplasma gondii* u ludzi są rozpowszechnione na całym świecie. Mniej przypadków spotyka się na dużych wysokościach w górach, w obszarach chłodnych i w suchym, gorącym klimacie. Nie stwierdzono różnic pomiędzy płciami. Częstość zakażeń wzrasta z wiekiem we wszystkich badanych populacjach. Najczęstszą drogą zakażenia jest spożycie niedogotowanego lub niedopieczonego mięsa zawierającego cysty tkankowe. Baranina i wieprzowina są częściej przyczyną zakażenia niż wołowina. Inną drogę zakażenia stanowią oocysty znajdujące się w wodzie lub w jedzeniu, a pochodzące z fekalii kota (36–40).

Transmisja przezłożyskowa występuje w wypadku ostrej infekcji w czasie ciąży, natomiast kwestionowana jest taka możliwość w przypadkach przewlekłych infekcji u kobiet z zachowaną odpornością (41). Sprawa transmisji *Toxoplasma gondii* w przypadkach przewlekłej toksoplazmozy od matek HIV(+) wymaga nadal wyjaśnienia. Stwierdzano znacznie większą częstość zakażeń TG u dzieci matek HIV(+) niż w wypadku matek HIV(-). W większości przypadków transmisji TG towarzyszyła

transmisja HIV, co pozwala przypuszczać, iż istnieje podobieństwo mechanizmów transmisji (41, 42).

Częstość występowania infekcji toksoplazmowej w danej populacji rzutuje wprost na częstość występowania toksoplazmowego zapalenia mózgu u osób z AIDS należących do tej populacji. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania przeciwciał przeciw TG u osób HIV(+) waha się zależnie od miejsca w granicach 10–45%, natomiast w pewnych obszarach Zachodniej Europy i Afryki aż 50–78%. Różnice te są zależne od klimatu, poziomu higieny i obyczajów kulinarnych. Ocenia się, że spośród osób HIV(+) z przeciwciałami przeciw TG, po wejściu w okres AIDS toksoplazmowe zapalenie mózgu rozwija 20–47% (43–45). Prawdopodobieństwo rozwinięcia toksoplazmozy mózgu zwiększa się znacznie (2–3 krotnie) u chorych z liczbą CD4 poniżej 100 w porównaniu z okresem, gdy liczba limfocytów CD4 pozostawała pomiędzy 100 a 200 (46). Chorzy na AIDS w Afryce rzadko dożywają niskich wartości CD4.

Infekcja toksoplazmowa osób HIV (+), które do tej pory nie miały przeciwciał przeciw TG zdarza się w USA z szacunkową częstością 2% w ciągu 2 lat, a we Francji około 5% w tym samym czasie, co odzwierciedla względną częstość występowania toksoplazmozy w tych krajach. Opisywana we Francji ostra toksoplazmoza w okresie AIDS jest w USA niezwykle rzadka (48, 49).

## PATOFIZJOLOGIA I PATOLOGIA

Jak to stwierdzono w badaniach na modelach zwierzęcych cysty tkankowe mogą niekiedy bez uchwytnej przyczyny pękać i uwalniać bradyzoity. Jeśli zjawisko to zachodzi u osobnika z pełną odpornością, następuje lokalna reakcja zapalna z naciekami limfocytarnymi. W mózgu wytwarza się guzek mikroglejowy wskazujący na szybką reakcję immunologiczną (50).

Reakcja komórkowa jest szczególnie istotnym komponentem obrony organizmu przed TG i pojawienie się AIDS z towarzyszącymi mu zaburzeniami immunologicznymi w postaci dysfunkcji limfocytów T, makrofagów i komórek NK wykazało ich rolę w utrzymywaniu infekcji toksoplazmowej w uśpieniu (43). Pęknięcie cyst u chorych z AIDS nie jest kontrolowane przez komórkowe reakcje immunologiczne. Bradyzoity zmieniają się w szybko namnażające tachyzoity prowadząc do zapalenia tkanki, w miejscu gdzie znajdowała się pęknięta cysta. Najczęściej jest to zapalenie mózgu z tworzeniem się ropni. Lokalnym zmianom zapalnym towarzyszy w 14–38% przypadków obecność tachyzoitów we krwi, co wskazuje na możliwość rozsiewu krwiopochodnego (3).

## ZMIANY HISTOPATOLOGICZNE

Ropnie toksoplazmowe w mózgu mają trzy charakterystyczne strefy. **Strefa centralna** jest nieunaczyniona i zawiera bezpostaciowy materiał z kilkoma organizmami. Naczynia jeśli nawet są obecne w tej strefie mają pozamykane światło i są martwiczo zmienione. **Strefa pośrednia** jest przekrwiona z wyraźnymi naciekami

zapalnymi. Znajdują się w niej rozsiane ogniska martwicy z licznymi wewnątrz i zewnątrzkomórkowymi tachyzoitami wokół tych ognisk. Wokół ścian naczyń obecne są limfocyty, komórki plazmatyczne i makrofagi. **Strefa zewnętrzna** zawiera cysty toksoplazmozowe oraz nieliczne tachyzoity (9, 44).

Obserwowana bywa też „forma rozlana” toksoplazmozowego zapalenia mózgu bez tworzenia ropni z histopatologicznym obrazem gęsto usianych guzków mikroglejowych w szarej substancji mózgu, mózdzku i pnia.

Ropnie toksoplazmozowe najczęściej zlokalizowane są w półkulach mózgowych (91%), jądrach podstawy mózgu (78%), mózdzku (51%) i pniu mózgu (31%). Rdzeń kręgowy bywa zajęty stosunkowo rzadko (6%) (53).

Zajęcie  **płuc**  jest obserwowane coraz częściej u chorych z AIDS i pod względem częstości ustępuje tylko zapaleniu mózgu. Badanie histopatologiczne najczęściej potwierdza zapalenie śródmiąższowe, rzadziej ogniska martwicy lub obszary konsolidacji. Tachyzoity występują w komórkach wyściółki pęcherzyków lub w makrofagach pęcherzykowych lub pozakomórkowo w pęcherzykach. Obserwowano też zajęcie opłucnej i stwierdzano tachyzoity w płynie opłucnowym (55).

**Chorioretinitis** występuje w postaci obszarów martwicy koagulacyjnej zajmującej wszystkie warstwy siatkówki. Cysty i tachyzoity są znajdowane w ogniskach martwicy. Odczyn zapalny jest zwykle niewielki. W ogniskach martwicy naczynia są wypełnione złoгами włókniaka. Zmiany są zazwyczaj wielogniskowe i obustronne (56).

Zajęcie  **serca**  jest często potwierdzane w czasie autopsji, ale rzadko prowadzi do istotnych zaburzeń czynnościowych dających zmiany obserwowane klinicznie zazwyczaj w postaci zapalenia mięśnia sercowego z ogniskami martwicy i obrzękiem oraz naciekami zapalnymi. Obserwowane było też tworzenie się ropni w mięśniu sercowym. Podobne zmiany obserwowano też i w mięśniach szkieletowych (57–59).

Zmiany histopatologiczne w  **przewodzie pokarmowym**  mogą dotyczyć tylko obecności pasożytów w komórkach nabłonka, ale mogą też polegać na rozlanych zmianach zapalnych z martwicą. Każdy odcinek przewodu pokarmowego może być zajęty, przy czym w różnych jego odcinkach intensywność zmian może być bardzo różnaita (60, 61).

Zdolność TG do wnikania do każdej niemal komórki sprawia, iż znajdowano tego pasożyta we wszystkich niemal narządach. Oprócz wyżej wymienionych w: jądrach, wątrobie, trzustce, gruczole krokowym, nadnerczach, nerkach, szpiku kostnym, jajnikach i tarczycy. W każdym z tych narządów zmiany mogą się wahać od obecności pasożytów bez żadnej reakcji do nacieków zapalnych z ogniskową lub rozlaną martwicą (9).

## OBJAWY KLINICZNE

U osób z AIDS objawy kliniczne zależą najczęściej od zajęcia  **mózgu** , a następnie  **płuc**  i  **oka** . Znacznie rzadziej źródłem objawów klinicznych bywa zajęcie innych narządów. Dzieje się tak mimo, iż u wielu pacjentów, którzy zmarli z powodu toksoplazmowego zapalenia mózgu znajdowane jest w autopsji zajęcie wielu narządów (9).

Należy jednak pamiętać, że rozsiana toksoplazmoza może prezentować się jako ostry zespół ze wstrząsem septycznym i rozsiانym wewnątrznaczyniowym wykrzepia-

niem oraz zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Tak dramatyczny obraz opisywany był w ostrym zakażeniu toksoplazmowym nabytym w zaawansowanym AIDS oraz w ciężkich postaciach płucnych (4, 85).

Objawy ze strony **układu nerwowego** z racji ich charakteru wielogniskowego lub rozlanego dają dużą różnorodność postaci klinicznych: zaburzenia świadomości, napady drgawkowe, osłabienie siły mięśniowej, ogniskowe zaburzenia ruchowe lub czuciowe, objawy mózdkowe, objawy oponowe, zaburzenia koordynacji ruchów i zmiany psychiczne. Najczęściej jednak (w 58–89% przypadków) obraz kliniczny odpowiada początkowi podostremu z ogniskowymi objawami neurologicznymi. Rzadziej (15–25%) początek jest ostry z wystąpieniem drgawek toniczno-klonicznych. Objawy ogniskowe to najczęściej niedowład połowiczy i zaburzenia mowy. Przy zajęciu pnia obserwujemy porażenia nerwów czaszkowych. Niemal dwie trzecie chorych z toksoplazmowym zapaleniem mózgu demonstruje zaburzenia uogólnione z dezorientacją, zaburzeniami myślenia, stanami przedśpiączkowymi lub śpiączką. Rzadkie są takie objawy jak parkinsonizm, drgawki lokalne, płasawica i hemibalizm, czy zaburzenia przysadkowe jak niewydolność przysadki, moczówka prosta, czy zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Objawy neuropsychiatryczne to zazwyczaj zespoły paranoidalne, otępienie, niepokój ruchowy. W wypadku rozlanego zapalenia mózgu przebieg jest gwałtowny, objawy ogniskowe nie występują, natomiast w obrazie dominują szybko postępujące zaburzenia świadomości prowadzące do głębokiej śpiączki (62–64).

Najczęstszym obrazem klinicznym przy zajęciu **płuc** przez TG jest stan podobny do obserwowanego w PCP: przewlekłe stany gorączkowe z dusznością i obustronnymi najczęściej naciekami śródmiąższowymi. Rzadziej opisywane były: obustronna limfadenopatia wętkowa, wysięk opłucnowy, a także zmiany guzkowe, jamiste oraz nacieki pęcherzykowe. Nacieki guzkowe z limfadenopatią wętkową i wysiękiem opłucnowym stanowią obraz przypominający gruźlicę płuc i daleko odbiegający od obrazów obserwowanych w PCP. W około 50% przypadków toksoplazmozie płucnej towarzyszy zajęcie innych narządów (4, 5, 9).

Zmiany **oczne** w przebiegu toksoplazmozy występują stosunkowo rzadko u chorych z AIDS. Najczęstszymi objawami są: ból gałek ocznych i obniżenie ostrości wzroku. W badaniu dna oka obraz odpowiada martwiczemu zapaleniu siatkówki i naczyńki. Zmiany są białe-żółte z zatartymi brzegami. Często zmiany są wielogniskowe (17–50%), dwustronne (18–40%) i w około 10% przypadków występuje zajęcie nerwu wzrokowego. Czasem zmiany zapalne mogą dotyczyć również ciała szklanego. Zapalenie naczyń i krwotoki śródgalkowe są bardzo rzadkie. W 29–63% przypadków zmian ocznych współwystępuje toksoplazmowe zapalenie mózgu. W porównaniu z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zmiany te są zwykle położone bardziej centralnie, obrzęk zaznaczony jest silniej i brzegi ich są mniej ostre. W angiografii z fluoresceiną w toksoplazmowym zapaleniu siatkówki fluorescencja rozpoczyna się na obwodzie i postępuje do środka, odwrotnie niż w zapaleniu cytomegalowirusowym. Choroby siatkówki o następujących etiologiach mogą przypominać zmiany oczne spowodowane toksoplazmozą: syfilis, wirus opryszczki, wirus *Varicella-Zoster*, chłoniaki, *Pneumocystis carinii* i infekcje grzybicze. Rozpoznanie ostateczne wymaga biopsji siatkówki, ale w większości przypadków opieramy się na badaniu dna oka i na poprawie przy etiotropowym leczeniu toksoplazmozy (6, 9, 56).

Mimo częstych potwierdzeń w autopsji zajęcia serca przez toksoplazmozę, sercowe objawy kliniczne są stwierdzane bardzo rzadko. Toksoplazmозowe zapalenie mięśnia sercowego manifestuje się raczej niewydolnością serca niż zaburzeniami rytmu i przewodzenia (9, 57, 65).

Zmiany w innych narządach, niemal wszystkich, były opisywane u pacjentów z AIDS. Jednak były to przypadki sporadyczne lub dotyczyły postaci uogólnionych.

## TOKSOPLAZMOZA WRODZONA

U dzieci kobiet z prawidłową odpornością przebycie infekcji toksoplazmозowej przed zajściem w ciążę stwarza niezwykle małe niebezpieczeństwo toksoplazmozy wrodzonej (41). Jednak u kobiet zakażonych HIV może nastąpić reaktywacja zakażenia i w konsekwencji transmisja infekcji na płód. Zatem jeśli chodzi o ryzyko toksoplazmozy wrodzonej, kobiety zakażone HIV mogą przekazywać tę infekcję zarówno przy zakażeniu ostrym jak i przewlekłym. Istnieje możliwość, że obie infekcje wzajemnie zwiększają szanse transmisji zakażenia z matki na płód. Jak skomplikowana jest jednak sprawa transmisji toksoplazmozy od matek HIV(+) pokazuje opisany przez *Mitchela* i wsp. przypadek kobiety HIV(+) z obecnością w surowicy przeciwciał antytoksoplazmозowych, która urodziła pięcioro dzieci. Trzecie i piąte dziecko było zakażone zarówno HIV jak i TG; pierwszych dwoje dzieci było zakażonych HIV prawdopodobnie perinatalnie; natomiast czwarte dziecko nie było zakażone ani HIV, ani TG. Matka zmarła w niecały rok po urodzeniu piątego dziecka bez żadnych objawów klinicznych toksoplazmozy (42).

Toksoplazmoza wrodzona u dzieci HIV(+) ma podobne objawy kliniczne jak u dzieci HIV(-), ale przebiega ciężiej i postępuje szybciej. Ponadto dzieci HIV(+) mają szczególnie w okresie obniżonej odporności infekcje oportunistyczne, które mogą uczestniczyć w obrazie klinicznym. Trudno zatem o czysty opis tych patologii, które zależą wyłącznie od toksoplazmozy (70).

## ROZPOZNANIE

**Przeciwciała.** Liczne dostępne testy serologiczne pozwalają na wykrycie przeciwciał przeciwtoksoplazmозowych. Ich znaczenie diagnostyczne w AIDS polega przede wszystkim na tym, że wskazują na tych bezobjawowych pacjentów, którzy stanowią grupę ryzyka rozwinięcia reaktywowanej toksoplazmozy. W wypadku zaobserwowania objawów klinicznych i charakterystycznych zmian w CT mózgu podwyższone miano przeciwciał zwiększa dodatkowo prawdopodobieństwo rozpoznania, ale nadal go nie rozstrzyga. Nie ma korelacji pomiędzy wysokością miana, a prawdopodobieństwem wystąpienia toksoplazmозowego zapalenia mózgu i w pewnym, choć bardzo małym procencie przypadków toksoplazmoza CUN występuje przy mianach ujemnych (9, 47).

Szczegółowa analiza technik oznaczania przeciwciał wykracza poza ramy tego opracowania. Dość powiedzieć, że prócz klasycznego testu barwnikowego *Sabina-Feldmana* stosowane są niemal wszystkie inne dostępne testy: ELISA, immunofluorescencja, hemaglutynacja, immunobloting etc. dostępne w komercyjnie przygotowanych zestawach.

**IgG.** Dodatkowo miano przeciwciał z grupy IgG badane metodą *Sabina-Feldmana* pojawia się w surowicy po 1–2 tygodniach od zakażenia i narasta w ciągu 6–8 tygodni od wartości około 1:1000 lub więcej, a następnie stopniowo, bardzo powoli opada w przeciągu miesięcy lub lat. Niskie miana 1:16 – 1:64 utrzymują się zazwyczaj do końca życia. Nie obserwowano podwyższenia miana w okresie rozwoju toksoplazmowego zapalenia mózgu. Próby wprowadzenia wskaźnika *Potasmana* (patrz niżej), mającego przez badanie relacji pomiędzy mianem przeciwciał w surowicy i w PMR wykazać śródoponową produkcję przeciwciał skończyły się niepowodzeniem. Nie ma korelacji pomiędzy wartościami tego wskaźnika, a obecnością toksoplazmowego zapalenia mózgu. Badanie poziomu IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym nie wnosi nic istotnego do diagnostyki i obecnie nie jest zalecane (9, 41).

**IgM.** Przeciwciała tej grupy pojawiają się w surowicy wcześniej po zakażeniu, zwykle już po tygodniu i w ostrej infekcji miano ich zmniejsza się szybciej niż IgG. W bardzo niskich mianach znajdowane są niekiedy nawet po roku i później. Czynniki reumatoidalny lub przeciwciała przeciwjądrowe niekiedy mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki o ile z surowicy nie zostały wcześniej usunięte przeciwciała anty IgG (71).

**IgA.** Ta grupa przeciwciał pojawia się u dzieci z wrodzoną toksoplazmozą i u dorosłych w czasie ostrego zakażenia. Wartość diagnostyczna tych oznaczeń nie została dotąd ustalona.

**IgE.** W stosunku do przeciwciał z grupy IgE nadzieje na użyteczność diagnostyczną są większe. Pojawiają się w surowicy w czasie ostrego zakażenia i u dzieci z wrodzoną toksoplazmozą. Ale też były obserwowane u 40% pacjentów z AIDS, u których rozpoznano toksoplazmowe zapalenie mózgu (9).

**Badania antygenów *T. gondii*.** Antygenemia *T. gondii* towarzyszy 20% przypadków toksoplazmowego zapalenia mózgu. Stwierdzano je również w moczu, a także w tkankach i w płynach ustrojowych pacjentów ze zreaktywowaną infekcją toksoplazmową.

**Badanie DNA pasożyta metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR)** stanowi kolejną obiecującą możliwość diagnostyczną. Przy użyciu tej metody w jednym z badań u 69% pacjentów leczonych z powodu podejrzenia toksoplazmowego zapalenia mózgu wykryto tą metodą obecność DNA pasożyta, podczas gdy izolacja pasożyta z krwi udała się w tej grupie tylko w jednym przypadku (9).

**Izolacja *T. gondii*.** Najczulszą metodą izolacji *T. gondii* jest inokulacja myszy. Niestety na wynik trzeba czekać 3–6 tygodni, a zatem tyle ile zwykle trwa leczenie ostrej fazy toksoplazmowego zapalenia mózgu. Ponadto większość szczepów izolowanych od osób z AIDS chorych na toksoplazmowe zapalenie mózgu nie jest chorobotwórcza dla myszy i izolacja wymaga badań histopatologicznych i immunologicznych.

Inną metodą izolacji jest namnażanie *T. gondii* w hodowlach tkankowych z próbek pobranych z mięśni szkieletowych, mózgu, wątroby, osierdza, opłucnej, aspiratów szpiku kostnego i popłuczyn oskrzelowych. Izolacja z krwi dawała pozytywne rezultaty w 14–38% przypadków toksoplazmozy rozpoznanej klinicznie. O izolację z krwi jest łatwiej, gdy zajęte są narządy poza centralnym układem nerwowym.

**Histopatologia.** Identyfikacja tachyzoita w jakiegokolwiek tkance lub płynie ustrojowym stanowi dowód aktywnej infekcji. Tachyzoity barwione bywają metodami: *Wright-Giemza*, PAS, lub eozyną z błękitem metylenowym. Mogą być też identyfikowane za pośrednictwem immunoperoksydazy. Znaczenie badań histopatologicznych

jest szczególnie ważne, gdy toksoplazmoza jest brana pod uwagę przy różnicowaniu zajęcia narządów poza układem nerwowym jak płuca, miokardium lub układ pokarmowy.

**Badania biochemiczne** zwykle nie wnoszą wiele do diagnostyki z racji ich niespecyficzności. W przypadkach ciężkich posocznic toksoplazmowych obserwowano wzrost aktywności **dehydrogenazy kwasu mlekowego** nawet do wartości kilku tysięcy IU/l (85).

**Badanie płynu mózgowo rdzeniowego.** Efekt masy wywołany rozwojem w mózgu ropni toksoplazmowych może stwarzać niebezpieczeństwo przy nakłuciu lędźwiowym. Jednak wielkie ilości nakłuć zostało wykonanych w tej jednostce bez żadnych powikłań. Niestety zmiany w płynie są niespecyficzne: wzrost poziomu białka i umiarkowana pleocytoza; rzadko niewielkie obniżenie stężenia glukozy.

Wykonywane do niedawna rutynowo badanie przeciwciał przeciw TG w płynie mózgowo-rdzeniowym ma znikome znaczenie diagnostyczne. Próby wprowadzenia wskaźnika *Potasmata*, który to wskaźnik miał, przy wartościach powyżej jedności, wskazywać na wewnątrzoponową produkcję przeciwciał (73, 9).

#### **Miano przeciwciał w PMR (metodą Sabin-Feldman $\times$ Całkowite stęż. IgG w surowicy**

**Miano przeciwciał w surowicy (met. Sabin-Feldman)  $\times$  Całkowite stęż. IgG w PMR**

nie wykazały znaczenia diagnostycznego tego wskaźnika. Nie ma bowiem korelacji pomiędzy jego wartością, a klinicznym rozpoznaniem toksoplazmowego zapalenia mózgu. Od około dwóch lat czołowe ośrodki referencyjne nie zalecają badania płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce toksoplazmowego zapalenia mózgu z innych względów jak tylko wykluczenie innych możliwych rozpoznań. Znalezienie w płynie mózgowo-rdzeniowym tachyzoitów oczywiście potwierdza rozpoznanie w sposób pewny, ale zdarza się stosunkowo rzadko w bardzo zaniedbanych przypadkach.

**Badania radiologiczne.** Podstawowym narzędziem w diagnostyce toksoplazmozy mózgu jest **tomografia komputerowa**. Typowe zmiany radiologiczne w toksoplazmozie mózgu stanowią owalne lub okrągłe zmiany hipodensyjne z charakterystycznym dla ropni wzmocnieniem pierścienia po podaniu kontrastu. Owo wzmocnienie pierścienia było obserwowane w 94% zmian potwierdzonych w biopsji mózgu. Brak wzmocnienia pierścienia w przypadku ropni toksoplazmowych wydaje się rokować nieomyślnie. W 70–80% przypadków toksoplazmozy mózgu ropnie są mnogie i obustronne, zlokalizowane najczęściej w istocie białej, ale zdarza się również występowanie ich w korze mózgowej, a także w obrębie jąder podstawy (74).

W badaniu MRI ropnie toksoplazmowe mózgu są widoczne jako zmiany o wysokim sygnale w fazie T2. Głębokie ropnie mają średnicę 1–3 cm i w części centralnej wykazują złożony wzorzec miejscami o wysokiej, a miejscami o niskiej intensywności. Ropnie obwodowe, na granicy kory są mniejsze (1 cm średnicy) i zwykle mają jednolitą wysoką intensywność sygnału. Często obserwowany bywa też efekt masy polegający na przesunięciu struktur mózgowych. MRI ma większą czułość niż tomografia komputerowa i często pozwala wykryć mnogie zmiany tam, gdzie w tomografii obserwowano tylko pojedyncze lub nie obserwowano żadnych zmian, a zastosowanie **gadolinium** jeszcze dodatkowo zwiększa czułość tej metody (75).

Należy pamiętać, że obraz tomograficzny ze wzmocnieniem pierścienia bywa obserwowany również w 40% przypadków **pierwotnego chłoniaka** centralnego układu



nerwowego. Także **postępująca wieloogniskowa leukodystrofia** może dawać obrazy trudne do różnicowania z toksoplazmozą mózgu. Ważną wskazówką diagnostyczną jest poprawa radiologiczna po leczeniu etiotropowym. Wyrażna poprawa manifestująca się zmniejszeniem wzmocnionego pierścienia i efektu masy następuje już po 2–3 tygodniach, a całkowite wygojenie zmian po 6 tygodniach do 6 miesięcy (76).

## LECZENIE

**Pyrimethamine** jest inhibitorem reduktazy kwasu dehydrofoliowego o silnej aktywności przeciwko *T. gondii*. Na podstawie badań farmakokinetycznych rekomendowana jest pierwsza dawka wysycająca 200 mg, a następnie 50–75 mg dziennie w dawce pojedynczej, co odpowiada 1–1.25 mg/kg/dobę przez 3–6 tygodni, a następnie 25 mg dziennie praktycznie do końca życia. Czas półtrwania leku w mózgu wynosi 40 godzin, a w surowicy 28 godzin (77, 79).

**Objawy uboczne.** Najczęstszymi objawami ubocznymi leczenia pyrimethaminą jest zależne od dawki uszkodzenie szpiku kostnego oraz wysypka skórna. Objawy hematologiczne są zmniejszane lub eliminowane przez stosowanie kwasu folinowego (leukovorin) w dawkach 10–20 mg p.o. dziennie (78).

**Sulfonamidy** hamują syntezę kwasu dihydrofoliowego *T. gondii* i zmniejszają zdolność pasożyta do wykorzystania kwasu para-aminobenzoesowego. Największą efektywność wykazały: **sulfadiazine**, **sulfamethazine** i **sulfamerazine**. Najczęściej używana jest sulfadiazyna w dawce 4–6 gramów na dobę w fazie ostrej, a następnie 2 g w fazie przewlekłej w leczeniu skojarzonym z pyrimetaminą. Leczenie podtrzymujące w zmniejszonych dawkach winno być kontynuowane do końca życia. Gotowy preparat złożony **fansidar** zawierający 500 mg sulfadoxine i 25 mg pyrimethamine w jednej tabletkie nie jest rekomendowany mimo swej skuteczności z racji częstych reakcji uczuleniowych z zespołem *Stevens-Johnson* włącznie.

**Objawy uboczne** występujące najczęściej to skórne reakcje uczuleniowe, nefrotoksyczność spowodowana wytrąceniem się kryształów i mielotoksyczność. Objawy nerkowe polegające na bólach okolicy lędźwiowej, krystalurii, hematurii i niewydolności nerek zwykle ustępują przy alkalizacji moczu, odpowiednim nawodnieniu i redukcji dawki.

**Clindamycin** jest lekiem rekomendowanym w leczeniu toksoplazmozy w przypadkach nietolerancji sulfonamidów w skojarzeniu z **pyrimethamine** w doustnej lub dożylniej dawce, takiej samej w obu przypadkach 600 mg co 6 godzin.

**Objawy uboczne** tej kombinacji to alergiczne reakcje skórne, nudności, wymioty i biegunki (niekiedy zależne od *C. difficile*). Opisano też miopatię z podwyższoną aktywnością fosfokinazy kreatyniny i typowymi zmianami elektromiograficznymi.

**Trimetoprim/Sulfametoxazole (TMP/SMX)** jest lekiem mniej toksycznym, ale i mniej skutecznym niż pyrimethamine/sulfadiazine i nie stanowi rekomendowanej alternatywy dla tej kombinacji. Jednak są dane wskazujące na to, iż lek ten stosowany w profilaktyce pneumocystozowego zapalenia płuc jest również dość skuteczny w zapobieganiu toksoplazmozowemu zapaleniu mózgu u chorych z AIDS.

**Trimetrexate.** Nadzieje na zastosowanie tego leku nie spełniły się w związku z obserwowanymi nawrotami choroby po początkowej poprawie.

**Dapsone** 100 mg dziennie w dawce doustnej w kombinacji z **pyrimethamine** jest podobnie skuteczny, ale droższy i obciążony większą ilością objawów ubocznych niż sulfadiazyna dlatego rekomendowany bywa tylko przy uczuleniu na sulfonamidy.

**Makrolidy:** **Azithromycin** 1200–1500 mg dziennie w dawce doustnej, **Clarithromycin** 1 g doustnie co 12 godz. dawały w próbach korzystne rezultaty w skojarzeniu z **pyrimethamine**. W przeszłości mogą one stanowić dobrą alternatywę jako składnik leczenia skojarzonego. Ale ich rola w monoterapii jest wątpliwa.

Podobne uwagi można odnieść do innych antybiotyków jak **tetracykliny**, **spiramycyn**, a także leków takich jak **hydroksynaphoquinolony (atovaquone)**, **pentamidine** oraz antymetabolitów jak **5-FU** (9, 80).

Liczne próby immunoterapii przy zastosowaniu cytokin, czy próby odtworzenia odporności komórkowej jakkolwiek interesujące teoretycznie są jeszcze bardzo dalekie od udokumentowanej efektywności klinicznej (34, 81, 82).

**Leczenie wspomagające.** W leczeniu toksoplazmozy stosowane bywają w tych przypadkach, gdy mamy kliniczne i radiologiczne objawy wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, kortykosteroidy w celu zmniejszenia obrzęku mózgu. Z chwilą uzyskania poprawy klinicznej przerywamy ich podawanie (83).

W przypadku pojawienia się zespołów drgawkowych stosowane są również leki przeciwpadaczkowe, ale ich pozytywny efekt bywa kwestionowany (84).

**Profilaktyka pierwotna toksoplazmozy** winna u tych osób HIV(+), które mają ujemne miana przeciwciał antytoksoplazmowych polegać przede wszystkim na unikaniu kontaktu z surowym mięsem i fekaliami kota według zasad podanych na początku tego opracowania. Z licznych prób profilaktyki farmakologicznej rekomendowanych jako skuteczne, TMP/SMX (biseptol) okazał się jednym z najefektywniejszych. Toteż stosowany w profilaktyce PCP zmniejsza również prawdopodobieństwo wystąpienia toksoplazmozy mózgu (86).

U ciężarnych kobiet HIV(+) z przeciwciałami przeciw *T. gondii* rekomendowana jest Spiramycyn (Rovamycin) 1000 mg p.o. co 8 godzin (9).

Osoby otrzymujące leczenie podtrzymujące toksoplazmozy **pyrimetamine + sulfadiazine** nie wymagają już innej profilaktyki PCP.

A. Zieliński

## TOXOPLASMOSIS IN PATIENTS WITH AIDS

### SUMMARY

Toxoplasmosis in patients with AIDS has specific traits, differentiating it from cases occurring in immuno-competent persons. Some features of the parasite, which are important for the clinical outcome of the disease, and the epidemiology, histopathology and clinical picture of toxoplasmosis in conditions of immuno-deficiency are discussed in the paper.

Piśmiennictwo u Autora

Adres: Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS  
Warszawa, ul. Wolska 37