

Piotr K Borkowski

## WSPÓŁCZESNE POGLĄDY NA TOKSOPLAZMOZĘ NARZĄDU WZROKU

Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych  
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie  
Kierownik Kliniki: Z Dziubek

*Do niedawna badania naukowe nad toksoplazmozą dotyczyły głównie wrodzonej postaci choroby dającej najpoważniejsze konsekwencje. Te zagadnienia są obecnie dobrze opracowane. Postać oczna choroby, którą dotychczas wiązano z wrodzoną toksoplazmozą, wydawała się również dość dobrze poznana. Jednak, wskutek pojawienia się nowych, przełomowych odkryć w ciągu ostatnich 10-ciu lat, poglądy na ten temat aktualnie ulegają zmianie. Artykuł jest pracą poglądową powstałą na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego ocznej postaci toksoplazmozy.*

### WPROWADZENIE

*Toxoplasma gondii* jest niemalże kosmopolitycznie występującym, wewnątrzkomórkowym pasożytem, pierwotniakiem, który powoduje jedną z najczęstszych zooantroponoz. Po raz pierwszy toksoplazmozę opisał czeski okulista Josef Janku w 1923 r. jako ciężki, wrodzony przypadek choroby z wodogłowiem i małowoczem. Powszechne występowanie pierwotniaka ma swoje odbicie w częstotści zakażeń. W Europie Zachodniej i Środkowej znacznie ponad 60% ludzi przebędzie tę infekcję w ciągu swojego życia. Częstość zarażeń wzrasta wraz z wiekiem ludzi i w pewnym przybliżeniu można przyjąć, że w naszej części Europy odsetek dodatnich odczynów serologicznych jest w danej grupie wiekowej porównywalny z jej wiekiem (1, 2, 3, 4). Pomimo tak częstego występowania zarażeń choroba jest rzadko rozpoznawana ze względu na często bezobjawowy lub skapoobjawowy przebieg - tylko u ok. 20% chorych występuje obok objawów rzekomogrypowych stosunkowo charakterystyczna, zwykle łagodna, szyjna limfadenopatia.

Cykl życiowy *T. gondii*, który do końca poznano dopiero w latach 1950-1970, składa się z dwu faz: rozwoju płciowego, który ma miejsce w nabłonku jelit ostatecznych żywicieli - kotowatych oraz podziałów bezpłciowych mogących zachodzić w organizmach wszystkich ciepłokrwistych zwierząt. Zarażone koty, z reguły młode, przez krótki okres wydalają pasożyta wraz z kałem w postaci początkowo nieinfekcyjnych oocyst. Stają się one inwazyjne dopiero po pewnym okresie pozostawania w wilgotnej glebie o określonej temperaturze i mogą zarażać nawet przez wiele lat. Po spożyciu inwazyjnych cyst organizm żywiciela przechodzi ostrą fazę choroby powodowaną przez tachyzoity - szybko dzielące się i atakujące następne komórki gospodarza (gr.: *tachy* - szybko). Faza ta trwa do zadziałania specyficznych mechanizmów odporności-

wych organizmu gospodarza, zwykle około dwu tygodni. Po tym okresie objawy choroby ustępują, a w organizmie pozostają tylko formy wewnątrzkomórkowe o bardzo spowolnionym metabolizmie zwane bradyzoitami (gr.: *brady* znaczy wolno), znajdujące się po kilkaset w jednej komórce gospodarza zwanej cystą tkankową. Rolą biologiczną cysty tkankowej jest dalsze rozpowszechnienie pasożyta wśród mięsożernych żywicieli, a w końcu wśród kotowatych (3, 5).

Do niedawna uważano, że ten okres w życiu gospodarza nie charakteryzuje się niczym specyficznym poza dodatnimi odczynami serologicznymi utrzymującymi się do końca jego osobniczego życia. Tak długie utrzymywanie się odczynów serologicznych jest powodowane stałą stymulacją układu odpornościowego gospodarza przez bradyzoity z cyst tkankowych. Tę fazę nazywa się często przewlekłą toksoplazmozą. Istnieje powinowactwo pierwotniaka do tkanki nerwowej gospodarzy - w tym również siatkówki. Cysty tworzą się głównie w mięśniach i mózgu. Z punktu widzenia biologii pasożyta lokalizacja mózgowa powinna mieć dużo mniejsze znaczenie przy jego bezpośrednim dalszym przekazywaniu. Na początku lat osiemdziesiątych ukazały się prace mogące tłumaczyć ten fakt pozornie nie pasujący do pozostałych. Opisują one zmianę w zachowaniu zwierząt przewlekle zakażonych - ich zachowanie zmienia się tak, że mogą być łatwiej upolowane przez zwierzęta drapieżne (6). Jest to skutek oddziaływania cyst tkankowych i metabolitów bradyzoitów obecnych w ich mózgu. W tym aspekcie miejscowe zapalenia siatkówki i następujące w ich wyniku upośledzenie widzenia gospodarza może stanowić kolejny, podobny mechanizm rozpowszechniania pasożyta (7). W badaniach czeskich psychologów wykazano, że u ludzi z dodatnimi odczynami można dopatrywać się zmiany ich profilu behawioralnego oraz że różnice te pogłębiają się wraz z czasem jaki upłynął od serokonwersji (7, 8).

#### TOKSOPLAZMOZA NARZĄDU WZROKU

Człowiek zaraża się pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* w następujący sposób:

- najczęściej przez spożycie cyst tkankowych wraz z surowym, suszonym lub niedogotowanym mięsem (prawdopodobnie ok. 80% zakażeń);
- przez spożycie oocyst-z gleby zanieczyszczonej kociami odchodami lub w wyniku spożycia zanieczyszczonej wody, warzyw lub wdychając oocysty wraz z kurzem i wtórnie je przełykając (sposób drugi co do częstości) (9);
- przekazanie zarażenia wertykalnie z matki na płód (wrodzone);
- zarażenie jatrogenne np. poprzez przetoczenie płynów ustrojowych od zarażonych osób (znaczenie kazuistyczne).

W każdej z powyższych sytuacji proces chorobowy może objąć oko, jednak w praktyce przydatne jest rozróżnienie przypadków choroby wrodzonej od nabytej. Postać oczna toksoplazmozy jest najczęstszą przyczyną zapaleń siatkówki oka człowieka. Ślady po przebyłym zapaleniu można znaleźć u od 0,6% do 8,8% mieszkańców USA (10, 11). W Brazylii, gdzie dodatnie odczyny serologiczne ma aż 98% dzieci w wieku 10-ciu lat zmiany na dnie oka świadczące o przebyciu infekcji miało aż 17,7% populacji. Natomiast na wyspach Pacyfiku pomimo dodatnich odczynów w 90% populacji nie ma przypadków zmian ocznych (12).

### 1. PRZEBIEG TOKSOPLAZMOZY OCZNEJ

Według Hollanda namnażające się pasożyty są odpowiedzialne za niszczenie tkanki gospodarza, zaś reakcja zapalna jest powodowana nadwrażliwością na antygeny pasożyta. Klasycznie choroba przebiega początkowo jako ogniskowe zapalenie siatkówki, jednak wtórnie zwykle zajmuje naczyniówkę. W ciele szklistym występuje odczyn zapalny: wysięk drobnopłytkowy, męty, błony zapalne. W tym okresie na dnie oka widoczne jest puszyste, kremowo-białe, przypominające obłok ognisko zakrywające właściwą zmianę, często poprzez drobnopłytkowy wysięk w szkliste lub w komorze przedniej dający wrażenie mgły (ang.: headlights in the fog). Główną dolegliwością chorego jest pogorszenie się ostrości widzenia w ciągu jednego do kilku dni, lub ewentualnie pojawienie się ciemnych, przemieszczających się plam w polu widzenia (13). W ciągu 2-6 tygodni zapalenie ustępuje samoistnie z pozostawieniem tworzącej się jeszcze nieco dłużej typowej blizny. Ma ona charakter zanikowy, zwykle owalny kształt, często z czarnymi ziarnami przegrupowanego barwnika, ulokowanymi na obwodzie zmiany.

Choroba ma przebieg nawracająco-remisyjny. Istnieją niewielkie rozbieżności co do częstości pojawiania się nawrotów. W badaniach z ośrodka holenderskiego zaobserwowano 9 nawrotów u 8 (57%) pacjentów z pośród 14-stu obserwowanych przez 2 lata, (średnia obserwacja wynosiła 4,6 lat) (14). W innej pracy z tego ośrodka autorzy podają, że u 41% osób choroba nawróciła w ciągu dwu lat, po trzech latach odsetek wzrósł do 49% (15). Wśród 20-stu osób z oczną toksoplazmozą nabytą w czasie epidemii na wyspie Victorii w prowincji Brytyjska Columbia, w ciągu 13-61 tygodni obserwacji stwierdzono nawrót u 4 osób (16). Nawrotowe ogniska zapalenia albo przylegają do obrzeży starych blizn albo też są odległe - tworzą wtedy tzw. ogniska satelitarne. Po ukonstytuowaniu się blizny w dalszym przebiegu choroby nie ma znaczenia czy pierwotnie była ona wrodzona czy nabyta. Obie postaci są jednakowo leczone i mają jednakowy dalszy przebieg. Rozróżnienie ich ma znaczenie epidemiologiczne i przy rozpoznawaniu etiologii przypadków wątpliwych klinicznie, w których pozwala to na lepszą interpretację odczynów serologicznych.

### 2. TOKSOPLAZMOZA OCZNA WRODZONA

Dobrze udokumentowano częstość i przebieg zakażenia wrodzonego oraz częstość zajęcia narządu wzroku. Około 80% dzieci urodzonych z wrodzoną toksoplazmozą, nawet jeśli przy urodzeniu nie mają wykrywanych zmian w narządzie wzroku, w przyszłości rozwinie zapalenie siatkówki (17, 18, 19, 20, 21). Czas w jakim dojdzie do pierwszego epizodu zapalenia może być różny. Rozpoznanie toksoplazmozy ocznej u noworodków, u których są obecne inne, ogólne objawy wrodzonej toksoplazmozy nie nastęrcza trudności. Diagnostycznie trudniejsze są przypadki, kiedy w okresie okołoporodowym nie postawiono rozpoznania wrodzonej postaci choroby, a zmiany oczne pojawiają się dopiero w okresie późniejszym (myli się je z przypadkami nabytymi).

### 3. TOKSOPLAZMOZA OCZNA NABYTA

Do niedawna toksoplazmozę nabytą narządu wzroku rozpoznawano w przypadku współistnienia opisanego obrazu klinicznego, bez obecności starych blizn, gdy zmiany oczne powstawały jednocześnie z ogólnoustrojowymi objawami choroby u osoby z wysoko dodatnimi odczynami serologicznymi i obecnymi przeciwciałami w klasie IgM.

Ważne było, aby powstawały charakterystyczne blizny zanikowe siatkówki. Ostatnio jednak poglądy te uległy zmianie i nie ma zgodności jeśli chodzi o częstość występowania, przebieg i obraz kliniczny ocznej nabytej toksoplazmozy. Przede wszystkim okazało się, że (podobnie jak w postaci wrodzonej) w nabytej toksoplazmozie do pierwszego zapalenia siatkówki może dochodzić wiele lat po nabyciu infekcji, czyli już w okresie infekcji przewlekłej (22, 23). To dało inne niż poprzednio podstawy do kwalifikacji przypadków zapaleń siatkówki do grupy nabytych lub też wrodzonych.

### 3A. CZĘSTOŚĆ ZAJĘCIA OKA

Do końca lat osiemdziesiątych istniało powszechne przekonanie o niezwykle rzadkim zajęciu narządu wzroku w przypadkach nabytych, zdecydowaną większość zmian ocznych o typie toksoplazmowym uważano za wrodzone. Ten pogląd jest przedstawiony w klasycznej, szeroko cytowanej pracy Perkinsa (17). Na podstawie przeglądu piśmiennictwa, po przeanalizowaniu ponad 3,7 tysiąca opisanych przypadków autor przekonuje, że tylko u 2% do 3% chorych z nabytą toksoplazmozą może rozwinąć się zapalenie siatkówki. Podobne opinie mają inni autorzy (22). Perkins argumentuje, że skoro ilość osób seropozytywnych wzrasta wraz z wiekiem, to w przypadkach zachorowań nabytych także liczba osób z toksoplazmowym zapaleniem siatkówki powinna wzrastać, a tego nie potwierdzało ówczesne piśmiennictwo. Najczęściej chorują pacjenci w 2 - 4 dekadzie życia (24). Jednak pewne fakty z nowszych doniesień pozwalają inaczej spojrzeć na tę argumentację. Wg Glasera w południowej Brazylii częstość przypadków jednak wzrasta wraz z wiekiem (25). W pracy z 2000 roku z Columbii uzyskano wysokie odsetki pacjentów z obecnymi, innymi niż IgG przeciwciałami anty-*T. gondii* (26), co wskazywałoby na wyższy odsetek niedawno nabytych zmian ocznych. Ponadto w pracy autorów holenderskich z 1999 roku wykazano, że pacjenci z obrazem klinicznym pierwotnej zmiany ocznej są wyraźnie starsi od pacjentów z nawracającą postacią choroby - czyli prawdopodobnie wrodzoną (21). W pracy opisującej epidemię w Kanadzie zauważono, że średnia wieku pacjentów ze zmianami ocznymi (54 lata) jest wyższa od średniej wszystkich zakażonych pacjentów (27,7 lat). Autorzy tłumaczyli ten fakt w inny sposób - słabszą odpornością pacjentów w starszym wieku, co ułatwia zajęcie siatkówki. Innym argumentem Perkinsa były stosunkowo niskie wartości odczynów serologicznych stwierdzane w przypadkach pierwszorazowego zapalenia siatkówki (czyli mogącego uchodzić za nabyte), nie wskazujące na niedawne przebycie ostrej (lub raczej świeżej) choroby. Od początku lat 90-tych pojawiły się prace pokazujące, że zapalenie siatkówki w przypadkach nabytych pojawiają się nie zawsze wraz z objawami ogólnymi ale i odległe, więc niskie poziomy przeciwciał nie są wystarczającym argumentem za wrodzoną postacią choroby (22, 23, 27, 28).

Od początku lat 90-tych pojawiło się bardzo wiele prac opisujących nabyte przypadki potwierdzone obecnością przeciwciał klas IgM i IgA (13, 14, 26). Jednak coraz większa liczba prac prezentujących takie przypadki nie wskazuje jednoznacznie na ich wysoką częstość. Ponadto należy brać pod uwagę odczyny nieswoiste tak częste w chorobach reumatoidalnych i tzw. „naturalne” występowanie przeciwciał klasy IgM skierowanych przeciw *T. gondii*. W pracy M Paul wszystkie przypadki ocznej toksoplazmozy charakteryzowały się wysoką awidnością przeciwciał klasy IgG co wskazuje na raczej wrodzony (odległy) niż nabyty (niedawno) typ zarażenia (29). Perkins podaje w swojej pracy, że

nie spotkał ani jednego opisu rodzeństwa (poza bliźniakami) chorego na oczną postać toksoplazmozy - ale do chwili obecnej opisano już takie przypadki (23, 25, 30). Nowsze prace dopuszczają zajęcie narządu wzroku aż w blisko 20% przypadków - tak niewątpliwie wykazano w południowej Brazylii; podobną liczbę podawano w przypadku epidemii z wyspy Victorii w Brytyjskiej Columbii w Kanadzie (10, 16, 25). Warto jednak zauważyć, że warunki Brazylii różnią się wieloma czynnikami od Europy czy Ameryki Północnej np. znaleziono pewne różnice częstości infekcji matek dzieci z wrodzoną toksoplazmą w Europie, zależnie od ich profilu genetycznego. Różnice genetyczne ludzi mogą mieć znaczenie także i w nabytych postaciach choroby (31). Ponadto sugeruje się różną geograficzną dystrybucję patogennych szczepów pasożyta (32). Co do epidemii w Brytyjskiej Columbii z 1995 roku, to na przebadanych 100 pacjentów 19-stu miało zapalenie siatkówki, lecz pacjenci nie byli dobierani przypadkowo a rekrutowali się spośród osób z obecnymi objawami lub spośród ciężarnych. Bardziej wiarygodne byłoby podanie odsetka kobiet ciężarnych (wszystkie ciężarne z wyspy miały oznaczane przeciwciała) z dodatnimi odczynami serologicznymi w klasie IgM lub lepiej IgA i z zajęciem narządu wzroku, ale nie ma tych danych w pracy. Autorzy podają jako prawdopodobną liczbę 3000 osób zakażonych w tej epidemii i do tej liczby należy odnosić liczbę przypadków ocznych - czyli wówczas odsetek nabytych przypadków byłby poniżej 1% (16); w ten sposób liczy to Pani Gilbert (podaje 0,3%) w opublikowanym protokole do nie zakończonych jeszcze badań (33).

### 3B. OBRAZ KLINICZNY

Przypadki pierwszorazowego zapalenia siatkówki, którym nie towarzyszy obraz starej blizny i w których znaleziono serologiczne wykładniki niedawno nabytej toksoplazmozy są zachorowaniami nabytymi. Opisywane są pierwszorazowe zapalenia siatkówki, które rozpoczęły się w pewnej odległości czasowej od wcześniej nabytego zakażenia. W tych przypadkach wcześniejsze szczegółowe badania nie wykrywały zmian. Niezależnie od czasu jaki upłynął od początku zarażenia, oba te rodzaje zapaleń siatkówki mają taki sam, wyżej opisany obraz kliniczny.

Ostatnio w artykule Hollanada z 1999 r. podano o znalezieniu zmian ocznych innego typu niż znane dotychczas u 10-ciu pacjentów ze świeżo nabytą ostrą toksoplazmą ogólnoustrojową. Chodziło o osoby z zapaleniami błony naczyniowej, często z izolowanym wysiękiem w komorze przedniej, ale bez obecności ogniskowego, zanikowego zapalenia siatkówki. Zmiany te szybko ustępowały. U czterech pacjentów dopiero w późniejszym czasie ukonstytuowała się blizna wcześniej nie zmienionej siatkówki. Te fakty mogą poszerzyć dotychczasowy obraz zmian typowych dla toksoplazmozy ocznej o inne przypadki poprzednio nie brane pod uwagę. Autorzy powołują się na modele zwierzęce, w których podobne zmiany wywołano u wcześniej uczulonych zwierząt poprzez dooczne podanie żywych lub zabitych pierwotniaków (34). Wydaje się, że wnioski w tej pracy wypływają niejako z jej założeń. Z góry zakładano poszukiwania takich właśnie pacjentów, ale z pracy nie do końca wynika z jak licznej grupy ich wybrano. Nie ma pewności czy są to zmiany wywołane przez *T. gondii* czy nie współistniejące z nimi. Wiadomo, że każda ostra choroba, szczególnie toksoplazmoza, sama daje obniżenie odporności, więc u tych osób łatwiej o współistnienie dwu chorób lub o superinfekcję, szczególnie gdyby w przypadku dalszej obserwacji nie wytworzyły się u nich

żadne blizny lub odległe, typowe zapalenia. Ponadto sześcioro pacjentów otrzymywało sterydy, część okołogałkowo (28).

#### 4. NOWE SPOJRZENIE NA PATOMECHANIZM NAWROTÓW

Badania Mc Hugh i wsp. z 1997 roku rzucają nowe światło na proces reaktywacji choroby (35). Po zastosowaniu nowych testów ELISA, przy pomocy których można rozpoznać przeciwciała specyficzne dla cyst tkankowych wykazano, że proces ich pęknięcia jest w dynamicznej równowadze z mechanizmami obrony gospodarza. Brak wzrostu miana przeciwciał przeciw antygenom cyst tkankowych u osób z reaktywacją zapalenia i u pacjentów zakażonych HIV sugeruje stałą ilość rozpadających się cyst w jednostce czasu, u danej osoby. To czy reaktywacja nastąpi zależy od zaburzeń sił odpornościowych gospodarza. Potwierdzeniem mogą być obserwowane w naszym materiale u osób z nawrotami toksoplazmowego zapalenia siatkówki, często występujące, poprzedzające je, objawy rzekomogrypowe wskazujące na niedawno przebytą inną infekcję, jak też częściej występujące reaktywacje u kobiet w ciąży.

#### 5. BADANIA DODATKOWE W ROZPOZNAWANIU TOKSOPLAZMOZY OCZNEJ

Nie istnieje metoda laboratoryjna dająca przyżyciowo jednoznaczne rozpoznanie zarażenia *T. gondii* w przypadku wątpliwym klinicznie. Nie ulega wątpliwości, że ujemne odczyny serologiczne wykluczają tę chorobę definitywnie, chociaż znane są prace, w których poddaje się to w wątpliwość (36). Dodatkowo odczyny, niezależnie od ich poziomu, potwierdzają możliwość tej etiologii, ale nie dają w żadnym przypadku jednoznacznej odpowiedzi twierdzącej. Najszybciej pojawiają się przeciwciała w klasie IgM - już w pierwszym tygodniu choroby, zanikają zwykle około 9-go miesiąca. Wykazano istnienie fałszywie dodatnich odczynów anty - *T. gondii* w klasie IgM, nazywanych przez niektórych autorów „naturalnie występującymi” przeciwciałami. Istnieją przypadki przetrwania przeciwciał w klasie IgM przez ponad rok obserwacji, sporadycznie wykazywano ich powtórne pojawienie się. Rzadko są syntetyzowane w gałce ocznej.

Zachowanie się przeciwciał klasy IgA jest bardziej przewidywalne - są bardziej przydatne w praktyce. Pojawiają się od drugiego do czwartego tygodnia choroby, zanikają około 9-go miesiąca. W gałce ocznej mogą być produkowane nie tylko wkrótce po ostrej fazie choroby, ale także i wiele lat później, przy reaktywacjach. Nie jest jasne czy mogą definitywnie zanikać i pojawiać się ponownie, czy tylko występują okresowe ich obniżenia do poziomów nie wykrywalnych. Mogą też być produkowane w gałce ocznej nawet pod nieobecność IgG. To niespotykane dotąd poza gałką oczną zachowanie się przeciwciał klasy IgA tłumaczy się odmiennością lokalnego środowiska immunologicznego i wysokim poziomem cytokiny TGF-beta (37).

W przypadku dostępności cieczy wodnistej z przedniej komory i materiału szklistki, wykonuje się badanie porównawcze poziomów przeciwciał uzyskanych z tych płynów i z surowicy pobranych jednocześnie - tu otrzymuje się najwyższe wyniki zgodności obrazu klinicznego z badaniami laboratoryjnymi. Fałszywie ujemne wyniki mogą się tu pojawiać we wczesnej fazie choroby, lub gdy wysoki poziom przeciwciał jest obecny w krążeniu ustrojowym (37, 38).

Warto zauważyć, że pełnej zgodności pomiędzy obrazem klinicznym a odczynami serologicznymi nie osiągniemy nigdy. Poza tym rozbieżności nie muszą być wynikiem

niedoskonałości odczynów serologicznych, sytuacja może być odwrotna - to nie do końca ustalony obraz kliniczny choroby pozwala na włączenie do badań klinicznych pacjentów ze zmianami o innym podłożu.

Istnieje możliwość poszukiwania materiału genetycznego pierwotniaków metodą PCR np. w płynie z komory przedniej, ale wbrew wcześniejszym oczekiwaniom metoda ta, poza tym, że bardzo nowoczesna i droga, nie okazała się skuteczna jako samodzielna. Jest przydatna jako metoda uzupełniająca (39). Wiarygodny wydaje się fakt, że wyniki poszukiwania materiału genetycznego *T. gondii* w surowicy metodą PCR nie ustępują tym wykonywanym ze szkliski lub komory przedniej (40).

## 6. LECZENIE TOKSOPLAZMOZY OCZNEJ

W leczeniu stosuje się różne połączenia pyrimetaminy z sulfonamidami i antybiotykami. Wykazano korzystny wpływ kombinacji pyrimetaminy, sulfadiazyny i klindamycyny na wielkość powstałej blizny ale nie wykazano wpływu na zmniejszenie częstości nawrotów i na skrócenie trwania pojedynczego zapalenia (15, 41). Podczas leczenia antagonistami kwasu foliowego zawsze podaje się suplementację z kwasu folinowego celem zmniejszenia działań niepożądanych. Podawanie kortykosteroidów jako monoterapii uznano za niewłaściwe, podawanie systemowe i miejscowe za względnie wskazane, pod warunkiem jednoczesowego podawania leków pierwotniakobójczych (42).

Niedawno wykazano, że Atovaquone (Mepron, Glaxo-Wellcome) w dawce 4 x 750 mg/d/3 miesiące jest co najmniej tak samo skuteczny, jak pozostałe dotychczas stosowane leki, a może dawać mniej działań niepożądanych. Zastosowanie tego leku wymaga dalszych badań. W naszym kraju jego zakup od kwietnia 2000 r. jest praktycznie niemożliwy i wymaga indywidualnej zgody Ministerstwa Zdrowia. Cena całej kuracji wg amerykańskiej pracy była wyższa od klasycznych terapii (43).

W pracy z 1999 roku autorzy holenderscy wyrażają opinię, że przedłużenie podawania leków nawet do roku - może dać lepsze wyniki, jeśli chodzi o częstość nawrotów zapaleń (14), zaś w protokole do obecnie wykonywanych badań nad skutecznością leczenia ocznej toksoplazmozy użyto zwrotu „profilaktyka”, co również wskazywałoby na rozważanie przez autorów długotrwałego podawania leków (33).

W naszej Klinice leczymy dorosłych pacjentów używając kombinacji pyrimetaminy i sulfadoxyny wydłużając podawanie obu antyfoliantów do sześciu miesięcy w dawkach podtrzymujących stężenie osiągnięte przez trzytygodniowe „intensywne” ich podawanie. Podajemy również azitromycynę lub spiramycynę w okresie osiągnięcia stałego, wysokiego stężenia poprzednich leków. To leczenie stosujemy od końca 1994 roku do chwili obecnej. Wyniki wymagają opracowania i po jego zakończeniu zostaną opublikowane. Wstępnie wydają się być zachęcające, jeśli chodzi o częstość nawrotów choroby; nie obserwowaliśmy też poważnych działań ubocznych związanych z przedłużonym stosowaniem leków. Nie stosujemy suplementacji kwasem folinowym, poza osobami w ciąży i w przypadku ujawnienia się znacznej supresji szpiku.

## PODSUMOWANIE

1. Ustalono, że zarówno w przebiegu nabytej jak i wrodzonej toksoplazmozy część zmian w siatkówce może pojawiać się po raz pierwszy dopiero po pewnym czasie po pierwotnym zakażeniu - czyli ma miejsce w przewlekłym stadium choroby.

Cysty tkankowe pierwotniaka mogą być obecne przez jakiś okres nawet i w siatkówce nie zmienionej.

2. Od około dziesięciu lat pojawia się coraz więcej prac podających zdecydowanie wyższy niż poprzednio odsetek pacjentów z nabytą oczną toksoplazmozą. Taka sytuacja ma niewątpliwie miejsce w południowej Brazylii, prawdopodobnie w Kolumbii, co do innych rejonów nie wykazano tego w sposób przekonywający. Poza różnym odsetkiem dodatnich odczynów w populacjach, różnice te mogą wynikać z nierównomiernej dystrybucji geograficznej patogennych i mniej patogennych szczepów *T. gondii*, ewentualnie z różnic genetycznych społeczeństw.
3. Należy przyjąć model dynamicznej równowagi pomiędzy pękającymi cystami tkankowymi i odpornością gospodarza. Reaktywacja zapalenia siatkówki powstaje wówczas gdy ta równowaga zaburza się na niekorzyść gospodarza wskutek spadku jego odporności, gdyż w czasie reaktywacji zapaleń nie wykazano zwiększonego uwalniania bradyzoitów z cyst.
4. Niedawno wykazano współistnienie ostrej, nabytej toksoplazmozy z zapaleniami błony naczyniowej, bez typowych, ogniskowych, martwiczych zmian w siatkówce - nie ma dowodów aby te zmiany oczne uznać za powodowane bezpośrednio przez pasożyta.
5. Najskuteczniejszą metodą laboratoryjną pomocną w rozpoznawaniu przypadków klinicznie nietypowych lub wątpliwych jest porównywanie poziomów przeciwciał różnych klas w płynie uzyskanym z nakłucia komory przedniej z poziomami tych przeciwciał w surowicy.
6. Nie znaleziono dotychczas skutecznego leczenia zapobiegającego nawrotom ani skracającego wyraźnie czas rzutu choroby. Leczeniem pyrimetaminą z sufadiazyną i klindamycyną można zmniejszyć wielkość blizny powstałej po zapaleniu. Prawdopodobnie lepsze rezultaty da przedłużone, nawet do roku, podawanie tych leków podobnie jak w przypadkach pacjentów HIV-dodatnich i noworodków z wrodzoną chorobą. Obiecujące może być leczenie nowym w tej chorobie lekiem - Atovaquone. Obecnie można powiedzieć, że jego skuteczność nie jest gorsza od dotychczasowych leków a działania uboczne prawdopodobnie mniejsze.

*Piotr K Borkowski*

## NEW TRENDS IN OCULAR TOXOPLASMOSIS-THE REVIEW

### SUMMARY

For past ten years some new trends can be observed in the field of ocular toxoplasmosis. In this article on the basis of reviewing scientific articles the author tried to point out important, or new information which may have an impact on clinical researches and clinical practice in the close future.

1. There is evidence that some tissue cysts can be present in untouched retinal tissue, and can produce an inflammatory reaction even many years after primary infection. This concerns both congenital and acquired toxoplasmosis.

2. The coexistence of intraocular inflammatory reaction without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis was described - but there is no evidence that those inflammations were directly cause by *T. gondii* parasite themselves. It is too early to include this changes into the classical clinical picture of toxoplasmic retinochoroiditis.



3. For the past ten years there have been published articles showing higher prevalence of acquired ocular toxoplasmosis but this is well documented only in south America. In Europe and USA the frequency of ocular toxoplasmosis cases are low. Despite the different percentage of infected people in these populations, this controversial result can be caused by different distribution of pathogenic and non-pathogenic strains of the parasite as like by differences in human genotypes.

4. There is model of "dynamic equilibrium" existing between host defence and parasite cyst ruptures helpful for understanding reactivation. Level of tissue cyst-specific antigens does not rise in the population of HIV patients or during reactivation of ocular retinochoroiditis- this raises the responsibility for reactivation on the side of host immunoresponce.

5. The most specific and reliable laboratory assessment for ocular toxoplasmosis, which is specifically helpful in clinically atypical cases, is combination of IgG, IgA and IgM serology tests made of serum and intraocular fluids. It can proof intraocular production of antibodies. PCR tests have got some value, but they are not as efficient as have been thought previously.

6. There is no efficient treatment diminishing recurrence rate and the time of singular inflammation yet. The combination of pyrimethamine, sulfadiazine and clindamycin, given for 3 to 4 weeks with supplementation of folinic acid for diminishing side effects, can diminish the measure of future scar. Long lasting treatment as it is used in children with congenital disease or in HIV patients can be probably more efficient. Atovaquone is as effective as traditional drugs and gives fewer side effects.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Dźbeński TH, i in. Profilaktyka toksoplazmozy. W: Milewska-Bobula B, red. Toksooplazmoza. Wybrane zagadnienia. Wyd. Warszawa, CZD; 1992:56-60.
2. Frenkel JK. Toxoplasmosis. In: Strickland GT eds. Hunter's Tropical Medicine, seventh edition. W. B. Saunders Company; 1991:658-69.
3. Kasper LH. Toxoplasma infection and toxoplasmosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth edition. Vol 1. Mc Graw-Hill Inc.; 1994:903-8.
4. Pawłowski Z. Epidemiologia kliniczna toksoplazmozy w województwie poznańskim. Klin Perinat Gin 1995; Supl Nr 11:5-12.
5. Słomko Z. Toksooplazmoza-zagadnienie wybrane. Klin Perinat Gin 1995; Supl Nr 11:18-44.
6. Hay J, Hutchison WM. Toxoplasma gondii-an emdromental contaminat. Ecol Dis 1983;2:33-43.
7. Holliman RE. Toxoplasmosis, behaviour and personality. Journal of Infection 1997;35:105-10.
8. Flegr J, Zitkova S, Kodym P, i in. Induction of changes in human behaviour by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. Parasitology 1996;113:49-54.
9. Bowie WR, King AS, Werker DH, i in. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. Lancet 1997;350:173-7.
10. Smith RE, Galney JP. Ophtalmic survey of a community. 1. Abnormalities of the ocular fundus. Am J Ophtalmol 1972;74:1126-30.
11. Maetz HM, Kleinstein RN, Federico D, i in. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama. J Infect Dis 1987; 156:414.
12. Wallace GD. Serologic and epidemiologic observations on three Pacific atolls. Am J Epidemiol 1969;90:103-11.
13. Nussenblatt RB, Belfort R Jr. Ocular Toxoplasmosis: An old disease revisited. JAMA 1994; 271;304-7.
14. Bosch-Driessen LEH, Rothova A. Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis. Am J Ophtalmol 1999;128:421-5.

15. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, i in. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:517-23.
16. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, i in. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in outbreak. *Ophthalmology* 1998;105:1032-7.
17. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973;7:1-17.
18. Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis: a long term follow up of 20 years. *Int Ophthalmol* 1989;13:387-90.
19. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
20. Courvreur J, Desmots G. Acquired and congenital toxoplasmosis. In: Harris AA, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 8 (52). Microbial disease. Amsterdam: Elsevier;1988: 351-63.
21. Peyeron F. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Eng J Med* 1996;334:993-4.
22. Akstein RBV, Wilson LA, Teutsch SM. Acquired toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1982;98:1299-302.
23. Stango S, Dykes AC, Amos CS, i in. An outbreak of toxoplasmosis linked to cats. *Pediatrics* 1980;4:706-11.
24. Ronday M, Luyendijk L, Baarsama S, i in. Presumed acquired ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1524-9.
25. Glaser PD, Silveira C, Kruszon-Moran D, i in. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 1992;114:136-44.
26. Gomez-Marin JE, Montoya-de-Londono MT, Castano-Osorio JC, i in. Frequency of specific *anti-Toxoplasma gondii* IgM, IgA and IgE in colombian patients with acute and chronic ocular toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2000;95:89-94.
27. Ongkosuwito JV, Bosch-Driessen EH, Kijlstra A, i in. Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol* 1999;128:407-12.
28. Holland GN, Muccioli C, Silveira C, i in. Intraocular inflammatory reactions without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquired systemic toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:413-20.
29. Paul M. Immunoglobulin G avidity in diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy and ocular toxoplasmosis. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1999;6:514-8.
30. Silveira CM, Belfort R Jr, Burnier M, i in. Acquired toxoplasmosis infection as the cause of toxoplasmic retinochoroiditis in families. *Am J Ophthalmol* 1988;106:362-4.
31. Meenken C, Rothova A, deWaal LP, i in. HLA typing in congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1995;79:494-7.
32. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature* 1992;359:82-5.
33. Gilbert RE, See SE, Jones LV, i in. Antibiotics for treatment and preventing toxoplasma retinochoroiditis. (Protocol). *The Cochrane database of systemic reviews*; 2000: issue 4, no page.
34. Webb RM, Tabbara KF, O'Connor GR. Retinal vasculitis in ocular toxoplasmosis in non human primates. *Retina* 1984;4:182-8.
35. McHugh TD, Bathgate T, Mangan J, i in. Recognition of tissue cyst - specific antigens in reactivating toxoplasmosis. *J Med Microbiology* 1997;46:587-95.
36. Nussenblatt RB. Recurrent toxoplasmic retinitis with weakly positive methylene blue dye test. *Arch Ophthalmol* 1964;71:645-8.

37. Ronday MJH, Ongkosuwito JV, Rothova A, i in. Intraocular anti - *Toxoplasma gondii* IgA antibody production in patients with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophtalmol* 1999;127:294-300.
38. Kijlstra A, Luyendijk L, Baarsma GS, i in. Aqueous humor analysis as a diagnostic tool in Toxoplasma uveitis. *Int Ophtalmol* 1989;13:383-6.
39. Aouizerate F, Cazenave J, Poirier L, i in. Detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor by the polymerase chain reaction. *Br J Ophtalmol* 1993;77:107-9.
40. Bou G, Figueroa MS, Marti-Belda P, i in. Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3465-8.
41. Rothova A, Bosch-Driessen LEH, van Loon NH, i in. Azitromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophtalmology* 1998;82:1306-8.
42. Bosch-Driessen LEH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophtalmology* 1998;82:856-60.
43. Pearson P, Piracha AR, Sen HA, i in. Atovaquone for the treatment of toxoplasma retinochoroiditis in immunocompetent patients. *Ophtalmology* 1999;106:148-53.

**Adres autora:**

Piotr K Borkowski  
Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych  
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM  
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa  
tel. 0-prefiks-22 632-34-11 w.337  
email; [PKB@cdit-AIDS.med.pl](mailto:PKB@cdit-AIDS.med.pl)