

**KONFERENCJA NA TEMAT TOKSOPLAZMOZY  
NA VIII MIĘDZYNARÓDOWYM ZJEŹDZIE PEDIATRÓW  
W KOPENHADZE**

W ramach VIII Międzynarodowego Zjazdu Pediatrów, który obradował w Kopenhadze w dniach 22—27 lipca 1956 r., odbyła się specjalna dwudniowa (25—26.7.56) konferencja poświęcona zagadnieniom toksoplazmozy. Wśród jej uczestników spotykamy nazwiska wielu wybitnych badaczy problemu z całego świata. Można by tu wymienić z USA — A. B. Sabina, H. A. Feldmana, L. Jacobsa, D. E. Eylesa, J. K. Frenkla, D. Weinmana, H. F. Eichenwalda, ze Szwajcarii — F. Bamattera, z Anglii — C. P. Beattie'go,

J. K. A. Beverleya, J. M. Smelliego, z Francji — M. Lelonga, J. P. Garina, G. Desmontsa, z Niemiec — H. Frankego, z Danii — J. Chr. Siima, K. Aagarda, z Finlandii — P. Grönroosa, ze Szwecji — Huldta, Hedenström, z Włoch — P. Tolentino, z Austrii — O. Thalhammera itd.

Ogólny wprowadzający referat pt.: *Toksoplazmoza w pediatrii: stan obecny i zagadnienia przyszłości* wygłosił Sabin, po czym omawiano 6 podstawowych problemów, tj. toksoplazmozę wrodzoną, t. nabytą, zagadnienia okulistyczne, diagnostykę laboratoryjną, leczenie i zagadnienia epidemiologiczne.

Toksoplazmozę wrodzoną, po wstępnych uwagach Lelonga, referowali szczegółowo Bamatter, Cardoso, Guimaraes i Garcia, Tolentino, Hedenström i Eichenwald.

Jak wiemy, toksoplazmoza wrodzona może dawać objawy różnego stopnia. Wśród 6 przypadków obserwowanych w Brazylii (Cardoso, Guimaraes i Garcia) i potwierdzonych sekcyjnie 4 miały postać uogólnioną, raz łącznie z *chorioretinitis*. W piątym natomiast przypadku stwierdzono w substancji mózgowej koło komór tylko drobne ogniska martwicze, a na brzegach jednego z nich wśród bujających komórek neuroglii i niedużych złogów soli wapnia znaleziono tylko 2 komórki zawierające pasożyty. W szóstym przypadku obserwowano podobne ogniska, a prócz nich objawy *leptomeningitis*.

Różnorodność obrazu klinicznego ilustruje również Hedenström na materiałach szwedzkich. Przedstawiła ona 3 przypadki potwierdzone serologicznie. W dwóch był dość typowy obraz z daleko posuniętym uszkodzeniem mózgu i oczu. Natomiast w trzecim przypadku przebieg kliniczny był łagodniejszy. U dziecka notowano tylko 6 dużych ataków drgawek (*grand mal*) między 2—5 1/2 mies. życia, po czym spotykano już nieliczne małe ataki (*petit mal*) i to czasem po przerwach dłuższych niż miesiąc. Zarówno rozwój fizyczny, jak i psychiczny były w normie. Nie było ani chorioretinopatii, ani zwapnień mózgowych a EEG i EKG także nie wykazały zmian.

W dalszych dwóch przypadkach, w których na podstawie serologii można było co najmniej podejrzewać toksoplazmozę wrodzoną, obserwowano również tylko ataki drgawek, a ponadto łagodne zaburzenia umysłowe.

Podobnie i Eichenwald, streszczając swe spostrzeżenia, dotyczące aż 150 obserwowanych w USA przypadków toksoplazmozy wrodzonej, podkreśla dużą różnorodność nasilenia objawów klinicznych.

Bamatter zarysował ogólnie całość zagadnienia. Symptomatologia kliniczna postaci wrodzonych jest na ogół dość typowa. Zespół neurologiczno-oczny występuje znacznie częściej aniżeli trzewiowy. W 271 przypadkach stwierdzano następujące odsetki objawów głównych: objawy oczne 89,7%, obj. neurologiczne 66,8%, zwapnienia mózgowie 56,8%, wodogłowie 36,5%. W grupie zaś objawów ocznych (w 243 przypadkach) można zróżnicować *chorioiditis bilateralis* w 65,7%, *chorioiditis unilateralis* w 34,3%, *microphthalmia* w 22,6%, *nystagmus* w 22,6%, *cataracta* w 8,2%, *iritis* i *synechia posterior* w 7,7%, *membrana pupilaris* w 4,5%, zmiany w ciałku szklistym w 11,1%.

Zarówno objawy kliniczne, jak i zmiany anatomo-patologiczne, przypominające toksoplazmozę wrodzoną, spotyka się ponadto w zespole Sabina-Feldmana. Brak jednak wtedy przeciwciał surowicy. Zgodnie ze współczesnym stanem wiedzy próba barwna z mianem przynajmniej 1:64 może być wskaźnikiem diagnostycznym dla toksoplazmozy wrodzonej.

Toksoplazmowe zapalenie mózgu i opon w życiu płodowym posiada tendencję do martwicy krwiotocznej (ksantochromia) i wodogłowia, czasem prowadząc do niemal pełnego rozpuszczenia substancji mózgowej. Obok jednak tych krańcowych przypadków spotyka się wiele form pośrednich, nieraz z minimalnym naruszeniem mózgu, a nawet jego funkcji. Przebyte zapalenia objawiają się czasem tylko radiologicznie obecnością jednego lub dwóch małych ognisk zwapnienia.

Patologia wrodzonych zaburzeń u dzieci posiadających przeciwciała toksoplazmowe, jest jeszcze daleka od pełnego wyświetlenia i nadal pozostaje sprawą wielce aktualną.

Co się zaś tyczy przypadków małoobjawowych, wskazana jest jeszcze większa ostrożność wobec dużych trudności ustalenia związku między przyczyną a skutkiem. Im później pojawiają się u dzieci zahamowania psychomotoryczne lub inne zaburzenia mózgowe, tym trudniej interpretować je jako wynik toksoplazmozy wrodzonej jedynie na podstawie obecności przeciwciał, które można przecież wykryć u zdrowych osób tej samej grupy wieku.

B a m a t t e r wykazał, że toksoplazmy mogą przebywać w organizmie przez dłuższy okres. Obserwował on 5-letnie dziecko z przewlekłym wrodzonym toksoplazmowym zapaleniem mózgu, u którego nawet po tylu latach udało mu się wyosobnić szczep z małych ognisk rozmiękczenia, spotykanych w korze mózgowej. A przecież poziom przeciwciał zarówno u dziecka, jak i u matki nie pozwalał na ustalenie etiologii tego przypadku.

Autor zwracał też uwagę na neurologiczne zmiany toksoplazmozy wrodzonej, szczególnie zaburzenia motoryczne spotykane nieraz u chorych i utrwał je na taśmie filmowej. Ani wyniki tych obserwacji, ani dane elektroencefalograficzne nie mogą być przyjęte jako swoiste, choć ich stwierdzenie posiada niewątpliwie wartość pomocniczą.

W ten sposób w dalszym ciągu podstawą rozpoznania toksoplazmozy wrodzonej pozostaje ocena wyników klinicznych i serologicznych. W pewnych jednak przypadkach konieczne jest wykazanie pasożyta.

Jeszcze do r. 1952 wydawało się, że toksoplazmoza występuje najczęściej w postaci wrodzonej. Ostatnio, głównie dzięki badaniom S i i m a (Kopenhaga), wiemy, że nabyta postać choroby jest znacznie częstsza. Można w niej wyróżnić 4 najważniejsze obrazy kliniczne:

1. *Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa*
2. *Toxoplasmosis acquisita exanthematica*
3. *Toxoplasmosis acquisita cerebrospinalis*
4. *Toxoplasmosis acquisita ophthalmica*.

Być może, że w przyszłości dojdą tu jeszcze inne zespoły. Niedawno np. Cathie wyosobnił pasożyty z *myocardium*. W każdym razie, według obecnego stanu wiedzy, najczęstsza jest postać gruczołowa.

Siim, w oparciu o ponad 100 badanych przez siebie przypadków, podaje, że limfadenopatia toksoplazmowa może występować w postaci gorączkowej, bezgorączkowej lub podklinicznej.

Najczęstszym objawem jest znużenie, towarzyszą mu czasem gorączka i limfadenopatia. Powiększone węzły chłonne (wielkości od orzecha laskowego do włoskiego) mogą być w ostrym stadium choroby wrażliwe, a później są zwykle niebolesne. Są one twarde, mają gładką powierzchnię i nie są przytwierdzone do sąsiedniej tkanki. Pokrywająca je skóra nie jest zmieniona i nie swędzi. Najczęściej limfadenopatia jest uogólniona. Czasem jednak węzły chłonne zmienione są tylko w powierzchniowych partiach. Może też występować poszerzenie cieniów wnękowych. Śledziona jest rzadko powiększona.

Liczba leukocytów normalna, choć może być limfocytoza (50—70%) z nietypowymi dużymi komórkami, podobnymi nieco do komórek Mc Kinlaya w gorączce gruczołowej. Odczyn Paul-Bunnella jest jednak ujemny. Poziom hemoglobiny w normie lub nieco obniżony. Opad normalny, lecz w przypadkach gorączkowych może być zwiększony.

Kliniczne podejrzenie toksoplazmozy należy zawsze potwierdzić badaniem serologicznym. Dodatnia jest zarówno próba barwna (miano 1:1 000—1:10 000), jak i wiązania dopełniacza (1:50—1:100). Ostatcznym dowodem jest izolacja pasożytów na dobrze kontrolowane zwierzęta lub kultury tkankowe.

Siim aż w ponad 20 przypadkach wyosobnił szczepy toksoplazm albo z węzłów chłonnych, albo z biopsji mięśniowej. Ostatnio izolował też pasożyty z tkanki migdałków, wyciętej u dzieci z limfadenopatią toksoplazmową.

Przy przyjęciu takich chorych na klinikę stawia się normalnie błędne rozpoznanie czy to gorączki o nieznanym pochodzeniu, czy w ogóle limfadenopatii, *adenitis tuberculosis*, *mononucleosis infectiosa*, choroby Hodgkina, leukozy, zespołu Brill-Symmera, przerzutów (*Ca* płuc lub *mediastinum*) lub nawet świnki. U 12-letniego chłopca typowa bezgorączkowa toksoplazmoza nabyta rozwinęła się po 21 mies. w gorączkę gruczołową, charakterystyczną klinicznie, serologicznie i hematologicznie.

Na ogół powyższa postać toksoplazmozy przebiega łagodnie i w większości przypadków kończy się pełnym wyzdrowieniem bez powikłań ze strony oczu, serca lub układu nerwowego. Jednak w prawie 1% przypadków obserwuje się równocześnie zakażenie oczu, którego etiologii, jak dotychczas, nie potwierdzono. Czasem obserwuje się znużenie trwające miesiącami, może z powodu zajęcia mięśni w uogólnionym zakażeniu.

Mimo łagodnych objawów bezgorączkowych lub w ogóle podklinicznych, zakażone kobiety mogą przekazywać pasożyty na płody. Siimowi udało się zaobserwować taką bezgorączkową toksoplazmozę nabytą z ogólną limfadenopatią u 29-letniej kobiety w trzecim mies. ciąży, która później w terminie urodziła dziecko z postacią wrodzoną. Z drugiej strony wszystkie kobiety z limfadenopatią toksoplazmową, u których reakcje serologiczne wykazują wyraźny spadek, rodzą

zdrowe dzieci. Toksoplazmozę stwierdza się w około 5% wszystkich przypadków limfadenopatii nieznanego pochodzenia.

W laboratorium Bakteriologicznym w Sztokholmie Hultt w ciągu ostatnich 3 lat rozpoznał 46 przypadków toksoplazmozy nabytej. Było w tym 28 przyp. klinicznych i 18 podklinicznych. Z pierwszych wszystkie były łagodne. W 25 przyp. węzły chłonne były powiększone. Biopsja wykonana w 12 przyp. wykazała typowe zmiany histopatologiczne, ale próba izolacji szczepu w 3 przyp. nie powiodła się. W jednym przypadku klinicznym były typowe radiologiczne zmiany płuc, w innym zapalenie mózgu, a w trzecim — gorączka oraz typowy obraz krwi.

Wśród przypadków klinicznych było tylko troje dzieci. Nie zauważono różnic w objawach i nasileniu choroby między dziećmi a dorosłymi.

W 13 przypadkach podklinicznych matki urodziły chore dzieci. W trzech dalszych, prócz silnie dodatnich odczynów, były objawy, ale wywołane już innymi przyczynami (Tbc., leukemia).

Rozpoznanie stawia się tylko na podstawie wysoko dodatnich prób serologicznych. Czynne zakażenia wykazują wysokie miana (SF  $\geq$  1:4 000 lub wiązania dop.  $\geq$  1:480) lub wzrost mian. Miana 1:500 — 1:2 000 (SF) i 1:60 — 1:240 (wiąz. dop.) mogą czasem świadczyć o czynnym zakażeniu, ale innym razem również tylko o przetrwaniu pasożytów, które nie wywołują już zmian.

Garin podał, że w okolicy Lyonu (Francja) najczęściej stwierdza się 2 postacie toksoplazmozy nabytej: limfadenopatia oraz *uveitis* — *chorioiditis*. Opisał on 2 przypadki z pierwszej grupy, w których wyosobnił szczep i dwa z postaci ocznej, oparte tylko na badaniach serologicznych.

Również Desmonts opisał rozpoznane w Paryżu przypadki toksoplazmozy nabytej u dzieci, w których była albo *polyadenopatia* z gorączką lub bez, a czasem mononukleozą krwi, albo stany gorączkowe z towarzyszącą minimalną reakcją gruczołową lub wreszcie gorączką z wysypką i zapaleniem mózgu. Dwa badania serologiczne na początku i w późniejszym okresie choroby pozwalają czasem na pewne rozpoznanie.

Franke podzielił się swymi obserwacjami z kliniki w Würzburgu, w której rozpoznał 19 przypadków z wyosobnieniem szczepu i 60 na podstawie obrazu klinicznego i reakcji serologicznych. Rozróżnia on, prócz postaci wrodzonych, pierwotnie nabyte o różnym przebiegu (ostry, podostry, przewlekły, utajony i tzw. „*bournt out*”), toksoplazmozę reaktywowaną, toksoplazmozę wtórną lub towarzyszącą.

Dawniej sądzono, że zmiany oczne występują tylko w toksoplazmozie wrodzonej. Dziś wiemy już, że mogą one towarzyszyć toksoplazmozie nabytej, która nawet czasem ogranicza się tylko do tego narządu. *Chorioretinitis* w toksoplazmozie wrodzonej jest znacznie częstsze. Może występować jeszcze przed urodzeniem lub później. Rozpoznanie toksoplazmozy oczu jest trudne, ponieważ może jej towarzyszyć niski poziom przeciwciał. Czasem jednak przy czynnym procesie mogą być wyższe miana.

Toksoplazmozę oczu referowali Beverley (Anglia) oraz Jacobs (USA). Ostatni podał, że przynajmniej 35—45% przypadków („granulomatous”) *uveitis* prawdopodobnie posiada etiologię toksoplazmową.

Laboratoryjne rozpoznawanie toksoplazmozy jest w dalszym ciągu najważniejszym punktem zainteresowań. Wiadomo przecież, że w toksoplazmozie wrodzonej czasem nie stwierdza się ani *chorioretinitis*, ani zwapnień mózgowych, a pozostałe objawy mózgowie nie są charakterystyczne. Wysokie przeciwciała mogą wtedy świadczyć o toksoplazmozie. W ostrych postaciach nabytych obserwujemy wzrost miana. Wyosobnienie pasożytów przecież nie zawsze się udaje.

Thalhammer (Wiedeń) zaleca odczyny serologiczne i próbę skórną. Ostatnia występuje dopiero po 5—6 tyg. Jeżeli więc jest ujemna, a reakcja Sabina-Feldmana dodatnia, można mówić o świeżym zakażeniu. Łączenie próby barwnej i wiązania dopełniacza nie jest celowe, ponieważ dodatnia próba barwna, a ujemna wiązania dopełniacza mogą również wystąpić przy starych zakażeniach.

W Wiedniu wyprodukowano suchy antygen do wiązania dopełniacza, który jest trwały, swoisty, niewrażliwy na temperaturę, a więc nadaje się do szerokiej serodiagnostyki. Daje on dodatnie reakcje z 62% surowic o mianie Sabina-Feldmana 1:4, z 90% surowic o mianie S-F. 1:16 i z 100% surowic o mianie S-F. 1:64 lub wyższym. Można więc przy jego pomocy rozpoznawać wszystkie czynne zakażenia. Do badań masowych dobra jest kombinacja z próbą skórną. Odczyn ten z powyższym antygenem występuje w ponad 97% zakażeń trwających przynajmniej 6 tyg., i to w wieku powyżej 1 roku.

O trudnościach diagnostyki serologicznej wspominali jeszcze inni referenci. Grönroos (Helsinki) zajął się mechanizmem próby barwnej, a szczególnie rolą properdyny.

Główny referat o leczeniu toksoplazmozy wygłosił Eyles (USA). Na podstawie licznych doświadczeń na zwierzętach doszedł on do wniosku, że jedynie 2 grupy preparatów mają działanie lecznicze. Są to sulfonamidy i 2,4'-dwuamino pyrimidyny. Z pierwszych najaktywniejsze są sulfametazyna, sulfamerazyna i sulfadiazyna. Wśród drugich należy wymienić pyrimetaminę (Daraprim). Leki z obu grup podawane razem mają wyraźne działanie synergistyczne i można je wtedy skutecznie stosować w znacznie mniejszych dawkach aniżeli każdy z osobna.

Leczono już wiele przypadków toksoplazmozy człowieka, ale trudno jest jeszcze ocenić wyniki, skoro nie było żadnej kontroli. Wydaje się jednak, że pyrimetamina łącznie z sulfonamidami działa skutecznie zarówno w toksoplazmozie nabytej, jak i w przypadkach *uveitis* lub *chorioretinitis* tejże etiologii.

Beverley wspominał o dobrych wynikach leczenia swoistego łącznie z kortizonem. Jacobs wykazał przy doświadczalnym przednim *uveitis* u królików, że pyrimetamina i sulfadiazyna (100 mg/kg) zapobiegają silnym zmianom. Preparatami tymi leczono 31 przypadków *chorioretinitis*, w których etiologia toksoplazmowa była bardzo prawdopodobna i w 17 uzyskano obiektywną poprawę, a w dalszych 7 odczyn kliniczny. Garin dodał, że do znanych i skutecznych już leków

należy jeszcze dołączyć nowy antybiotyk Rovamycynę, która działa przy doświadczalnej toksoplazmozie myszy w dawce 400 mg/kg.

Toksoplazmoza, jak wiemy, ma szeroki zasięg występowania zarówno geograficzny, jak i zoologiczny. Z masowych badań serologicznych wynika, że zakażona jest jedna czwarta do trzech czwartych dorosłej ludności różnych krajów. Jeżeli nawet niektórzy wątpią w swoitość odczynów, co nie zostało jeszcze stwierdzone, posiadamy inne dowody, że toksoplazmoza nie należy do rzadkości i na ogół przebiega w postaci utajonej (Beattie). Powstaje więc problem, które zakażenia dają objawy chorobowe. Wydaje się, że odgrywa tu rolę zwiększona zjadliwość pasożyta i obniżona oporność żywiciela.

Feldman (USA) przebadał próbą barwną 10 różnych grup ludności i wykazał, że w ilości wykrywanych przeciwciał występują znaczne różnice zależnie od miejsca. Na ogół dzieci mają wyższe miana niż dorośli, natomiast płeć badanych nie odgrywa tu roli. Podobne różnice w ogólnej częstości zakażeń autor wykrył w 24 różnych populacjach zwierzęcych. Nie można więc uogólniać wniosków na podstawie badań przeprowadzonych w jednym ognisku.

W przypadkach toksoplazmozy wrodzonej nie obserwuje się sezonowych zależności. Powikłania te stwierdza się na ogół u młodych matek, lecz później już się nie powtarzają. W większości przypadków *uveitis* nie ma swoistych przeciwciał i tylko w małym odsetku stwierdza się je z wysokim mianem.

Potencjalnym źródłem zakażenia są zwierzęta domowe oraz sam człowiek. Przenoszenie przez owady wydaje się nieprawdopodobne. Możliwymi wektorami pasożytów są: kał, mocz, ślina, wydzielina nosa i zakażone mięso. Przypuszczalnymi zaś drogami wtargnięcia są uszkodzenia skóry lub zewn. błon śluzowych, poza tym usta i nos. Wprawdzie u zwierząt laboratoryjnych nie zawsze łatwo wykazać zakażenie *per os*, to jednak musi się przyjąć ewentualność inwazji za pośrednictwem niegotowanego zakażonego mięsa. Garin badał w rzeźni w Lyonie surowice 632 zwierząt i w 19 (3%) wykrył przeciwciała. Wśród zaś 11 osób, które spożywają surowe mięso, u 3 były przeciwciała, co jest 4 razy częstsze niż w grupie kontrolnej.

Wkraplaniem materiału do nosa łatwo wywołać zakażenie u pewnych zwierząt, ale brak dotąd dowodów naturalnych zakażeń drogą inhalacji. Możliwe, że głównymi wrotami inwazji jest okolica migdałków i gardła, zarówno przy nosowej jak i doustnej drodze.

Konferencja kopenhaska poruszyła wiele istotnych i interesujących zagadnień toksoplazmozy. Wykazała przy tym dużą aktualność tego problemu dla medycyny. Niestety, nie mogę omówić innych referatów oraz przebiegu dyskusji, ponieważ w kreśleniu tej notatki oparłem się jedynie na krótkich streszczeniach przedjazdowych, które nie wszyscy uczestnicy nadesłali. Mimo wyraźnego zaproszenia (z ogłoszeniem referatu) nie mogłem uczestniczyć w Zjeździe. Szkoda, że nasze Ministerstwo Zdrowia przywiązuje jeszcze tak małą wagę do problemu toksoplazmozy i propagandy nauki polskiej za granicą.

Z. Kozar