

## NIEKTÓRE ZAGADNIENIA NAUKOWE I PRAKTYCZNE PROBLEMU TOKSOPLAZMOZY

ZBIGNIEW KOZAR

Katedra Parazytologii i Chorób Inwazyjnych WSR, Wrocław

Opublikowany na łamach *Wiadomości Parazytologicznych* w 1960 r. przegląd polskiego piśmiennictwa dotyczącego toksoplazmozy (Gałuszka, Skorczyński i Szaflarski, 1960) wymienia 105 pozycji. Jest to, jak na nasz kraj, dość pokaźna liczba, która w międzyczasie jeszcze wzrosła, nie mówiąc już o 15 komunikatach zgłoszonych na obecny Zjazd. Zgodnie z zaleceniami ostatniego zjazdu pracom i artykułom o toksoplazmozie dawałiśmy pierwszeństwo w naszym organie, gdzie publikowaliśmy ponadto bieżącą, aktualną bibliografię światową, która była prawdopodobnie przez czytelników wykorzystywana. W dniu 25 II 1959 r. zorganizowaliśmy w Warszawie konferencję, na której zaznajomiliśmy się wzajemnie z prowadzoną tematyką i przedyskutowaliśmy kilka spornych problemów. Badania nad toksoplazmozą były na ogół popierane przez Komitet Parazytologiczny PAN-u. Nie ulega wątpliwości, że zbieramy się dziś po niespełna 3 latach, licząc od zjazdu lubelskiego, bogatsi w doświadczenie i w jeszcze liczniejszym gronie, skoro stałe badania nad toksoplazmozą prowadzi się obecnie co najmniej w 8 ośrodkach (Gdańsk, Warszawa, Lublin, Kraków, Łódź, Wrocław, Katowice, Poznań), nie licząc badań sporadycznych również w innych miejscowościach.

Tak w kilku słowach mogłoby brzmieć suche sprawozdanie z minionego 3-lecia, dotyczące wykonania zaleceń rezolucji VI Zjazdu. Chyba nie o to nam jednak chodzi, skoro zebraliśmy się w gronie osób bezpośrednio zainteresowanych, dobrze rozumiejących problem, znających jego blaski i cienie, trudności oraz wątpliwości. Nie wątpię, że nie poprzestaniemy na ogólnikach, lecz podejmiemy bardziej wnikliwą analizę naszego dorobku, spróbujemy porównać go z postępem ogólnoswiatowym i ocenić nasze praktyczne możliwości przyjscia z pomocą chorym, a więc rozpoznawania toksoplazmozy w terenie i jej leczenia. W szczerzej i życzliwej dyskusji, jaka się tu zapewne rozwinie, powinniśmy poruszyć wszelkie wątpliwości.

które się nieraz nasuwają przy czytaniu prac. Chyba obecnie można już od nas więcej wymagać aniżeli przed kilku laty, kiedy to stawialiśmy pierwsze kroki i mogliśmy się tłumaczyć niedoświadczeniem lub zbyt dużym entuzjazmem, jaki nas poniosł (który zresztą powinien cechować każde nowo rozpoczynające się dzieło). W obecnym okresie powinniśmy ściśle odróżniać fakty od hipotez, których mamy jeszcze zbyt wiele w naszym problemie. Nie neguję tu racji hipotez, które są często prekursorami interesujących odkryć, ale mówmy raczej o podejrzeniu aniżeli rozpoznawaniu toksoplazmozy, o ile nie mamy wyraźnych ku temu przesłanek. Czeką nas trudne zadanie w ciągu 3-godzinnych obrad i zapewne niełatwo się będzie z niego wywiązać. Nie przewidzieliśmy z tego powodu dłuższych referatów, a program uwzględnił tylko wypowiedzi przedstawicieli ważniejszych ośrodków badawczych. Wypowiedzi te powinny być możliwie zwarte, krótko informujące o aktualnych wynikach, krytyczne, i stawiające konkretne wnioski, które po przedyskutowaniu prześlemy Zjazdowi.

W swoim wystąpieniu postaram się poruszyć tylko niektóre problemy z ostatniego piśmiennictwa i zwrócić uwagę na ważniejsze, przynajmniej w moim przekonaniu, braki w naszych pracach i zainteresowaniach. Jest to zresztą jedynie zapoczątkowanie dyskusji.

Wszyscy chyba są zgodni, że problem toksoplazmozy nie traci na swej aktualności i nadal nie schodzi ze szpalt czasopism naukowych całego świata. Odkrywa się go i stawia pierwsze kroki w Azji, Afryce, Ameryce Południowej i w tych państwach europejskich, których sytuację moglibyśmy przyrównać do naszej sprzed kilku lat. Znajdujemy nadal wiele opisów kazuistycznych oraz wężej lub szerzej zakrojonych badań immunologicznych, potwierdzających na ogół to samo, co zostało gdzie indziej wcześniej stwierdzone. Wiele prac wnosi jednak nowe, ważniejsze dla wiedzy elementy i na nie musimy zwrócić baczniejszą uwagę.

O aktualności zagadnienia toksoplazmozy świadczą ponadto specjalnie organizowane konferencje. W nrze 6 *Wiadomości* z 1959 r. doniosłem o konferencji kopenhaskiej z sierpnia 1959 r., której pamiętnik, niestety, nie ukazał się dotąd drukiem. W ciągu 4 dni 15 specjalistów z kilku państw usiłowało podsumować aktualny stan wiedzy o toksoplazmozie, a nade wszystko uzgodnić technikę metod diagnostycznych i zaproponować ich standaryzację. Jakkolwiek spotkanie to można uznać pod wielu względami za bardzo pożyteczne, to jednak nie udało się na nim uzgodnić poglądów co do niektórych metod diagnostycznych.

Wyłoniona jeszcze w Sztokholmie w 1956 r. Międzynarodowa Komisja dla Problemu Toksoplazmozy nawiązała kontakt z WHO i FAO. Nie znane mi są bliżej jej prace, poza wydanym przez WHO na powielaczu raportem opracowanym przez prof. Garnhama z Londynu. Omawia on ważniejsze

braki w naszych wiadomościach o toksoplazmozie i apeluje o podejmowanie badań.

Wypada też nadmienić, że w listopadzie 1960 r. zorganizowano w Waszyngtonie szerszą dyskusję nad problemem toksoplazmozy w okulistyce, a w dniach 3-5 IV 1961 r. odbyła się w Moskwie narada radzieckich specjalistów, na której zreferowano 41 prac pochodzących z prawie wszystkich republik ZSRR. Trzeba podkreślić olbrzymi rozwój zainteresowań toksoplazmozą w tym kraju, jeśli przyjmiamo, że jeszcze przed 6 laty nie zajmowano się tam tą chorobą prawie wcale. W ogóle w piśmiennictwie na temat toksoplazmozy widoczny jest coraz większy udział badaczy radzieckich, czechosłowackich, japońskich, południowoamerykańskich oraz z tych państw, w których do niedawna prawie wcale nie interesowano się toksoplazmozą.

Nic zresztą dziwnego, skoro, jak się okazuje, toksoplazmoza występuje kosmopolitycznie zarówno u ludzi, jak i zwierząt domowych oraz wolno żyjących. Szybko rośnie lista żywicieli, u których stwierdza się tego pasożyta w naturze. Toksoplazmoza jest typową antropozoonozą i to o stosunkowo łagodnym przebiegu. Świadczy o tym duża dysproporcja między bardzo wysokimi odsetkami stwierdzonych u ogółu zarażeń a ilością rozpoznawanych i rejestrowanych przypadków klinicznych, i to zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Zresztą co do ostatnich mamy jeszcze poważne zastrzeżenia.

Jeśli wiarogodne są (a nie wątpię, że tak jest) stosowane odczynny immunologiczne, to średnie odsetki zarażenia ogółu ludności wahają się w granicach 25-75%. Znane są naturalnie jeszcze skrajniejsze różnice: z jednej strony prawie zerowe dane dotyczące Eskimosów lub Indian ze szczepu Nawajo (4%), z drugiej zaś blisko 100-procentowe reakcje dodatnie wśród mieszkańców Tahiti. Z tych bardzo interesujących z epidemiologicznego punktu widzenia materiałów można by już nakreślić ogólną mapę świata, co prawda dość ciemną, bo tak częsta wydaje się być toksoplazmoza.

O wiele skromniejsze są natomiast dane o częstości występowania przypadków klinicznych i chyba nie prędko je uzyskamy, bo nie wiemy jeszcze dobrze, które zespoły kliniczne możemy tu zaliczać. Dość liczne opisy, nawet bardzo przekonywające, nie ilustrują sytuacji ogólnej, bo są to na ogół w dosłownym znaczeniu „przypadki“, a nie jakieś stałe badania, starannie prowadzone na większym terenie. Pojawiają się już jednak pierwsze próby uogólnień i może warto o nich wspomnieć. Z zestawień Garnhama (1961) wynika, że np. w Wielkiej Brytanii 1 przypadek toksoplazmozy wrodzonej przypada aż na 35 000 porodów. Jeśli dać wiarę temu i przyjąć analogiczną proporcję dla naszego kraju, powinniśmy oczekiwać w ciągu roku zaledwie dwudziestukilku przypadków toksoplazmozy

wrodzonej. Nie wiem, czy się z tym wszyscy zgodzą, zwłaszcza ci, którzy prowadzili badania w klinikach położniczych i pediatrycznych, a poza tym nie jestem pewien, które przypadki toksoplazmozy wrodzonej moglibyśmy tu zaliczyć, skoro wiemy o szerokiej skali nasilenia objawów.

Wśród rejestrowanych w Rio de Janeiro martwo urodzonych płodów toksoplazmozę wrodzoną stwierdzano w około 0,5%. W grupie zaś dzieci (w nowym Jorku) z zaburzeniami ośrodkowego układu nerwowego dopatrywano się etiologii toksoplazmowej w około 5%. W USA przyjmuje się ponadto, że toksoplazmoza jest przyczyną 35-45% przypadków *chorioretinitis* stwierdzanych u dzieci lub osób dorosłych. Niewiele rzadziej, bo w 8-13% ogółu rejestrowanych przypadków limfadenopatii, rozpoznawano toksoplazmozę w Anglii i Danii. Są to już wysokie odsetki, wymagające co najmniej zastanowienia się.

Z innych prób oceny ogólnej sytuacji przypomnę rozważania Robertsona (1960), który zwrócił uwagę na wyraźne różnice w odsetkach umieralności płodów w trzech nawet sąsiadujących ze sobą okręgach Anglii i na podstawie wykluczania oraz pewnych badań dodatkowych sugerował, że toksoplazmoza jest jedną z najpoważniejszych przyczyn tego dość istotnego problemu społecznego, jakim jest umieralność kołoporodowa.

O tym samym świadczą choćby wyniki Genza (1960), który tylko w Berlinie Zachodnim zarejestrował aż 74 przypadki toksoplazmozy, w tym 19 śmiertelnych i część kończących się poważnym kalectwem, jak utrata słuchu lub wzroku, zahamowanie rozwoju umysłowego i inne. Znamienne jest zestawienie autora z rejestrowanymi w tym samym czasie i obszarze zaledwie 16 przypadkami kiły wrodzonej, uważanej dotąd powszechnie za klasyczną zakaźną chorobę płodu. Wprawdzie można jeszcze kwestionować niektóre wnioski Genza, trzeba jednak przyznać, że tego rodzaju praca, jakiej się ten autor podjął, jest dziś jak najbardziej pożądana. Powinniśmy bowiem uświadomić sobie, o ile toksoplazmoza jest problemem klinicznym i jakie wyrządza szkody w skali ogólnej.

Niestety, tego rodzaju badania są jeszcze w Polsce prawie nie znane. Może najbardziej spośród klinicystów interesują się u nas toksoplazmozą ginekolodzy i pediatrzy. Wywoływane przez toksoplazmozę wady rozwojowe, poronienia, szczególnie zaś poronienia nawykowe, pozostają nadal w sferze hipotez. Gromadzą się tu jednak coraz liczniejsze obserwacje, a nawet fakty stwierdzania pasożytów w poronionych płodach (np. Langer i Geissler, 1960). Reprezentowany przez Thalhammera pogląd, że toksoplazmoza może być co najwyżej fetopatią, nie znajduje chyba potwierdzenia. Z badań Wernera (1960) oraz Wernera i Seidlitz (1960) wynika, iż pasożyty znajduje się niemal wszędzie w narządach rodnych i to zarówno samic, jak i samców. Już w 65-72 godziny po zarażeniu dopochwowym pasożyty stwierdzano w endometrium, skąd uwalniały się

i mogły różnymi drogami zaatakować płody. Niektórzy wysuwają nawet sugestię, czy toksoplazmoza nie szerzy się między innymi również drogą kontaktu płciowego. Wydaje się to jednak mniej prawdopodobne albo co najmniej rzadkie. Warto jednak przypomnieć przypadek Remingtona i współpracowników (1960), którzy wyosobnili toksoplazmy z macicy zdrowej kobiety. Wiele się ostatnio pisze o poronieniach stwierdzonych u zarażonych owiec (Beverley i Watson, 1959, 1961; Osborne, 1959; Studdert i Johnson, 1959). Dlaczego nie miałyby one występować również u ludzi, a nawet powtarzać się, jak to sugeruje m. in. Vestila (1959)? Przecież u myszy zaobserwowano przekazywanie pasożytów aż w 4, a nawet 5 generacjach (Beverley, 1959). Nie jestem więc przeciwnikiem poglądu o dużej roli toksoplazmozy w położnictwie, jak by to mogło wynikać z mego artykułu w *Wiad. Parazytol.* (Kozar, 1960), ale nie mogę pozostać obojętny, gdy stawia się niemal pewne rozpoznanie jedynie na podstawie dodatniego wyniku jakiejś próby. Możemy o tego rodzaju przypadkach mówić i pisać, zaliczamy je jednak jeszcze do grupy wątpliwych.

Prócz problemów położniczych niemniej ważna jest rola toksoplazmozy nabytej. Nie ulega chyba wątpliwości, że wiele takich przypadków pomijamy i nawet nie przypuszczamy, że mogą być wywołane przez toksoplazmy, jak to podali niedawno m. in. Neumann et al. (1960). Nie interesujemy się też prawie wcale limfadenopatią toksoplazmową, podobnie jak i problemami okulistycznymi, choć właśnie w tych dziedzinach dokonano ostatnio może największego postępu.

Drugim podstawowym i niemniej aktualnym problemem toksoplazmozy jest wyjaśnienie jej epidemiologii i epizoocjologii, wykrycie źródeł i dróg zarażenia się. Właściwie nie znamy dotąd naturalnych sposobów zarażania się ludzi i zwierząt poza przypadkami wrodzonymi. Sprawa stawonogów jest chyba nieaktualna, mimo że udało się Nussenzweigowi i Deane (1958) przenieść inwazję za pośrednictwem kleszcza *Amblyomma cajennense*. Coraz częściej myślimy natomiast o drodze doustnej (np. Roever-Bounet, 1959), o środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego, nawet już konkretnie o mięsie świń, owiec i bydła, które, jak wykazali Jacobs et al. (1960), może być zarażone w bardzo wysokich odsetkach. Ich frapujący wynik nie został gdzie indziej potwierdzony, a wydaje się zbyt ważny, aby nie zainteresowali się nim higieniści i lekarze weterynarii. Narastają obserwacje o toksoplazmozie zwierząt domowych, u świń (np. Harding et al., 1961), owiec, psów i kotów, np. podejrzanych o wściekliznę (Bequignon et al., 1959), u bydła, a nawet u koni. Varela i współpracownicy (1959) wykryli toksoplazmy u 87 z 223 świń rzeźnianych, wykazujących zmiany na siatkówce oka.

Z drugiej strony idą sugestie o zarażaniu się drogą aerogenną, o częstym występowaniu pasożytów w pęcherzykach płucnych. Dominquez

Carmona (1960) uważa nawet, że płuca są narządem najbardziej podatnym na zarażenie toksoplazmą. Godną uwagi jest też koncepcja Ansariego o zarażaniu się poprzez spojówkę. Są to jednak wszystko tylko hipotezy, dla których potwierdzenia trzeba jeszcze wykonać wiele badań.

Jest już prawie pewne, że właśnie pasożyty pochodzące z cyst, a nie tzw. toksoplazmy proliferatywne, odgrywają w epidemiologii największą rolę. Zachowują one żywotność w temp. 4°C w ciągu 68 dni i nie zabija ich nawet 3-godz. działanie soku trawiennego, w którym tzw. postaci proliferatywne giną już po kilku minutach (Jacobs et al., 1960). Cysty toksoplazm wykrywa się dziś coraz częściej, określa się nawet dokładnie ich ilość, np. w mózgu zarażonej myszy, lub też izoluje się je przy pomocy mikromanipulatora. Używana dawniej nazwa pseudocysty nie znajduje już uzasadnienia, skoro otoczka wydaje się być wytworem samego pasożyta, może powstawać nawet wokół pojedynczych toksoplazm, które potem intensywnie się dzielą, (Van der Waaij, 1959). Interesująca jest obserwacja, że dieta pozbawiona lizyny nie sprzyja częstszemu wytwarzaniu się cyst, jakby należało oczekiwać, w wyniku niemożności wytwarzania się  $\gamma$  globulin, a tym samym przeciwciał odpornościowych (Van der Waaij, 1960). Być może aminokwas ten jest potrzebny również pasożytom.

Pojawiają się już prace nad fizjologią toksoplazm, nad ich metabolizmem (Fulton i Spooner, 1960), nad przemianą tlenową w zarażonych narządach (Tomita, 1960), wartością uchwytynych aminokwasów w surowicach odpornościowych (Matsumoto, 1960) i inne. Może zbliżyć nas one do wyjaśnienia różnic w zjadliwości poszczególnych szczepów, które wyosobniają się coraz częściej (np. Kaufman et al., 1959). Są one na ogół mało zjadliwe, co nie jest bez znaczenia dla patologii, ale wiemy, że można je stosunkowo łatwo uzjadliwić, np. drogą pasażu przez gryzonia *Rattus coucha* (prace Simitcha i współpr.). Nie rozumiemy jeszcze mechanizmu tych zjawisk, dość istotnych dla całokształtu problemu.

Niewiele mamy ostatnio do zanotowania odnośnie do terapii toksoplazmozy. Wprawdzie pojawiają się prace na temat nowych leków (np. Bonaduce, 1959; Palencia et al., 1959; De Silva, 1960; Riegier, 1960; Watanabe, 1960), to jednak najlepsze są chyba dotąd pyrimetamina łącznie z sulfonamidami. Preparaty te dają nie najgorsze wyniki, np. u kobiet ciężarnych (m. in. Thalhammer, 1960), zwłaszcza zaś w przypadkach świeżych i czynnych, czego klasyczny opis przytoczyli niedawno Frenkel et al. (1960).

Mimo dość dużych postępów wiedzy w różnych zagadnieniach toksoplazmozy nadal pozostaje w centrum uwagi sprawa diagnostyki laboratoryjnej. Właśnie tu tkwi najczęstsza przyczyna naszych niepowodzeń i największa trudność podejmowania szerszej zakrojonych badań klinicznych. Do znanych nam dawniej 3 odczynów: próby barwnej, wiązania

dopełniacza i śródskórnej, dochodzi jako czwarty odczyn hemaglutynacji, jak się wydaje dość czuły i swoisty, choć też kłopotliwy i niełatwy (Angelillo i Mandras, 1959, 1960; Fulton i Turk, 1959; Lunde, 1959; Garin, 1960; Mitchell i Green, 1960; Knierim, 1961 itd.). O ile się orientuję, zajęły się tym odczynem 3 nasze ośrodki — lubelski, katowicki i wrocławski, i uzyskują już dobre wyniki. Bądźmy jednak ostrożni w ostatecznej ocenie i nie zdradzajmy przedwcześnie zbytniego entuzjazmu, bo często po pierwszych powodzeniach pojawiają się trudności i to tym liczniejsze, im częściej wykonuje się jakiś odczyn.

Właściwie tylko próba śródskórna nie nastrocza dziś większych kłopotów, ale jej wartość kliniczna jest dość ograniczona. Nie mogę zrozumieć, dlaczego większość autorów zachodnich jest w pełni zadowolona z odczynu Sabina-Feldmana, podczas gdy u nas, poza wyjątkami, prawie wychodzi on z użycia. Podobną sytuację obserwujemy w ZSRR, ČSRS i jeszcze niektórych innych państwach. Nie chcę odmówić próbie barwnej jakichkolwiek wartości, ale jest ona, moim zdaniem, tak kłopotliwa, często zawodna i wymagająca dużej wprawy i krytycyzmu, że jestem z pełnym podziwem dla tych, którzy nie dostrzegają tego lub nie chcą tego głośno stwierdzić. Odczyn opisany w 1948 r. uległ już w różnych laboratoriach tak dalekim modyfikacjom, że trudno czasem mówić o jego oryginalności. Być może nie znamy bliżej tych szczegółów, zasad uprzedniego miareczkowania, uzyskiwania odpowiedniego stężenia jonów wodorowych itp. i właśnie tu tkwi przyczyna naszych niepowodzeń.

Pozostał nam praktycznie odczyn wiązania dopełniacza, chyba najchętniej dziś u nas używany. Jest on stosunkowo prosty, daje raczej zadowolające wyniki, zwłaszcza gdy bada się tylko jednym antygenem i ma pełne zaufanie do swojej metody. Gorzej natomiast, gdy zada sobie ktoś trud przebadania tych samych surowic różnymi, uważanymi za dobre, antygenami lub zacznie zmieniać inne komponenty odczynu. Zapewne kol. Stroczyńska podzieli się z nami swymi, może niezbyt dla nas przyjemnymi, spostrzeżeniami, a przekonamy się, że i tu nie jest wszystko proste, że może wypadnie nam zaczynać od nowa.

Jeśli tak jest istotnie, jeśli nie możemy jeszcze być pewni swoich wyników, lepiej przyznajmy to otwarcie i dołożmy wszelkich starań, aby najpierw dokładnie opanować metodykę, którą mamy się posługiwać. Nasze próby będą tylko wtedy w pełni wiarogodne, jeśli będą powtarzalne i ich wyniki będą się pokrywać we wszystkich laboratoriach.

Mówi się u nas o spopularyzowaniu toksoplazmozy w terenie. Słyszałem nawet o zamierzonej produkcji antygeny, który miałby być przekazany stacjom lub innym pracowniom usługowym. Kto weźmie odpowiedzialność za właściwe wykonywanie odczynów w terenie, skoro sami po tylu latach pracy mamy jeszcze z nimi niemało kłopotu? Jeśli nawet

pominiemy tę sprawę, to czy nie jest tu ważna interpretacja wyników? Wiemy, jak często lekarze są skłonni do stawiania pochopnych rozpoznań na podstawie np. dodatniego wyniku choćby z nie rozcieńczoną surowicą. Trzeba wpieryw trochę więcej wiedzieć o toksoplazmozie, a nie tylko, że istnieją jakieś próby i że stosuje się daraprim. Co stanie się z pacjentami, którzy też słyszeli już coś niecoś o toksoplazmozie, i to przeważnie o jej najgorszych i najgroźniejszych objawach? Zastanówmy się dobrze, zanim poweźmie się decyzję. W moim przekonaniu nie wolno jeszcze oddawać diagnostyki toksoplazmozy w niedoświadczone ręce.

Ta odrobina pesymizmu i krytycyzmu, jaką tu wniosłem, powinna nas zachęcić i pobudzić do dalszej dyskusji. Dziś nasza sytuacja jest o tyle lepsza niż przed kilku laty, że nikt już chyba nie wątpi w występowanie toksoplazmozy i poważne zaburzenia, jakie towarzyszą nieraz tej inwazji. Zapewne władze już teraz pomogą nam w naszych wysiłkach i badaniach toksoplazmozy, które dotąd były niekiedy traktowane jako prywatne „hobby“, jako wyraz entuzjazmu, który nas ogarnął. Pracownie toksoplazmowe nie będą już może „kopciuszkim“ w dobrze skąd inąd wyposażonych instytutach, a specjaliści, którzy wykazali tyle uporu, będą na równi z innymi wysyłani za granicę dla konfrontacji swych metod i poszerzenia doświadczeń.

*Adres autora:*  
Wrocław, Norwida 29