

TOKSOPLAZMOZA U DZIECI

dr med. Wanda Bako

DROGI ZARAŻENIA CZŁOWIEKA

pokarmowa

- przez spożycie zakażonego surowego lub niedogotowanego mięsa zawierającego cysty (najczęściej cysty występują w mięsie: wieprzowym, baranin, kozim, rzadziej wołowym)
- poprzez zanieczyszczoną oocystami wodę, glebę, warzywa, owoce, ręce

inne

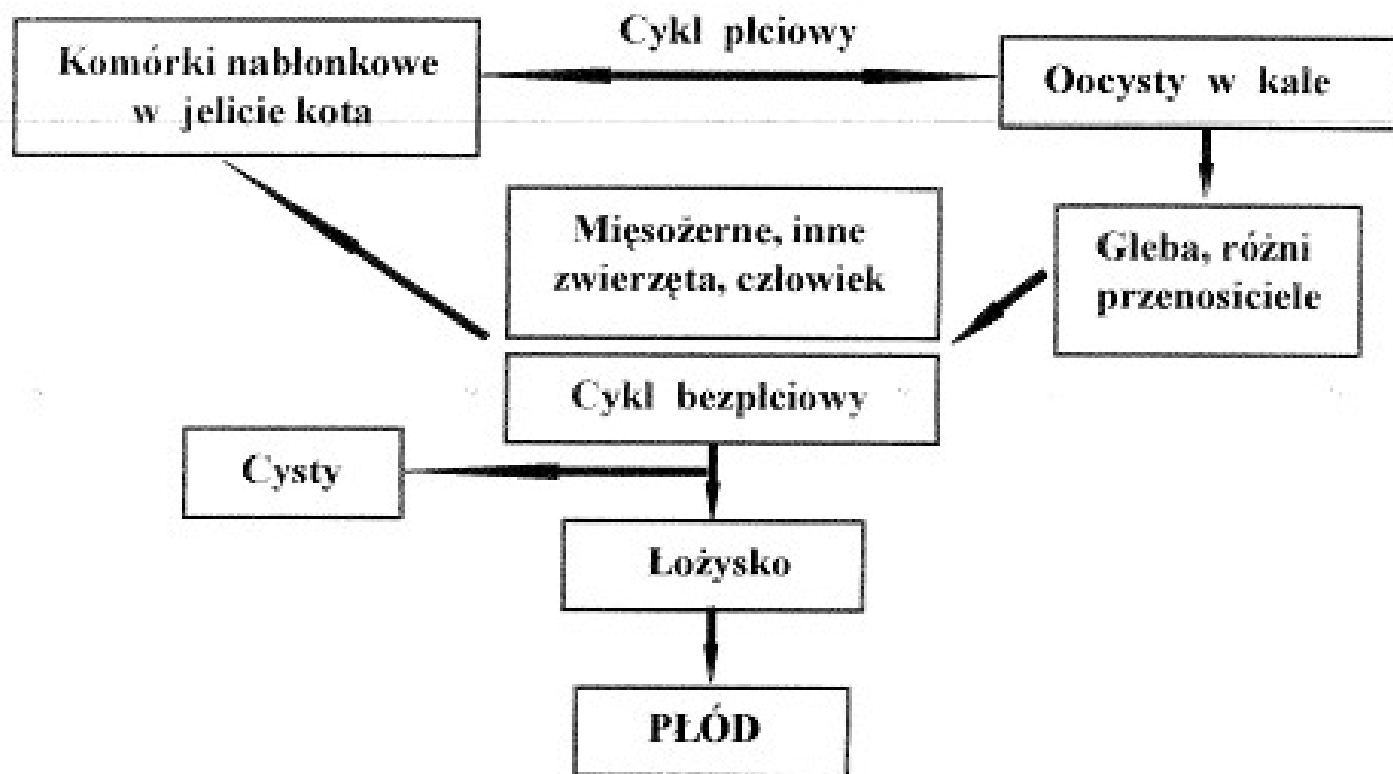
łożyskowa

- w wyniku przenikania tachyzoitów *T.gondii* przez łożysko do zarodka i płodu od pierwotnie zarażonej matki w czasie ciąży.

inna

- przetaczanie zakażonych preparatów krwi
- przeszczepianie zakażonych narządów i tkanek
- podczas pracy z zakażonym materiałem wśród personelu laboratoryjnego

CYKL ŻYCIOWY *TOXOPLASMOŚ GONDII*



OBJAWY KLINICZNE, A OKRES ZARAŻENIA CIĘŻARNEJ PASOŻYTEM T.GONDII

Try- mestr	Odsetek zarażonych noworodków (%)	Objawy kliniczne
I	17 - 25	<ul style="list-style-type: none">• poronienie• poród przedwczesny
II	25 - 54	<ul style="list-style-type: none">• zwapnienia śródczaszkowe• niedorozwój umysłowy• uszkodzenie gałki ocznej
III	64 - 90	<ul style="list-style-type: none">• postać lekka• w 85% bezobjawowa

ZAPADALNOŚĆ NA TOKSOPLAZMOZĘ WŚRÓD CIĘŻARNYCH KOBIET W RÓŻNYCH KRAJACH

Kraj	Częstość przypadków na 1000
• Austria	1 - 2
• Belgia	9.5
• Finlandia	2 - 3
• Francja	2 - 3
• Holandia	2
• Norwegia	1
• USA	1 - 6

OBJAWY UOGÓLNIONE WSKAZUJĄCE NA MOŻLIWOŚĆ INWAZJI NOWORODKA PRZEZ *T. GONDII*

- **powiększenie wątroby i śledziony**
- **nasiloną lub przedłużającą się żółtaczka**
- **objawy skazy krwotocznej**
- **zmiany w narządzie wzroku**
- **zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym**
- **niska punktacja w skali Apgar**

**KLASYCZNA TRIADA OBJAWÓW
CHARAKTERYSTYCZNA DLA ZARAŻENIA PŁODU
(*Triada Sabina - Pinkertona*)**

- **zapalenie siatkówki**
- **wodogłowie lub małogłowie**
- **zwapnienia śródczaszkowe**

**Objawy te stwierdzone są jedynie u niewielkiej
liczby noworodków.**

BADANIE OKULISTYCZNE

- należy bezwzględnie wykonać u każdego dziecka z podejrzeniem choroby
- winno ono uwzględniać ocenę
 - przedniego odcinka oka
 - dna oka
 - ostrości wzroku
- w przypadkach wątpliwych należy pobrać płyn z komory przedniej oka celem badania na obecność antygenu *T.gondii* i swoistych przeciwciał
- angiografia fluoresceinowa - cenna w wykrywaniu zmian niewidocznych metodą wziernikowania

Dzicci z toksoplazmozą wrodzoną wymagają stałej kontroli okulistycznej, ze względu na :

- możliwość późnego ujawnienia się zmian ocznych
- możliwość uaktywnienia procesu pierwotnego

METODY OBRAZOWE

ULTRASONOGRAFIA

- wykonywana u:
 - * ciężarnych z pierwotnym zarażeniem
 - * noworodków i niemowląt
- wykonana prenatalnie pozwala na wykrycie uszkodzeń płodu
- **USG** przeciemiążkowe pozwala na stwierdzenie:
 - * wodogłowia wewnętrznego
 - * różnego stopnia poszerzenia komór bocznych mózgu
 - * obecności zmian torbielowatych
 - * zwapnień zlokalizowanych głównie przykomorowo
(dowód toksoplazmozy wrodzonej)
 - * umożliwia ocenę przestrzeni podtwardówkowej

RTG CZASZKI

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

REZONANS MAGNETYCZNY MÓZGU

ODCHYLENIA W WYNIKACH BADAŃ LABORATORYJNYCH

niestale i niecharakterystyczne

- **niedokrwistość**
- **leukocytoza lub leukopenia**

We wczesnym stadium choroby:

- **limfocytoza z monocytozą**
- **eozynofilia i trombocytopenia**
- **zwiększona aktywność transaminaz**
- **podwyższony poziom bilirubiny**

Płyn mózgowo - rdzeniowy

Nakłucie lędźwiowe należy wykonać :

- **w toksoplazmozie wrodzonej**
- **w postaci nabytej przy podejrzeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych**

Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym:

- **ksantochromiczność płynu**
- **podwyższenie pleocytozy jednojądrzastej**
- **podwyższenie poziomu białka**
- **negatywne posiewy bakteriologiczne i mykologiczne**

POSTAĆ BEZOBJAWOWA

- **75 - 85 % noworodków nie wykazuje objawów choroby po urodzeniu**
- **w następnych miesiącach i latach mogą ujawniać się zmiany w narządzie wzroku (chorioretinitis) i/lub w o.u.n.**

WSKAZANIA DO BADAŃ SEROLOGICZNYCH W KIERUNKU TOKSOPLAZMOZY U DZIECI

- **noworodki urodzone przez matki z rozpoznaną pierwotną toksoplazmozą w czasie ciąży**
- **noworodki demonstrujące objawy uogólnionego zarażenia**
- **dzieci z objawami neurologicznymi i opóźnieniem rozwoju psycho-motorycznego**
- **w przypadku stwierdzenia zwapnień wewnątrzczaszkowych**
- **dzieci z wrodzonymi wadami narządu wzroku, zapaleniem siatkówki i naczyńówki, osłabieniem ostrości wzroku i zezem**
- **hepatosplenomegalia i/lub limfadenopatia**
- **niewyjaśnione stany gorączkowe i podgorączkowe**

BADANIA SEROLOGICZNE

Ostra faza choroby:

- *pierwsze wytwarzane immunoglobuliny to przeciwciała w klasie IgM*
 - * pojawiają się w drugim tygodniu od zarażenia
 - * utrzymują się zazwyczaj ok. 4 miesięcy
- *nieco później pojawiają się przeciwciała w klasie IgE i IgA*
 - * mogą one utrzymywać się do 9 miesięcy
 - * u dzieci z wrodzoną toksoplazmozą stwierdza się je nawet do ukończenia pierwszego roku życia

Wykrycie przeciwciał IgA i IgM we krwi płodu jest dowodem na zarażenie T.gondi i wykorzystywane jest jako prenatalny marker inwazji wrodzonej. Przeciwciała te bowiem nie przechodzą przez nieuszkodzone łożysko.

PRZECIWCIAŁA IgA anty-P30

- skierowane są przeciwko antygenowi błonowemu P30 T.gondii
- ułatwiają określenie ostrej fazy toksoplazmozy nabytej i postaci wrodzonej choroby
- pojawiają się już w 23 tygodniu ciąży
- wykrycie przeciwciał anty-P30 w klasie IgA, jak i IgM (IgM anty-P30 wytwarzane są rzadziej) możliwe jest w przypadku zarażenia płodu w trzecim trymestrze ciąży, z wyjątkiem zarażenia w ostatnim miesiącu ciąży
- przy zarażeniu w pierwszym trymestrze, przeciwciała IgM mogą już nie być wykrywalne

PRZECIWCIAŁA KLASY IgG

- dotyczy głównie podklasy IgG1
- pojawiają się później osiągając najwyższy poziom między 2, a 3 miesiącem od chwili zarażenia
- w niskich mianach mogą utrzymywać się przez wiele lat, nawet do końca życia
- ważna jest dynamika zmienności mian

W przypadkach podejrzanych o zarażenie T.gondii badania należy powtarzać co 3 - 4 tygodnie. Stężenie swoistych przeciwciał klasy IgG w mianie $> 1:1000$ (> 300 j.m/ml) w odczynie immunofluorescencyjnym utrzymujące się w dwóch kolejnych badaniach lub czterokrotny ich wzrost w porównaniu z badaniem wstępnym świadczy o aktywności inwazji toksoplazmowej.

Przy podejrzeniu toksoplazmozy wrodzonej bezpośrednio po porodzie również oznacza się:

- swoiste przeciwciała IgG we krwi matki
- swoiste przeciwciała IgG we krwi pępowinowej noworodka

I. Równe lub niższe miana u noworodka niż u matki świadczą o tym, że u noworodka prawdopodobnie nie doszło do zarażenia w czasie ciąży (przeciwciała te mogą pochodzić od matki i zanikać w ciągu 6 miesięcy, a nawet 2 lat)

II. Wyższy poziom swoistych przeciwciał u noworodka niż u matki sugeruje zarażenie wewnątrzmaciczne.

W każdym z tych przypadków konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po 3 tygodniach.

WSKAŹNIK „ANTIBODY-LOAD”

Wykazanie u noworodka obecności przeciwciał tylko w klasie IgG wymaga oznaczenia udziału przeciwciał toksoplazmowych klasy IgG w całkowitej puli surowiczych IgG u matki i u dziecka („antibody-load”).

Dziecko nie zostało zakażone w czasie ciąży -

wskaźniki „antibody-load” u matki i dziecka są podobne i nie ulegają zmianom w pierwszych tygodniach życia , a następnie obniżają się

Inwazja wrodzona -

ponad trzykrotnie wyższy wzrost „antibody-load” u dziecka niż u matki w ciągu pierwszych trzech miesięcy życia

STOSOWANE TESTY SEROLOGICZNE

ODCZYN IMMUNOFLUORESCENCJI POŚREDNIEJ (IF)

- określa przeciwciała klasy IgG i IgM
- ujemną stroną jest uzyskiwanie wyników fałszywie dodatnich w klasie IgM w przypadku obecności czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych

TESTY IMMUNOENZYMATYCZNE

ELISA pośredni i odwrócony, ELIFA (VIDAS Toxo-IgG, VIDAS Toxo-IgM)

- wykrywanie przeciwciał wszystkich grup: IgG, IgM, IgA i IgE.

ODCZYN IMMUNOADSORBCYJNY ISAGA

Toxo-ISAGA, ISAGA PLUS IgA/IgM

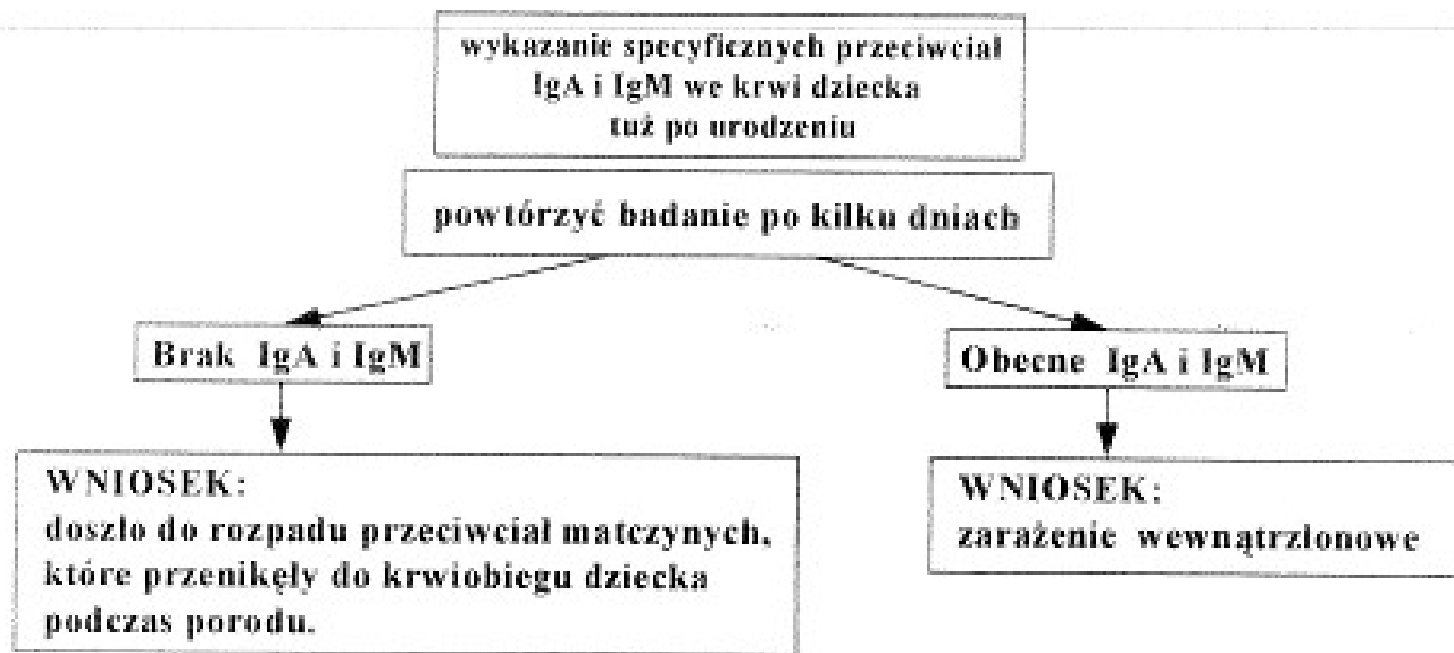
- wykazują przeciwciała w klasie IgM, IgA i IgE
- testy bardzo czule i swoiste
- pozwalają na eliminację wyników fałszywie dodatnich spowodowanych obecnością przeciwciał przeciwjądrowych oraz czynnika reumatoidalnego

Nieobecność w surowicy dziecka po urodzeniu przeciwciał IgM przy wysokim stężeniu IgG nie zawsze przeczy rozpoznaniu toksoplazmozy wrodzonej:

- wysoki poziom IgG może być przyczyną blokowania odczynu z przeciwciałami klasy IgM**

Stwierdzenie przeciwciał klasy IgM w surowicy dziecka powyżej pierwszego roku życia może świadczyć o inwazji nabytej .

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU STWIERDZENIA PRZECIWCIAŁ PRZECIWIW T.GONDII U NOWORODKA TUŻ PO URODZENIU



WYNIKI BADAŃ SEROLOGICZNYCH SUGERUJĄCE AKTYWNA, NABYTĄ POSTAĆ CHOROBY

- serokonwersja, tzn. przejście odczynów serologicznych ujemnych w dodatnie/okres między badaniami nie dłuższy niż 3 miesiące/
- znaczące miana przeciwciał klasy IgM/>1:64/ i obecność IgA.
- znaczny wzrost lub bardzo wysokie miana swoistych przeciwciał IgG /miano >1:1000, >300 j.m/ml/ w dwóch kolejnych badaniach

O COFANIU SIĘ PROCESU ZAPALNEGO ŚWIADCZY:

- obniżanie się wartości IgG
- zanikanie przeciwciał w klasie IgM i IgA

WYKRYWANIE PASOŻYTA

Metody bezpośrednie

- barwienie hematoksyliną, eozyną, metodą Giemsy
- metody immunohistochemiczne
- immunofluorescencja pośrednia
- stosowanie znakowanych przeciwciał monoklonalnych

Metody pośrednie (rzadziej wykonywane)

- próby biologiczne (znaczna pracochłonność i długi czas oczekiwania na wynik)
- hodowle tkankowe (niska skuteczność)

Badanie histopatologiczne węzła chłonnego

- pozwala na stwierdzenie obecności pasożyta i charakterystycznych zmian zapalnych opisanych przez Piringer - Kuchinka i wsp.

METODY BIOLOGII MOLEKULARNEJ

Metoda PCR (polimerazowa reakcja łańcuchowa)

- **metoda szybka i czuła**
- **wykorzystuje się geny kodujące białka : gen P 30 lub gen B1 wysoce specyficzny dla DNA T.gondii**
- **wykorzystywany materiał do badania to płyny ustrojowe i tkanki, np.: płyn owodniowy, łożysko, krew, płyn mózgowo - rdzeniowy, płyn wewnątrzgalkowy, tkanki oraz popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe.**
- **jest metodą swoistą, umożliwiającą wykrycie pasożyta w skąpym materiale w bardzo krótkim czasie**
- **badanie wykonywane z użyciem tkanek niejednokrotnie nie daje możliwości różnicowania formy utajonej od aktywnego procesu chorobowego z powodu obecności cyst**

WSKAZANIA DO LECZENIA TOKSOPLAZMOZY

- **pierwotne zarażenie kobiety w czasie ciąży**
- **postać wrodzona toksoplazmozy**
- **czynna postać oczna zarażenia pierwotnego lub reinfekcja**
- **nabyta uogólniona toksoplazmoza**
- **toksoplazmoza u ludzi z niedoborami odporności**

PODSTAWOWE LEKI

Pirymetamina (Daraprim)

może powodować zahamowanie czynności szpiku, czemu można zapobiec poprzez równoczesne podawanie kwasu folinowego (Calcium Leucovorine).

Sulfonamidy

Pirymetamina i sulfonamidy są antagonistami kwasu foliowego . Wykazują działanie synergistyczne hamując proliferację pasożytów poprzez zaburzenie syntezy DNA

PODSTAWOWE LEKI - CD

Spiramycyna (Rovamycyna)

jest antybiotykiem z grupy makrolidów o działaniu bakteriostatycznym i małej toksyczności. Stosowana jest u kobiet ciężarnych już w pierwszym trymestrze ciąży po stwierdzeniu serokonwersji świadczącej o pierwotnym zachorowaniu na toksoplazmozę. Zapobiega głównie infekcji łożyska i inwazji pasożyta do płodu. Poza tym stosowana jest w okresie niemowlęcym.

Fansidar

silny lek przeciwmalaryczny zawierający sulfadoksynę (500 mg) i pirymetaminę (25 mg).

Klindamycyna

głównie w toksoplazmozie ocznej i chorych nietolerujących sulfonamidów i pirymetaminy

SCHEMATY POSTĘPOWANIA LECZNICZEGO

Leczenie toksoplazmozy wrodzonej:

- **należy rozpocząć jak najwcześniej**
- **powinno być ono utrzymane conajmniej przez 6,
a nawet 18 miesięcy**

SCHEMAT LECZENIA NOWORODKÓW I NIEMOWLĄT Z TOKSOPLAZMOZĄ WRODZONĄ

opracowany przez Bobulę-Milewską i Szczepańską-Putz (1995r)

Podjęzzenie toksoplazmozy wrodzonej

Do czasu ustalenie rozpoznania (najczęściej przez 3 - 4 tygodnie) należy podawać:

◆ spiramycynę

w dawce 150.000 - 300.000 j.m./kg mc/dobę
w 2-3 dawkach podzielonych

albo

◆ Fansidar

1 tabletka /20 kg mc /2 tygodnie doustnie

Potwierdzone objawowe zarażenie wrodzone

W ostrym okresie czynnego zarażenia (zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie siatkówki i naczyńówki, uogólnione zakażenie) proponuje się stosowanie przez 2 miesiące:

◆ pirymetamina (Daraprim)

**doustnie w dawce 0,5 - 1,0 mg /kg mc/dobę
łącznie z sulfadiazyną doustnie w dawce 50 -
100 mg /kg mc/dobę w 2 dawkach
podzielonych,**

a następnie do 6 mż:

◆ Fansidar - 1 tabletką /20 kg mc/ tydzień

i kolejno:

◆ Fansidar

**1 tabletką /20 kg mc /2 tygodnie do
ukończenia przez dziecko 1- 1,5 roku życia**

Potwierdzona toksoplazmoza wrodzona po czynnym okresie zarażenia

◆ Fansidar

1 tabletka /20 kg mc /2 tygodnie do ukończenia 1 -1,5 rż.

Przy czynnym zapaleniu siatkówki i naczyńówki, poziomie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym przekraczającym 1000 mg% i w zakażeniu uogólnionym dodatkowo stosowany jest:

◆ encorton

doustnie w dawce 1 mg/kg mc/dobę.

Stosowanie wysokich dawek pirymetaminy wymaga

- ♦ kontrolowania liczby płytek i leukocytów co 7 - 10 dni**
- ♦ podawania kwasu folinowego w dawce 3 - 5 mg co 4 - 7 dni**
- ♦ podczas stosowania Fansidaru w dawce 1 raz na 2 tygodnie nie jest konieczne równoczesne podawania kwasy folinowego.**

TOKSOPLAZMOZA NABYTA

Okres wylegania: 2 - 3 tygodnie

Objawy kliniczne demostruje 5 - 25 % zarażonych

Przebieg choroby:

- **ostry**
- **podostry**
- **przewlekły**

Częste nawroty i okresy zaostrzeń z tendencją do przewlekania i samoistnego wygasania procesu

Wiek : przewaga ludzi młodych, m.in. dzieci i młodzieży

Objawy ogólne:

- **stany gorączkowe**
- **ogólne osłabienie**
- **apatia**
- **dekoncentracja**
- **nadmierne pocenie**
- **bóle i zawroty głowy**
- **bóle mięśniowo - stawowe**
- **wysypki o charakterze plamisto grudkowym**

Postać węzłowa (mononukleozopodobna):

- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych karkowych, podżuchwowych, pachowych, rzadziej pachwinowych
- bolesność przy ucisku
- bez tendencji do ropienia i tworzenia przetok

Postać brzuszna:

- gorsze łaknienie
- bóle brzucha
- wymioty
- powiększenie wątroby i/lub śledziony
- powiększenie węzłów chłonnych krezkowych
- żółtaczka

Ponadto toksoplazmoza nabyta może przebiegać pod postacią:

- ◇ *zapalenia siatkówki i naczyńówki*
- ◇ *zapalenia opon mózgowo - rdzeniowych i mózgu*
- ◇ *zapalenia mięśnia sercowego*
- ◇ *zapalenia płuc*

TOKSPOŁAZMOZA OCZNA

- | | | | |
|----|------------|-----|--|
| I. | · wrodzona | II. | · izolowana |
| | · nabyta | | · współistnienie zmian
w innych narządach |
-

Postać wrodzona:

- brak gałki ocznej
- małoocze
- zaćma
- zanik nerwu wzrokowego
- zapalenie siatkówki i naczyniówki (chorioretinitis)
 - najczęściej jednostronnie w toksoplazmozie wrodzonej
 - z typową lokalizacją w biegunie tylnym gałki ocznej
- zez
- zaburzenia ostrości wzroku

LECZENIE TOKSOPLAZMOZY NABYTEJ

Toksoplazmoza nabyta bez zajęcia ważnych dla życia narządów

nie wymaga swoistego leczenia

Przy wystąpieniu objawów uogólnionego zarażenia z zapaleniem siatkówki i naczyńiówki oraz z zapaleniem mięśnia sercowego

swoista terapia aż do ustąpienia objawów i kontynuowana jeszcze przez 2 tygodnie.

Czasokres leczenia trwa średnio 4 - 6 tygodni.

- ◆ **Nasycająca dawka pirymetaminy dla dzieci starszych wynosi 2 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna - 50 mg/dobę) przez pierwsze 2 dni leczenia. Dawka podtrzymująca wynosi 1 mg/kg m.c./dobę (dawka maksymalna - 25 mg/dobę).**
- ◆ **Sulfadiazynę u dzieci powyżej 1 roku życia stosuje się w dawce nasycającej 75 mg/kg m.c./dobę, a następnie 50 mg/kg m.c./dobę.**
- ◆ **Kwas folinowy podaje się doustnie w dawce 5 - 20 mg 3 razy w tygodniu.**

PROFILAKTYKA TOKSOPLAZMOZY

- **edukacja zdrowotna społeczeństwa**
- **wykonywanie przesiewowych badań serologicznych (skrining) u kobiet w wieku rozrodczym i u kobiet ciężarnych**
- **wykonywanie przesiewowych badań serologicznych u noworodków**