WIADOMOŚCI PARAZYTOLOGICZNE
T. XI, Nr 3, 1965

W SPRAWIE PROBLEMU DONOSZENIA CIĄŻY PRZEZ KOBIETĘ ZARAŻONĄ LUB PODEJRZANĄ O ZARAŻENIE TOKSOPLAZMOZĄ

LAURA PYTEL

Poradnia „K" przy Szpitalu im. H. Jordana i Oddz. Położ.-Ginekol. Szpitala MSW, Łódź

Wady rozwojowe płodów, zwłaszcza w obrębie mózgu i czaszki, uszkodzenia gałki ocznej w postaci barwikowego zapalenia siatkówki i małoocza jedno- lub obustronnego, śmiertelne zejścia noworodków w krótkim czasie po porodzie wśród objawów biegunki albo zapalenia płuc czy porażeń i niedowładów, w przypadkach zaś, kiedy dziecko pozostaje przy życiu, niedorozwoje umysłowe i zaburzenia psychiczne w około 80% przypadków — oto w ogólnych zarysach obraz toksoplazmozy wrodzonej, znany już dziś nie tylko lekarzom, ale i dość szeroko ogółowi społeczeństwa. Toteż coraz częściej lekarz położnik w swej codziennej pracy staje wobec problemu: jak postąpić w przypadku wczesnej ciąży u pacjentki zarażonej względnie podejrzanej o zarażenie toksoplazmozą, i coraz częściej pytanie takie stawia lekarzowi sama pacjentka albo też zastępuje je prośbą o przerwanie ciąży. Od chwili, kiedy w roku 1937 został opisany pierwszy przypadek toksoplazmozy wrodzonej (Coven i Pige), wiele przeprowadzono badań, zebrano obserwacji i ogłoszono prac na temat toksoplazmozy. Wszystkie te wysiłki nie dają wciąż odpowiedzi na powyższe pytanie. Dalsze więc zbieranie spostrzeżeń z tej dziedziny wydaje się celowe i pożądane. W tym aspekcie przedstawiam nieliczne, ale przekonywające własne obserwacje.

Materiał

Przypadek 1. Pacjentka S. J., lat 22, nr karty ambul. 1679/58, pozostawała w ostatnich miesiącach swej pierwszej ciąży pod opieką tut. Poradni. Zdrowie jej i przebieg ciąży nie budził żadnych obaw. Poród jednak odbył się na trzy tygodnie przed spodziewanym terminem (nr h. chor. 1332/58 Szpitala im. Jordana). U noworodka, pozornie zdrowego w pierwszych godzinach życia, wystąpiła w drugiej dobie po porodzie intensywna żółtaczka i wysypka plamisto-grudkowa. Z wyników badań, jakie przeprowadzono u noworodka, na uwagę zasługuje dodatni odczyn wiązania dopełniacza (OWD), z antygenem toksoplazmowym w rozcieńczeniu su-

rowicy 1 : 4 i zwapnienia w obrębie mózgu, wykryte badaniem radiologicznym. U matki odczyn śródskórny Frenkla (OSF) wypadł wybitnie dodatnio i OWD dodatnio w roz. sur. 1 : 4. Dziecko zmarło w 17 dniu życia. Rozpoznanie toksoplazmozy potwierdził ostatecznie histopatolog (dr med. A. Głuszcz), znajdując pasożyty w tkance mózgowej noworodka. Pacjentka po wypisaniu się ze szpitala, wbrew naszym wysiłkom i zabiegom, zerwała kontakt z Poradnią. Zgłosiła się dopiero po jednym z kolejnych wezwań w kwietniu 1959 r. OSF wypadł wtedy u niej wyraźnie dodatnio, OWD wątpliwie. Przeprowadzono wówczas u pacjentki kurację Daraprimem i sulfadiaziną, zapewniając ją równocześnie o możliwości urodzenia zdrowego dziecka. W końcu września tegoż roku rozpoznano u pacjentki około 10-tygodniową ciążę — ostatnia miesiączka 27 czerwca. OWD wypadł dodatnio w roz. sur. 1 : 4. W październiku przeprowadzono drugą, a w styczniu następnego roku trzecią kurację Daraprimem z sulfadiaziną. OWD do końca ciąży wypadał dodatnio, niezmiennie w roz. sur. 1 : 4. 2 IV 1960 r. pacjentka urodziła na czasie zdrowego, donoszonego noworodka. Dziewczynka systematycznie kontrolowana, obecnie w piątym roku życia, rozwija się prawidłowo, inteligentna, żywa. Badanie wzroku nie wykazało u niej żadnych odchyleń od normy. Chorowała tylko na odrę.

Przypadek 2. Pacjentka W. G., lat 26, nr karty amb. 1266/57, zgłosiła się do Poradni po raz pierwszy w czerwcu 1957 r. i w wywiadzie podała, że pierwszą ciążę w 1954 r. poroniła samoistnie w drugim miesiącu ciąży. W ciąży drugiej wystąpiło poronienie zagrażające w ósmym tygodniu — leczyła się, leżała w szpitalu, ciąża utrzymała się i w grudniu 1956 r. urodziła dziecko kalekę. Dotychczasowe leczenie dziecka nie daje żadnych rezultatów. Pacjentka jest poinformowana i głęboko przekonana, że nie powinna więcej zachodzić w ciążę, bo ponownie urodzi chore dziecko. Fizykalne badanie dziecka w tym czasie wykazało nieproporcjonalnie dużą główkę, lewostronne małoocze i lewostronne porażenie połowicze. Badaniem okulistycznym (doc. Wilk-Wilczyńska) stwierdzono: Atrophia bulbi oculi sin. et uveitis oculi dextri. Prawe oko reaguje na światło. Obok wszystkich rutynowych badań, stosowanych w podobnych przypadkach, wykonano OSF i OWD. OSF u matki i dziecka wypadł wybitnie dodatnio, OWD dodatnio u matki w roz. sur. 1 : 16, a u dziecka 1 : 32. U ojca obie próby wypadły ujemnie. W lipcu 1957 r. przeprowadzono u matki kurację Daraprimem z sulfadiaziną. Kontrola w 3 miesiącu po przeprowadzonej kuracji wykazała dodatni OSF i dodatni OWD w roz. sur. 1 : 4. W dniu 15 stycznia 1960 r. pacjentka zgłasza się zaniepokojona zatrzymaniem miesiączki. Ostatnia miesiączka 8 grudnia 1959 r. OSF wypada dodatnio w roz. sur. 1 : 4. Natychmiast przeprowadzono kurację Daraprimem i sulfadiaziną. U dziecka, obecnie już 3-letniego, z utrzymującym się lewostronnym porażeniem połowiczym, zmianami ocznymi i coraz więcej uwidaczniającym się ciężkim niedorozwojem umysłowym, przeprowadzono badanie radiologiczne czaszki (dr F. Kryłłowicz), które wykazało charakterystyczne dla toksoplazmozy pasmowate zwapnienia mózgowe. Z dużym wysiłkiem udaje się w ciągu kilku tygodni nakłonić pacjentkę do utrzymania ciąży, decyduje się ona na to dopiero w końcu lutego, kiedy przy kolejnym badaniu OWD wypada ujemnie. W czerwcu tegoż roku przeprowadzono u niej ponownie kurację Daraprimem i sulfadiaziną. OWD z antyg. toksopl. wypada ujemnie. 8 września 1960 r. rodzi się zdrowy, donoszony noworodek (nr h. chor. 2335/60 Szpitala MSW w Łodzi). Dziecko rozwija się dobrze. Badanie specjalistyczne (doc. Wilk-Wilczyńska) w 7 miesiącu życia zmian chorobowych oczu nie wykazuje. Dalsze obserwacje w ciągu miesięcy, a następnie lat — dziewczynka obecnie skończyła 4 lata — wykazują prawidłowy rozwój fizyczny i umysłowy.

Przypadek 3. Ciężarna D. C., lat 30, nr karty amb. 2232/56, do Poradni zgłosiła się w ostatnich tygodniach ciąży. Ciąża II. Pierwszy poród przed 5 laty odbył się siłami natury. Dziecko żyje, zdrowe, normalne. Obecnie stan ciężarnej dobry. Ciąża przebiega prawidłowo. Poród odbywa się na czasie, w szpitalu, w dniu 22 I 1957 r. (nr h. chor. 97/57 Szpitala im. Jordana). Już następnego dnia 23 I 57 r. noworodek w ciężkim stanie ogólnym zostaje przekazany na oddział jednego ze szpitali pediatrycznych. Przedtem jeszcze z myślą o ewentualnym konflikcie serologicznym przeprowadzono badania krwi, uzyskując wyniki: matka — grupa A,Rh plus (CDE), noworodek — grupa A,Rh plus, Coombs ujemny, ojciec — grupa AB,Rh plus (CDe).

Noworodek zmarł. Na karcie informacyjnej, którą matka otrzymała w szpitalu, podano rozpoznanie: Pneumonia bilateralis, diarrea. Z wywiadu zebranego teraz dodatkowo okazało się, że matka w 5 miesiącu ciąży przebywała w gościnie przez 2 doby u koleżanki, która miała chorego psa. Pies ten zginął później wśród objawów biegunki i ogólnego wyniszczenia. U matki w pierwszych dniach połogu OSF wypada wybitnie dodatnio, OWD wątpliwie, ale już powtórne badanie w 2 miesiące później daje OWD dodatni w roz. sur. 1 : 4. W dniu 1 lipca 1958 r. pacjentka zgłosiła się do Poradni podając 6-tygodniowe zatrzymanie miesiączki. OWD wypadł dodatnio w roz. sur. 1 : 4. Pacjentkę zachęcono do donoszenia ewentualnej ciąży i przeprowadzono kurację Daraprimem z sulfadiaziną. W miarę, jak objawy ciąży stawały się wyraźniejsze, roztoczono nad pacjentką zwykłą w tych przypadkach opiekę i w 6 miesiącu ciąży podano ponownie Daraprim, zastępując tym razem sulfadiazinę, ze względu na złe jej znoszenie, dosulfiną. W listopadzie 1958 r. przy ciąży 6-miesięcznej OWD wypada ujemnie. Poród w dniu 20 II 1959 r. odbył się na czasie siłami natury. Noworodek zdrowy. Okresowe kontrole nie wykazały żadnego podejrzenia o toksoplazmozę. Obecnie dziewczynka liczy 5 lat i 10 miesięcy, jest dobrze rozwinięta fizycznie i umysłowo, nie stwarza żadnych trudności wychowawczych. Z chorób przebyła jedynie anginę.

Przypadek 4. Pacjentka S. C., lat 27, nr karty amb. 1242/57, została zarejestrowana w Poradni bezpośrednio po porodzie, który odbył się 22 V 1957 r. w Szpitalu im. Jordana. Poród wystąpił przedwcześnie przy wielowodziu, płód urodził się martwy z przepukliną mózgową i rozszczepem kręgosłupa. Pacjentka podała, że latem poprzedniego roku ukąsił ją w kolano pies sąsiada wilczur. Pies ten chorował już od dłuższego czasu, był leczony i wreszcie zdechł. Rana kolana goiła się długo, przy znacznym i długo utrzymującym się obrzęku kończyny. Pacjentka w drugim miesiącu ciąży gorączkowała, miała powiększone węzły chłonne szyi. W ciągu całej ciąży utrzymywało się złe samopoczucie, osłabienie i senność. OSF wykonany w trzecim dniu po porodzie wypada wybitnie dodatnio, natomiast OWD ujemnie. Wybitnie obciążający wywiad skłonił jednak do przeprowadzenia kuracji Daraprimem i sulfadiaziną. W listopadzie tegoż roku rozpoznano u pacjentki około 6-tygodniową ciążę. OWD wypadł wtedy wątpliwie, zaś w miesiąc później dodatnio w roz. sur. 1 : 8. Wtedy ponownie przeprowadzono kurację Daraprimem z sulfadiaziną. W styczniu 1958 r. OWD wypada ujemnie i już do końca ciąży przy trzykrotnej jeszcze jego kontroli pozostaje ujemny. W dniu 9 V 1958 r. rodzi się zdrowy, donoszony noworodek. We wrześniu 1959 r. pacjentka rodzi trzecie dziecko zdrowe — w ciąży czuła się tak dobrze, że według jej słów „nie było potrzeby zgłaszania się do Poradni". OWD skontrolowany teraz w 5 dniu połogu wypada ujemnie. W maju 1961 r. przychodzi na świat czwarte jej dziecko zdrowe, donoszone. Troje żyjących dzieci rozwija się prawidłowo, są bardzo żywe, nie wykazują żadnych odchyleń charakterologicznych. Kontrola oczu (doc. Kozłowski) wy-

kazała jedynie u chłopczyka średniego krótkowzroczność, żadnych jednak śladów zarażenia toksoplazmozą.

Kurację Daraprimem i sulfadiaziną stosowano jeszcze u 6 ciężarnych jednokrotnie lub dwukrotnie w czasie ciąży. U pacjentek tych istniało jednak tylko podejrzenie o zarażenie toksoplazmozą, na podstawie urodzenia uprzednio płodu z wadą rozwojową i dodatniego jednego lub dwu odczynów immunologicznych na toksoplazmozę. Wszystkie te pacjentki urodziły zdrowe, donoszone noworodki, u których dalsza obserwacja — najstarsze z nich obecnie ma 6 lat, najmłodsze 4 lata — nie wykazała żadnych zmian związanych z toksoplazmozą.

Komentarz

Z bardzo licznych preparatów farmakologicznych wypróbowanych dla zabicia pasożyta tak in vitro, jak i in vivo najszersze zastosowanie w lecznictwie znalazły: Daraprim, zwłaszcza w połączeniu z sulfamidami, Supronal, Solusupronal, a z antybiotyków erytromycyna i aureomycyna oraz terramycyna. Zastosowaliśmy dwa pierwsze, cieszące się opinią najskuteczniejszych. Schemat leczenia tymi preparatami — to co w opisie przypadków nazywano kuracją — wypośrodkowano z dawek stosowanych przez różnych autorów i w oparciu o prospekt firmy Burroughs Wellcome & Co., London, produkującej Daraprim (pyrimethamine — pochodna pirymidyny) w tabletkach po 25 mg do stosowania doustnego. Eyles i Coleman stwierdzili pierwsi w 1953 r. synergistyczne działanie pyrimetaminy i sulfadiaziny, co zostało wkrótce potwierdzone przez wielu autorów.

W opisanych przypadkach w jednej kuracji pacjentka otrzymała w ciągu 5 dni po 1 tabletce Daraprimu 2 razy dziennie i po 2 tabl. sulfadiaziny 4 razy dziennie, a następnie w ciągu 10 dni po 1 tabl. dziennie Daraprimu i po 2 tabl. 3 razy dziennie sulfadiaziny. Przy ustalaniu czasu kuracji wzięto pod uwagę hipotezy, nie ma bowiem jak dotąd pewnych danych, w którym okresie ciąży zarażenie przechodzi na płód.

Obok zwolenników poglądu, że toksoplazmoza powoduje wyłącznie foetopatie, głównie w ostatnim trymestrze ciąży, wielu autorów wypowiada pogląd, że embriopatie mogą być następstwem zarażenia toksoplazmozą, a niektórzy czynią toksoplazmozę odpowiedzialną nawet i za blastomatozy. Ten ostatni pogląd skłonił do podawania leku tuż po stwierdzeniu u pacjentki zarażenia, jako że pierwsze trzy tygodnie ciąży praktycznie nie są uchwytne. W ciąży zaś pierwszą kurację starano się przeprowadzić możliwie najwcześniej, a drugą przeprowadzano powyżej 5 miesięcy ciąży.

Daraprim w ustroju jest antagonistą kwasu pteroiloglutaminowego, toteż powoduje spadek liczby białych i czerwonych ciałek krwi oraz poziomu hemoglobiny. Stosując Daraprim nie należy zapominać o kontroli powyższych składników krwi. W podanych przypadkach badanie krwi

przeprowadzono tuż przed rozpoczęciem leczenia, w jego połowie i po zakończeniu. We wszystkich przypadkach stwierdzano pewną obniżkę ilości erytrocytów — najwyżej o 400 000 i hemoglobiny — najwyżej o 10%. Straty te starano się wyrównać odpowiednią dietą, podawaniem kwasu foliowego i preparatów żelaza, zwykle dość skutecznie. W jednym tylko przypadku (przyp. 3) po drugiej kuracji w czasie ciąży sposoby te zawiodły, w ciągu miesiąca nie uzyskano wyraźnej poprawy. Stan ten i ogólne złe samopoczucie ciężarnej zmusiło do skierowania jej na oddział patalogii ciąży, gdzie jednorazowo podano jej 250 ml krwi, uzyskując poprawę samopoczucia chorej. W tym samym przypadku wystąpiła też leukopenia — spadek ilości białych ciałek krwi do 3900. Po przetoczeniu krwi stwierdzono 4300, a w 3 tyg. później 6000 w 1 mm^3. Spadek ilości białych ciałek krwi we wszystkich pozostałych przypadkach był niewielki i wyrównywał się wraz z ilością erytrocytów i hemoglobiny.

Ocenę rozwoju, zwłaszcza umysłowego, dzieci oparto nie tylko na bezpośrednim kontakcie i opinii rodziców, ale i wywiadzie w przedszkolu. Obserwowane dzieci z wyjątkiem trójki z przypadku 3-ciego uczęszczają do przedszkola. Wzgląd na uzyskanie oceny osób trzecich, kompetentnych, tj. wychowawczyń przedszkola, obok oczywiście wieku dzieci, odsunął podsumowanie obserwacji do chwili obecnej. Z badań specjalisty psychologa świadomie zrezygnowano ze względu na wyjątkową wrażliwość rodziców, u których nawet wizyta lekarza położnika budzi niekiedy jeszcze niepokój.

Wszystkie odczyny wiązania dopełniacza z antygenem toksoplazmowym wykonywał Zakład PZH w Warszawie. Z tego też Zakładu otrzymywano toksoplazminę do odczynów śródskórnych Frenkla.

W czasie ciąży nie wykonywano odczynów śródskórnych Frenkla, a tylko odczyny wiązania dopełniacza.

Podsumowanie

Wobec dużych trudności diagnostycznych w odniesieniu do toksoplazmozy utajonej, z jaką przeważnie mamy do czynienia u kobiety ciężarnej, dotychczasowe doniesienia, szczególnie w literaturze polskiej, dotyczące leczenia opierają się głównie na przypadkach podejrzanych o zarażenie. Z przypadków tu przedstawionych w 2 zarażenie matki zostało niezbicie dowiedzione, w 2 zaś kontakty ze zwierzętami chorymi, patologia ciążowa — stany gorączkowe z odczynem węzłów chłonnych, wady rozwojowe płodu w jednym przypadku, a w drugim choroba noworodka i dodatnie odczyny immunologiczne wskazują z dużym prawdopodobieństwem na jego istnienie.

Patogeneza toksoplazmozy wrodzonej pozostaje wciąż niejasna. Dotąd np. dyskusji podlega zagadnienie, czy toksoplazmoza wrodzona jest na-

stępstwem zarażenia się matki tylko w czasie ciąży, czy też i zarażenia dawniejszego. Toteż w pracy niniejszej nie przedstawiono sukcesów leczenia, a jedynie obserwacje, jedne z tych, które mają zbliżyć lekarza praktyka do zagadnienia toksoplazmozy, a poprzez niego uchronić kobietę zarażoną, a jeszcze częściej podejrzaną tylko o zarażenie, od ciężkich przeżyć psychicznych. Przeżyć, jakie stwarza obawa o los oczekiwanego dziecka lub przekonanie o niemożliwości urodzenia zdrowego dziecka. Obserwacje powyższe dowodzą, że kobieta zarażona toksoplazmozą może urodzić zdrowe, normalne dziecko. Leczenie oczywiście zwiększa szanse tej możliwości.

Otrzymano 23 XII 1964

Adres autora:
Łódź, Północna 31 m. 50

LITERATURA

1. Beverley, J.: Glandular Toxoplasmosis. — *The Lancet*, 7043: 379, 1958.
2. Dietel, H.: Die Toxoplasmose von Standpunkt des Geburtshelfers aus. — *Zbl. für Gynäk.*, 23: 910, 1958.
3. Finke, L.: Geburtshilfliche Vorsorge bei Verdacht auf Toxoplasmose. — *Zbl. für Gynäk.*, 9: 325, 1958.
4. Filipowska, I., Barbarowski, H.: Spostrzeżenia w toku leczenia preparatem Daraprim i sulfamidem toksoplazmozy utajonej u kobiet. — *Wiad. Parazytol.*, 3: 193, 1958.
5. Gałuszka, J., Szaflarski, J.: Lecznictwo doświadczalnej toksoplazmozy. — *Wiad. Parazytol., 2: 101, 1963.*
6. Głuszcz, A., Pogorzelska, E.: Przypadek toksoplazmozy wrodzonej o obrazie klinicznym odpowiadającym tzw. cytomegalia infantum. — *Ped. Pol.*, 1: 69, 1961.
7. Kozar, Z.: W sprawie badań nad toksoplazmozą w położnictwie. *Wiad. Parazytol.*, 5: 399, 1960.

PROBLEM OF PREGNANCY IN WOMEN AFFECTED OR SUSPECTED OF TOXOPLASMOSIS

by

L. PYTEL

The problem was envisaged in the light of 10 cases. In two of them the infection was absolutely certain, in two almost certain, being only suspected in the remaining persons. The treatment consisted in the administration of Daraprim along with sulphadiazine before and during, or only during the pregnancy. All women were delivered at term of healthy, normal babies. The children are alive have reached the age of 4-6.5 years and show a normal physical and mental development.