

INWAZJE PASOŻYTNICZE W AIDS*

DOROTA ROGOWSKA-SZADKOWSKA

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

PARASITIC INFECTIONS IN AIDS

Abstract. The list of infections, threatening patients with impaired immunological system, especially infected with HIV, prolongs systematically. The review of literature data concerning species known up to now as AIDS defining parasitic infections (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidium* and *Cyclospora*) is presented.

WSTĘP

Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV) dokonuje zniszczenia przede wszystkim odporności komórkowej człowieka, po różnie długo trwającym okresie latencji klinicznej. Powoduje to zwiększenie podatności na zarażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym także pierwotniakami. Infekcje te pogarszają jakość życia pacjentów, stanowią wskaźnik rokowniczy dla dalszego przebiegu choroby HIV, mogą się też przyczyniać lub być przyczyną śmierci.

AIDS stanowi późny, schyłkowy okres zakażenia HIV. Rozpoznanie AIDS u osoby zakażonej wirusem stawiane jest na podstawie liczby limfocytów CD4+ (<200 limfocytów CD4+/ μ l w dwóch kolejnych badaniach) lub stwierdzenie jednej z infekcji wskaźnikowych AIDS (Centers for Disease Control and Prevention 1992).

Obecny artykuł przedstawia infekcje pierwotniakowe znajdujące się na liście chorób wskaźnikowych AIDS (tab.) oraz mało znane pierwotniaki powodujące choroby przede wszystkim u zakażonych HIV.

* Referat wygłoszony na XXXIX Dniu Klinicznym Parazytologii Lekarskiej, Łódź, 5 maja 1995 r.

TABELA

Infekcje pierwotniakowe, których stwierdzenie u osoby zakażonej HIV wskazuje na AIDS (wg Centers for Disease Control and Prevention, 1992)

TABLE

Protozoan infections in HIV-positive patients, indicative of AIDS (acc. to Centers for Disease Control and Prevention, 1992)

Choroby Diseases	Symptomy kliniczne Clinical symptoms	Definitywne metody rozpoznania Definitive diagnostic methods
<i>Cryptosporidiosis</i>	przewlekła biegunka utrzymująca się >1 miesiąc	
<i>Isosporiosis</i>	przewlekła biegunka utrzymująca się >1 miesiąc	wykazanie obecności pierwotniaka badaniem cytologicznym lub histologicznym
<i>Pneumocystosis</i>	zapalenie płuc	
<i>Toxoplasmosis</i>	zapalenie mózgu	

Pneumocystis carinii

P. carinii jest drobnoustrojem, który zwrócił uwagę amerykańskich lekarzy w roku 1980 na możliwość pojawienia się nowej choroby. Wiadomo było bowiem, że powoduje on zapalenie płuc wyłącznie u wyniszczonych, niedożywionych wcześniaków i niemowląt, osób z chorobami nowotworowymi lub leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wystąpienie w krótkim czasie kilku przypadków pneumocystowego zapalenia płuc u młodych, zdrowych wcześniej mężczyzn, skłoniło badaczy do poszukiwania przyczyn upośledzenia odporności u tych pacjentów. HUGHES (1992) twierdził nawet: „gdyby nie *P. carinii*, jak można by było odkryć AIDS?”

P. carinii występuje powszechnie na całym świecie. Jest to organizm jednokomórkowy, którego pozycja taksonomiczna nie została do końca zdefiniowana. Uważany przez wiele lat za pierwotniaka, w badaniach molekularnych wykazuje większe podobieństwo do grzybów (WALZER 1993). Zwyczajowo jednak dla opisu jego stadiów rozwojowych używa się określeń stosowanych dla pierwotniaków.

Człowiek ulega zarażeniu drogą inhalacyjną (WALZER 1993). Cykl rozwojowy drobnoustroju i patogenezę zarażenia u ludzi nie zostały w pełni poznane. Nie wiadomo, czy po pierwszym kontakcie z *P. carinii* pozostaje on w stanie utajenia w organizmie gospodarza, ulegając reaktywacji w miarę narastania deficytu immunologicznego, czy też utrzymuje się w płucach po każdej ekspozycji krótko.

U osób zakażonych HIV, zanim wystąpią objawy ze strony układu oddechowego spowodowane *P. carinii*, przez kilka tygodni lub miesięcy utrzymywyc się mogą niespecyficzne dolegliwości, takie jak zmęczenie, ubytek masy, narastająca gorączka. Wraz z rozwojem zmian zapalnych w płucach pojawia się charakterystyczny suchy kaszel i postępująca duszność, początkowo wysiłkowa, następnie także spoczynkowa. Nie leczone pneumocystowe zapalenie płuc prowadzi do niewydolności oddechowej i kończy się śmiercią w 60-70% przypadków (SZABADOS i wsp. 1986). Wczesne rozpoczęcie leczenia znacznie poprawia rokowanie, choć śmiertelność w dalszym ciągu wynosi ok. 25%.

W badaniu fizykalnym nie stwierdza się na ogół zmian osłuchowych nad polami płucnymi, niekiedy występować mogą suche rżżenia. Również badanie radiologiczne może nie być pomocne w postawieniu rozpoznania. W początkowym okresie choroby zmiany radiologiczne zwykle nie występują, później pojawiają się różnie nasilone, mało charakterystyczne, o różnym rozmieszczeniu nacieki śródmiąższowe (HOPEWELL 1992). Możliwe są również pozapłucne lokalizacje zarażenia *P. carinii*.

Identyfikacja czynnika powodującego zmiany w płucach jest trudna. Chociaż pacjenci z pneumocystowym zapaleniem płuc zwykle kaszlą, ale jest to kaszel suchy i rzadko można uzyskać plwocinę do badań. W pierwszych latach epidemii AIDS zalecano biopsję płuca, później coraz większą popularność zyskiwało płukanie oskrzeli i pęcherzyków (bronchoalveolar lavage – BAL) w czasie bronchoskopii. Ostatnio coraz częściej stosowana jest nieinwazyjna metoda indukcji plwociny poprzez inhalację roztworu soli fizjologicznej (HOPEWELL 1992).

Rozpoznanie zarażenia *P. carinii* opiera się na badaniu histologicznym lub cytologicznym plwociny. Najczęściej używanym barwnikiem, selektywnie barwiącym ściany cyst *P. carinii* jest błękit toluidynowy lub metody srebrzenia według GROCOTTA-GOMORIEGO (HOPEWELL 1992). Wadą tych metod jest niemożność rozróżnienia żywych cyst od martwych lub pustych. Barwienie metodą GIEMSY powoduje wybarwienie się również składników komórek gospodarza, wymaga więc znacznego doświadczenia osoby badającej (SZABADOS i wsp. 1986). Ostatnio coraz szerzej wprowadzane są metody immunofluorescencyjne z użyciem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenom *P. carinii*, bardziej swoiste i łatwe w wykonaniu.

Częstość pneumocystowego zapalenia płuc zmniejsza się w ostatnich latach, co może świadczyć o zmianie profilu infekcji oportunistycznych u zakażonych HIV lub o skuteczności profilaktyki pierwotnej zarażenia, prowadzonej coraz powszechniej w krajach rozwiniętych.

Toxoplasma gondii

T. gondii jest pierwotniakiem występującym na całym świecie. U osób z wydolnym układem immunologicznym zarażenie tym pasożytem zwykle nie powoduje objawów lub tylko łagodną limfadenopatię (LUFT i REMINGTON 1992), jednakże cysty *T. gondii* mogą przetrwać w stanie utajenia w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i w innych tkankach (ISRAELSKI i REMINGTON 1992). Upośledzenie odporności spowodowane HIV stwarza ryzyko reaktywacji i rozsiania latentnego zarażenia, szczególnie gdy dojdzie do zmniejszenia liczby subpopulacji limfocytów T, komórek CD4+ i dysfunkcji makrofagów (LUFT i REMINGTON 1992, ISRAELSKI i REMINGTON 1992). U osób zakażonych HIV może to prowadzić do klinicznie jawnej choroby, przebiegającej najczęściej jako zagrażające życiu zapalenie mózgu.

Zachorowalność na toksoplazmowe zapalenie mózgu osób HIV(+) jest proporcjonalna do rozprzestrzenienia inwazji *T. gondii* w danej populacji. Częstość zarażenia, potwierdzana obecnością przeciwciał klasy IgG przeciwko temu pierwotniakowi, zależy w znacznym stopniu od zwyczajów kulinarnych i warunków sanitarno-higienicznych. Spożywanie niedogotowanego mięsa (przede wszystkim wieprzowiny i baraniny), surowego mleka lub niedokładnie wymytych, zanieczyszczonych oocystami warzyw sprzyja zarażeniu (WONG i REMINGTON 1993, DECKER i TUAZON 1993). W Europie przeciwciała przeciwko pierwotniakowi znajdowano najczęściej w Niemczech i Francji (40–80% populacji), rzadziej w krajach śródziemnomorskich (20–50%), najrzadziej w krajach skandynawskich i Wielkiej Brytanii (<25%) (DUPOY-CALMET i wsp. 1993). Według badań własnych na 56 osób zakażonych HIV przeciwciała anti-*T. gondii* w klasie IgG stwierdzono u 17 (30,4%), znacznie częściej u kobiet (55,5%), niż u mężczyzn (23,8%), (ROGOWSKA-SZADKOWSKA i wsp. 1994).

Toksoplazmowe zapalenie mózgu występuje zwykle późno w przebiegu choroby HIV, gdy liczba limfocytów CD4+ spada $<100/\text{mm}^3$ (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, LUFT i REMINGTON 1992, OKSENHENDLER i wsp. 1994). Przebieg kliniczny jest bardzo zmienny. Objawy mogą narastać stopniowo przez kilka tygodni, lub wystąpić nagle, w ciągu dni lub godzin. Pacjenci zgłaszają objawy ogólne, takie jak gorączka (40–74% przypadków), złe samopoczucie i bóle głowy (38–73%) (ISRAELSKI i REMINGTON 1992). W miarę rozwoju zapalenia mózgu pojawiają się ogniskowe objawy neurologiczne, choć zdarzają się przypadki uogólnionego procesu zapalnego OUN, bez objawów ogniskowych, szybko kończące się śmiercią (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, LUFT i REMINGTON 1992). Najczęściej opisywane (49–85% przypadków) objawy ogniskowe to: niedowład lub porażenie połowicze, upośledzenie pola widzenia, porażenia nerwów czaszkowych, afazja, połowicze zaburzenia czucia, napady padaczkowe, drżenie mózdkowe, dysmetria (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, LUFT i REMINGTON 1992). Początkowo objawy te mogą być słabo wyrażone i przemijające, z czasem ulegają jednak nasileniu. Niekiedy dominować mogą

zaburzenia świadomości, takie jak trudności w koncentracji, dezorientacja, psychozy, urojenia, letarg, stany splątania i śpiączka (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, LUFT i REMINGTON 1992). Objawy te mogą sugerować wystąpienie zespołu demencji związanej z AIDS (*AIDS dementia complex*), co utrudnia i opóźnia rozpoznanie toksoplazmozy. Infekcje *T. gondii* rdzenia kręgowego opisywano pod postacią poprzecznego zapalenia rdzenia lub zespołu stożka rdzeniowego. Niekiedy poprzedzać lub towarzyszyć chorobie OUN może toksoplazmowe zapalenie siatkówki i naczyńówki oka (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, DECKER i TUAZON 1993).

T. gondii powodować może także: zapalenie mięśnia sercowego, zmiany w płucach, ostrą niewydolność wątroby, martwicę trzustki, zmiany w pęcherzu moczowym, w otrzewnej i nadnerczach oraz rozsianą infekcję z objawami sepsy (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, AHUJA i wsp. 1993, DECKER i TUAZON 1993, GLUCKMAN i WERBOFF 1994).

Powszechnie stosowaną obecnie praktyką jest rozpoczynanie leczenia toksoplazmozy u pacjentów HIV(+) wykazujących zaburzenia neurologiczne i zmiany ogniskowe w tomografii komputerowej (TK). Obecność przeciwciał przeciwko *T. gondii* w klasie IgG dodatkowo wzmacnia podejrzenie toksoplazmowego zapalenia mózgu. Rozpoznanie stawiane jest na podstawie poprawy klinicznej i neuroradiologicznej, następującej wskutek stosowanego leczenia (LUFT i REMINGTON 1992, ISRAELSKI i REMINGTON 1992).

Biopsja mózgu mogłaby być metodą definitywnego rozpoznawania toksoplazmozy mózgu. Jest to jednak metoda agresywna, a ujemny jej wynik nie musi również wykluczyć infekcji *T. gondii*. Diagnostyka serologiczna, szeroko stosowana w rozpoznawaniu chorób zakaźnych, ma wiele ograniczeń. Wzrost miana przeciwciał klasy IgM przeciwko *T. gondii* niezwykle rzadko, jeśli w ogóle, obserwowany jest u osób zakażonych HIV.

Zmiany w tomografii komputerowej w przypadkach typowych to liczne, zwykle obustronne zmiany hipodensyjne ze wzmocnieniem kontrastu (obraz pierścionka). Zmiany występują często w zwojach podstawy, połączeniu korowo-rdzeniowym, choć nie ograniczają się do tych lokalizacji (ISRAELSKI i REMINGTON 1992, LUFT i REMINGTON 1992). Ropnie spowodowane *T. gondii* mogą nie powodować wzmocnienia, mogą być pojedyncze i zlokalizowane w każdym miejscu mózgu (ISRAELSKI i REMINGTON 1992).

Bardziej czułą metodą diagnostyczną jest magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). Częściej niż TK wykazuje zmiany mnogie (ISRAELSKI i REMINGTON 1992). Pojedyncze uszkodzenie widziane w MRI powinno budzić podejrzenie innych przyczyn zmiany ogniskowej. Wyniki TK i MRI nie są w pełni swoiste dla toksoplazmowego zapalenia mózgu. Jednakże u pacjenta HIV(+) z liczbą komórek CD⁺<100/ μ l i objawami ogniskowymi w badaniu neurologicznym, stwierdzenie licznych zmian z pierścieniowatym wzmocnieniem kontrastu w CT poważnie sugeruje TE. Wskazane jest wówczas rozpoczęcie leczenia toksoplazmozy. Brak poprawy klinicznej po 14 dniach i neuroradiologicznej

po 14–18 dniach (ISRAELSKI i REMINGTON 1992) nakazuje rozważenie innej etiologii stwierdzanych zmian. W różnicowaniu należy uwzględnić: chłoniak, ropień grzybiczy, choroby spowodowane *Mycobacterium* spp. lub wirusem cytomegalii, *Sarcoma Kaposi*. U osób ze znacznym upośledzeniem odporności spowodowanym HIV mogą występować równocześnie inne choroby nie związane z zakażeniem HIV, jak ropnie bakteryjne, pierwotne lub przerzutowe nowotwory mózgu, wągrzyca, deformacje naczyń lub stwardnienie rozsiane.

Leczenie w ostrym okresie choroby powinno być kontynuowane do pełnego ustąpienia lub znacznego zmniejszenia nieprawidłowości klinicznych i neuroradiologicznych. Wymaga to zwykle 4 tygodni terapii; niektórzy zalecają kontynuowanie jej przez 6 tygodni (ISRAELSKI i REMINGTON 1992).

Coraz większe znaczenie przypisuje się pierwotnej profilaktyce choroby. Ponieważ niska liczba limfocytów CD4+ ($<100/\text{mm}^3$) i obecność przeciwciał przeciwko *T. gondii* w klasie IgG stanowią poważne ryzyko reaktywacji infekcji, pacjenci tacy powinni stosować profilaktykę pierwotną (GALLANT i wsp. 1994).

Cryptosporidium spp.

Cryptosporidium spp. znany był od dawna medycynie weterynaryjnej jako czynnik powodujący choroby jelit i dróg oddechowych indyków i kur, biegunki u cieląt i jagniąt. Pierwszy przypadek przewlekłej biegunki spowodowanej tym pierwotniakiem u człowieka opisano w roku 1976. Do roku 1982 istniało tylko 8 doniesień o *cryptosporidiosis* u ludzi, uważano ją więc za rzadką infekcję zwierząt, która się niekiedy ujawniać może jako infekcja oportunistyczna u ludzi. Po 10 latach przypadki *cryptosporidiosis* opisane zostały w ponad 40 krajach świata; liczbę zachorowań oceniano na 250–500 milionów rocznie w Azji, Afryce i Ameryce Łacińskiej, a *Cryptosporidium* jest jedną z najczęstszych przyczyn chorób jelitowych u pacjentów z AIDS (QUINN 1992). Niewiele jest doniesień o występowaniu *Cryptosporidium* w Polsce (SIŃSKI i wsp. 1991).

Zarażenie człowieka następuje drogą fekalno-oralną. Postacią zakaźną *Cryptosporidium* jest oocysta, oporna na działanie czynników fizyczno-chemicznych. W niskich temperaturach może przetrwać ponad 3 miesiące, jest niewrażliwa na chlorowanie wody, stąd obserwowane niekiedy ogniska zachorowań spowodowanych piciem nieprzegotowanej wody (HAYES i wsp. 1989). Wysoka temperatura lub zamrażanie inaktywuje oocysty.

Możliwe jest również przeniesienie infekcji z chorych zwierząt na człowieka, także z człowieka na człowieka. Ostatnio opisano 160 przypadków kryptosporydiozy u uczestników szkolnego święta rolniczego w Maine (USA) spożywających świeżo wyciśnięty jabłecznik – sugeruje to, iż jabłka i inne świeże owoce, i jarzyny mogą być potencjalnym źródłem zarażenia (PETERSEN 1995).

W badaniach ochotników wykazano, że dawka powodująca zarażenie 50% osób nie wykazujących serologicznych cech przebytej wcześniej kryptosporydiozy wynosi 132 oocysty (DUPONT i wsp. 1995). Okres inkubacji trwa od 2 do 14 dni (QUINN 1992).

U ludzi z wydolnym układem immunologicznym zarażenie *Cryptosporidium* przebiega bezobjawowo lub powoduje trwające od 3 dni do 3 tygodni wodniste biegunki, wymioty, przebiegające niekiedy z gorączką, osłabieniem, kurczami mięśni. Objawy te ustępują spontanicznie, bez leczenia. U zakażonych HIV pierwotniaki wywołują przewlekłe, uporczywe biegunki, utrzymujące się miesiącami lub nawet latami. Może także powodować chorobę przypominającą cholere, z oddawaniem do 70 wodnistych stolców/dobę, o objętości od 1 do 25 litrów/dobę, z silnymi, kurczowymi bólami brzucha, ubytkiem wagi, brakiem łaknienia, złym wchłanianiem, co może się przyczynić do śmierci chorego. U części pacjentów z AIDS i *cryptosporidiosis* występuje zajęcie dróg żółciowych z bólami w prawym podżebrzu, nudnościami i wymiotami.

Diagnostyka zarażenia *Cryptosporidium* polega na badaniu próbek stolca barwionych np. zmodyfikowaną metodą ZIEHL-NEELSENA, w której okrągłe lub półokrągłe oocysty *Cryptosporidium* o średnicy 4–6 μm barwią się na czerwono. Używanie przeciwciał monoklonalnych znakowanych fluoresceiną jest może bardziej czułe, ale nie bardziej swoiste dla tego pierwotniaka. Badania serologiczne nie mają znaczenia w rozpoznawaniu ostrej choroby.

Isospora belli

I. belli należy, tak jak *Cryptosporidium* do podgromady Coccidia. Nie jest znana częstość jej występowania na świecie, choć wiadomo, że istnieją strefy endemiczne na terenie Afryki, Ameryki Południowej i Wschodniej Azji. W Europie zarażenie tym drobnoustrojem opisywane jest rzadko, pojedyncze przypadki obserwowano w Hiszpanii, Szwajcarii i Niemczech.

Zakaźną postacią *I. belli* jest oocysta, a zarażenie następuje wskutek spożywania zanieczyszczonych fekaliami pokarmów. U osób z wydolnym układem immunologicznym pasożyt może powodować biegunki, często przedłużające się, ale ulegające samowyleczeniu. U osób z upośledzoną odpornością biegunka może być bardziej nasilona, przewlekła, przyczyniająca się do znacznego odwodnienia i niekiedy śmierci pacjenta (DEHOVITZ i wsp. 1986). Obserwowano również zapalenie pęcherzyka żółciowego u pacjenta z AIDS, związane z obecnością pasożyta w ścianie pęcherzyka oraz uogólnione zarażenie (BENATOR i wsp. 1994).

Diagnostyka polega na identyfikacji w stolcu dużych, owalnych oocyst *I. belli* o wielkości $20-30 \times 10-19 \mu\text{m}$, barwiących się substancjami kwasoopornymi.

Microsporidium spp.

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się mało dotąd znanym lub nieznanym gatunkom pierwotniaków z rodzaju *Microsporidium*. Mikrosporydia są małymi, bezwzględnie wewnątrzkomórkowymi pasożytami. Charakterystyczną ich cechą jest tworzenie zarodników (spor) z biegunowo umieszczonym włókienkiem, przez które wstrzykiwana jest sporoplazma do zarażonej komórki (SHADDUCK 1988, CANNING i HOLLISTER 1990, ORENSTEIN i wsp. 1990, DIDIER i wsp. 1991). Mikrosporydia nie mają mitochondriów, a ich rybosomy przypominają rybosomy bakterii (RUIPSTRA i wsp. 1988). Ich nie do końca poznany cykl życiowy składa się z fazy proliferacyjnej (merogonia) i fazy produkcji zarodników (sporogonia), (RUIPSTRA i wsp. 1988, CANNING i HOLLISTER 1990). Typ *Microspora* składa się z około 80 rodzajów i ponad 700 gatunków (METCALFE i wsp. 1992). Gatunki zarażające człowieka barwią się słabo (lub wcale) najczęściej stosowanymi barwnikami, a ich dojrzałe spory osiągają wielkość $0,5 - 2,0 \times 1,0 - 4,0 \mu\text{m}$, co jest m.in. przyczyną przeoczenia ich obecności w rutynowych badaniach.

Mikrosporydia występują na całym świecie, zarażając niemal wszystkie rodzaje zwierząt i także człowieka. Zarażenie ludzi następuje prawdopodobnie drogą pokarmową, poprzez połknięcie dojrzałych spor, które mogą przeżywać dni lub tygodnie w wydalinach zarażonych nimi zwierząt (SHADDUCK 1988). WEBER i wsp. (1992b) sugerują także prawdopodobieństwo drogi oddechowej – zarodniki *Encephalitozoon hellem* znaleziono także w płwocinie pacjenta.

Najwcześniej poznany pierwotniakiem omawianego typu jest *Encephalitozoon cuniculi*, scharakteryzowany w r. 1923, zarażający wiele gatunków zwierząt laboratoryjnych, u których powodować może zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i w nerkach (CANNING i HOLLISTER 1990, DIDIER i wsp. 1991). Infekcja u człowieka opisana została po raz pierwszy w 1959 r. u 9-letniego chłopca ze zmianami neurologicznymi.

Nowy gatunek *Microsporidium* wyizolowali w r. 1991 DIDIER i wsp. od 3 pacjentów zakażonych HIV z *keratoconjunctivitis* i nadali mu nazwę *Encephalitozoon hellem*. Dwa lata później WEBER i wsp. (1993a) opisali 2 przypadki rozsianej mikrosporydiozy u pacjentów z AIDS – *E. hellem* wykazano w komórkach nabłonka oskrzeli, dróg moczowych i rogówki tych pacjentów.

Inny rodzaj mikrosporydiów – *Pleistophora* – jest pasożytem owadów i ryb, w tym neonów, popularnych rybek akwariowych (CHUPP i wsp. 1993). U człowieka powoduje zapalenia mięśni – opisano przypadki *myositis* u pacjentów z upośledzeniem odporności, także u chorych na AIDS (SHADDUCK 1988, CHUPP i wsp. 1993).

Rodzaj *Nosema* zakaża owady, np. *N. bombycis* – jedwabniki, *N. apis* – pszczoły, a *N. algerae* – także kleszcze. Śmiertelne, uogólnione zarażenie pierwotniakiem scharakteryzowanym jako *Nosema connori* opisano u 2-mie-

sięczej dziewczynki (CANNING i HOLLISTER 1990). *N. connori* uznano za przyczynę zapaleń rogówki u pacjentów nie zakażonych HIV (CANNING i HOLLISTER 1990).

Infekcje spowodowane przedstawionymi dotąd gatunkami mikrosporydiów opisywane są raczej sporadycznie. Duże zainteresowanie badaczy budzą ostatnio mikrosporydia zarazające przewód pokarmowy chorych z AIDS. *Enterocytozoon bieneusi* uważany jest przez większość badaczy za wiodącą przyczynę biegunek u pacjentów zakażonych HIV. Opisany w r. 1985 przez MODIGLIANIEGO i wsp., w następnym roku określony został jako nowy rodzaj i gatunek (CANNING i HOLLISTER 1990). Wydaje się być jedynym rodzajem mikrosporydiów zarazających tylko człowieka (SIMON i wsp. 1992). *E. bieneusi* zaraza enterocyty jelita cienkiego, preferując dystalny odcinek dwunastnicy i proksymalny jelita czczego. Znajdowany jest tylko w komórkach kosmków (a nie krypt) w obszarze między jądrem a rąbkiem szczoteczkowym (RIPSTRA i wsp. 1988). Nie obserwowano infekcji przełyku, żołądka lub odbytnicy (ORENSTEIN i wsp. 1990). Makroskopowo błona śluzowa jest na ogół prawidłowa, mikroskopowo widoczne jest zwyrodnienie, martwica i oddzielanie się zarażonych enterocytów (co wydaje się być następstwem intensywnego namnażania pierwotniaka) oraz częściowa atrofia kosmków i niewielka na ogół reakcja zapalna błony właściwej (QUINN 1992).

Zarażenie *E. bieneusi* powoduje różnie nasiloną, wodnistą biegunkę bez domieszek śluzu i krwi, chudnięcie, kurczowe bóle brzucha, wzdęcia, nudności, niekiedy tylko niewielką gorączkę (QUINN 1992). Przebieg choroby może być nawracający, z okresami zaostrzeń i remisji, lub ostry, powodujący konieczność uzupełnienia wodno-elektrolitowego (QUINN 1992).

Infekcja *E. bieneusi* rozpoznawana jest zwykle u pacjentów z głębokim deficytem immunologicznym (liczba limfocytów T CD4+ < 100/mm³), w związku z tym EEF TINCK SCHATTENKERK i wsp. (1991) postulowali włączenie mikrosporydiozy jelita cienkiego do listy chorób definiujących AIDS. Opisano także przypadki bezobjawowego nosicielstwa u zakażonych HIV (RABENECK i wsp. 1993), jednakże większość pacjentów objętych tymi badaniami miała względnie wysoką liczbę limfocytów CD4. Nie można więc wykluczyć, że objawy spowodowane infekcją wystąpią, gdy obniży się liczba komórek CD4. *E. bieneusi* znajdowano także w drogach żółciowych chorych z AIDS, co sugeruje związek ze stwierdzanym u tych pacjentów bezkamiczym zapaleniem pęcherzyka żółciowego (WANKE 1994).

WEBER i wsp. (1993b) stwierdzili obecność *E. bieneusi* w makrofagach pęcherzyków płucnych chorego z AIDS i mikrosporydiozą jelitową. Skuteczny sposób leczenia mikrosporydiozy spowodowanej *E. bieneusi* nie jest dotąd znany.

W r. 1993 opisano kolejny gatunek mikrosporydiów, zarazający enterocyty jelita cienkiego u pacjenta z przewlekłą biegunką i AIDS, nazwany *Septata* (*S. intestinalis*) (RICH i wsp. 1993). Liczba opisanych przypadków przewlekłej bie-

gunki u pacjentów z AIDS zarażonych tym pierwotniakiem rośnie (WANKE 1994). MOLINA i wsp. (1995) przedstawili 5 pacjentów HIV(+) z rozsianą infekcją *S. intestinalis*, manifestującą się klinicznie jako przewlekła biegunka z towarzyszącą gorączką, zapaleniem dróg żółciowych, zatok, oskrzeli i spojówek. Stan kliniczny tych chorych ulegał przejściowej poprawie po leczeniu albendazolem. Obserwowano również zmiany martwicze w zapalnie zmienionych drogach żółciowych zakażonego HIV, spowodowane rozsianiem pierwotniaka z przewodu pokarmowego (WILLSON i wsp. 1995).

Interesujące jest, iż zarażenia mikrosporydiami niezwykle rzadko rozpoznawane są u dzieci, także zakażonych HIV. Do września 1993 roku opisano tylko 5 przypadków takich infekcji (WEBER i wsp. 1993b).

Diagnostyka inwazji *E. bienersi* opierała się początkowo na stwierdzeniu jego obecności w preparatach biopsyjnych z jelita cienkiego, oglądanych w mikroskopie elektronowym. Przy barwieniu preparatów biopsyjnych metodą GIEMSY cytoplazma pierwotniaka oglądanego w mikroskopie świetlnym jest szklista, opalizująco niebieska, a jedno lub kilka jąder barwi się na czerwono (RUPSTRA i wsp. 1988). W ostatnich latach pojawiły się doniesienia przedstawiające metody wykrywania spor pierwotniaka w kale. Od roku 1992 upowszechnia się metoda opracowana przez WEBERA i wsp. (1992a), oparta na technice chromatopowej, pozwalająca na wykrywanie *E. bienersi* w kale i treści dwunastniczej, przy użyciu mikroskopu świetlnego. *S. intestinalis* może występować także w nabłonkach nerek, tak więc pomocne w diagnostyce tej mikrosporydiozy może być badanie osadu moczu; stwierdzenie obecności mikrosporydiiów równocześnie w moczu i w kale pacjenta przemawia za infekcją *S. intestinalis* (WEBER i wsp. 1992b).

Klasyfikacja gatunkowa mikrosporydiiów opiera się w dalszym ciągu na badaniach w mikroskopie elektronowym (określenie wielkości formy proliferacyjnej i zarodnika, sposobu podziału, budowy jądra i rodzaju związku form proliferujących pasożyta z komórką gospodarza) (DIDIER i wsp. 1991).

Jedyny dostępny test serologiczny, wykrywający przeciwciała przeciwko *Encephalitozoon* sp., stosowany dotąd w medycynie weterynaryjnej, jest mało przydatny w diagnostyce u ludzi ze względu na duży odsetek reakcji krzyżowych z innymi mikrosporydiami, a także na potencjalną częstość kontaktu z tymi pierwotniakami (DIDIER i wsp. 1991). Próby diagnostyki serologicznej u pacjentów z AIDS również nie okazały się użyteczne (EFTINCK SCHATTENKERK i wsp. 1991).

Jak już wspomniano, nie są znane skuteczne sposoby leczenia mikrosporydioz. Jedynie w przypadku infekcji *S. intestinalis* pojawiły się doniesienia o szybkiej poprawie klinicznej i eliminacji pasożyta z przewodu pokarmowego po terapii albendazolem (WANKE 1994). Trwają poszukiwania leku działającego na różne gatunki mikrosporydiiów.

Cyclospora sp.

Od niedawna opisywanym czynnikiem, powodującym biegunki u ludzi z wydolnym układem immunologicznym i u chorych z AIDS są ziarniaki sklasyfikowane jako *Cyclospora*, a opisywane wcześniej jako „cyanobacterium-like bodies”, „blue-green algae”, „coccidian-like bodies”. W roku 1993 zaproponowano dla nich nazwę *Cyclospora cayetanensis* (WEBER i DEPLAZES 1995).

Postacią zakaźną *Cyclospora* są okrągłe oocysty o średnicy 9 μm , nie barwiące się rutynowo stosowanymi metodami, a wybarwiające się na czerwono metodami KINYOUN lub ZIEHL-NEELSEN.

Powodowane przez nie zespoły biegunkowe klinicznie trudno odróżnić od zespołów wywoływanych przez *I. belli* czy *Cryptosporidium*. Diagnostyka polega na stwierdzeniu w próbkach stolca oocyst, których może być bardzo niewiele (1 do 5 w polu widzenia przy 1000-krotnym powiększeniu), różniących się od oocyst *Cryptosporidium* wielkością, stąd zalecane mierzenie ich średnicy (WEBER i DEPLAZES 1995).

I tak okazuje się, iż wiedza o nowych pasożytach zagrażających chorym z upośledzonym układem immunologicznym, w tym zakażonym HIV, stale rośnie. Doskonalone są metody diagnostyczne, stają się dostępne skuteczne sposoby leczenia. U zakażonych HIV częste są mnogie inwazje pasożytnicze, z których wiele poddaje się leczeniu. Dlatego stwierdzenie obecności jednego drobnoustroju u badanego pacjenta nie powinno zwalniać od poszukiwania ewentualnych innych czynników chorobotwórczych.

LITERATURA

- AHUJA S. K., AHUJA S. S., THELMO W., SEYMOUR A., PHELPS K. R. 1993. Necrotizing pancreatitis and multisystem organ failure associated with toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 16: 432-434.
- BENATOR D. A., FRENCH A. L., BEAUDET L. M., LEVY C. S., ORENSTEIN J. M. 1994. *Isospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 121: 663-664.
- CANNING E. U., HOLLISTER W. S. 1990. *Enterocytozoon bieneusi* (Microspora): prevalence and pathogenicity in AIDS patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 84: 181-186.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION 1992. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41: 1-17.
- CHUPP G. L., ALROY J., ADELMAN L. S., BREEN J. C., SKOLNIK P. R. 1993. Myositis due to *Pleistophora* (Microsporidia) in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 16: 15-21.
- DECKER C. F., TUAZON C. U. 1993. Toxoplasmosis: on clinical and therapeutic aspects. In: T. Sun [Ed.], *Progress in clinical parasitology*. Vol. 3, Springer, New York.
- DEHOVITZ J. R., PAPE J. M., BONEY M., JOHNSON W. D., JR 1986. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 315: 87-90.

- DIDIER E. S., DIDIER P. J., FRIEDBERG D. N., STENSON S. M., ORENSTEIN J. M., YEE R. W., TIO E. O., DAVIS R. M., VOSSBRINCK C., MILLICHAMP N., SHADDUCK J. A. 1991. Isolation and characterization of a new human microsporidian, *Encephalitozoon hellem* (n. sp.), from three AIDS patients with keratoconjunctivitis. *J. Infect. Dis.* 163: 617-621.
- DUPONT H. L., CHAPPEL C. L., STERLING C. R., OKHUYSSEN P. C., ROSE J. B., JAKUBOWSKI W. 1995. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N. Engl. J. Med.* 332: 855-859.
- DUPOY-CALMET J., GAVINET M. F., PAUGAM A., TOURTE SCHAEFER C. 1993. Mode de contamination, incidence et prévalence de la toxoplasmose. *Méd. Mal. Infect.* 23 Special: 139-143.
- EFTINCK SCHATTENKERK J. K. M., VAN GOOL T., VAN KETTEL R. J., BARTELSMAN J. F. W., KUIKEN C. L., TERPSTRA W. J., REISS P. 1991. Clinical significance of small-intestinal microsporidiosis in HIV-1 infected individuals. *Lancet* 337: 895-998.
- GALLANT J. E., MOORE R. D., CHAISSON R. E. 1994. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann. Intern. Med.* 120: 932-944.
- GLUCKMAN G. R., WERBOFF L. H. 1994. Toxoplasmosis of the bladder: case report and review of the literature. *J. Urol.* 151: 1629-1630.
- HAYES E. B., MATTE T. D., O'BRIEN T. R., MCKINLEY T. W., LOGSDON G. S., ROSE J. B., UNGAR B. L. P., WORD D. M., PINSKY A. F., CUMMINGS M. L., WILSON M. A., LONG E. G., HURWITZ E. S., JURANEK D. W. 1989. Large community outbreak of cryptosporidiosis due to contamination of a filtered public water supply. *N. Engl. J. Med.* 320: 1372-1376.
- HOPEWELL P. C. 1992. *Pneumocystis carinii* pneumonia: current concepts. In: M. A. Sande and P. A. Volberding [Eds], The medical management of AIDS. Third edition. Saunders, Philadelphia.
- HUGHES W. W. 1992. *Pneumocystis carinii* pneumonia. In: P. A. Pizzo et al. [Eds], Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents, Baltimore.
- ISRAELSKI D. M., REMINGTON J. S. 1992. AIDS-associated toxoplasmosis. In: M. A. Sande and P. A. Volberding [Eds], The medical management of AIDS. Saunders, Philadelphia.
- LUFT B. J., REMINGTON B. J. 1992. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 15: 211-222.
- METCALFE T. W., DORAN R. M. L., ROWLANDS P. L., CURRY A., LACEY C. J. N. 1992. Microsporidial keratoconjunctivitis in a patient with AIDS. *Br. J. Ophthalmol.* 76: 177-178.
- MOLINA J. M., OKSENHENDLER E., BEAUVAIS B., SARFATI C., JACCARD A., DEROUIN F., MODAI J. 1995. Disseminated microsporidiosis due to *Septata intestinalis* in patients with AIDS: clinical features and response to albendazole therapy. *J. Infect. Dis.* 171: 245-249.
- ORENSTEIN J. M., ZIERDT W., ZIERDT T., KOTLER D. P. 1990. Identification of spores of *Enterocytozoon bienersi* in stool and duodenal fluid from AIDS patients. *Lancet* 336: 1127-1228.
- PETERSEN C. 1995. *Cryptosporidium* and the food supply. *Ibid.* 345: 1128-1129.
- QUINN T. J. 1992. Protozoan infections. pp. 66-68. In: P. D. Smith [moderator]. *Ann. Intern. Med.* 116 (2): 63-77.
- RABENECK L., GYORKEY F., GENTA R. M., GYORKEY P., FOOTE L. W., RISSER J. M. H. 1993. The role of microsporidia in the pathogenesis of HIV-related chronic diarrhea. *Ibid.* 119 (9): 895-899.
- RICH J. D., SAX P. E., JOSTE N. E., PIECIAK W. S., JR, MAKI R. G., SCHWARTZ D. A. 1993. Diarrhea associated with intestinal microsporidiosis due to *Septata intestinalis* and improvement with albendazole therapy in a patient with AIDS. IX International Conference on AIDS, Berlin, PO-B10-1497.
- RIPSTRA A. C., CANNING E. U., VAN KETTEL R. J., EFTINCK SCHATTENKERK J. K. M., LAARMAN J. J. 1988. Use of light microscopy to diagnosis small-intestinal microsporidiosis in patients with AIDS. *J. Infect. Dis.* 157: 827-831.
- ROGOWSKA-SZADKOWSKA D., BORZUCHOWSKA A., PROKOPOWICZ D., GRZESZCZUK A. 1994. Częstość występowania przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* w populacji zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) w regionie białostockim. Materiały Naukowe XIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Poznań.

- SHADDUCK J. A. 1988. Human microsporidiosis and AIDS. *Rev. Infect. Dis.* 11: 203-207.
- SIMON D., WEISS L. M., TANOWITZ H. B., CALI A., JONES J., WITTNER M. 1992. Light microscopic diagnosis of human microsporidiosis and variable response to octreotide. *Gastroenterology* 100: 271-273.
- SIŃSKI E., BUKOWSKA J., CZARNOGRECKA M., ORALEWSKA B., ŚWIĄTKOWSKA E., SOCHA J. 1991. Zараżenie *Cryptosporidium* sp. i *Blastocystis hominis* u dzieci z objawami gastroenterocolitis. *Wiad. Lek.* 44: 157-160.
- SZABADOS A., SCHIERZ G., DEINHARDT F. 1986. Die *Pneumocystis carinii*-Diagnostik. In: E. B. Helm, W. Stille und E. Vanek [Eds], AIDS II., Zuckschwerdt Verl. München.
- WALZER P. D. 1993. *Pneumocystis carinii*: recent advances in basic biology and their clinical application. *AIDS* 7: 1293-1305.
- WANKE C. A. 1994. Intestinal microsporidial infection in HIV patients. *AIDS Clin. Care* 6: 45-49.
- WEBER K., DEPLAZES P. 1995. Neue parasitäre Erkrankungen beim Menschen: Infektionen durch Mikrosporidien und *Cyclospora* species. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 125: 909-923.
- WEBER R., BRYAN R. T., OWEN R. L., WILCOX C. M., GORELKIN L., VISVESVARA G. S. et al. 1992a. Improved light-microscopical detection of microsporidia spores in stool and duodenal aspirates. *N. Engl. J. Med.* 326: 161-166.
- KUSTER H., KELLER R., BÄCHI T., SPYCHER M. A., BRINER J., RUSSI E., LÜTHY R. 1992b. Pulmonary and intestinal microsporidiosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 1603-1605.
- VISVESVARA G., BRYAN R. T., SCHWARTZ D. A., LÜTHY R. 1993a. Disseminated microsporidiosis due to *Encephalitozoon hellem*: pulmonary colonization, microhematuria and mild conjunctivitis in a patient with AIDS. *Clin. Infect. Dis.* 17: 415-419.
- SAUER B., LÜTHY R., NADAL D. 1993b. Intestinal coinfection with *Enterocytozoon bieneusi* and *Cryptosporidium* in a human immunodeficiency virus-infected child with chronic diarrhea. *Ibid.* 17: 480-483.
- WILLSON R., HARRINGTON R., STEWART B., FRISCHE T. 1995. Human immunodeficiency virus 1-associated necrotizing cholangitis caused by infection with *Septata intestinalis*. *Gastroenterology* 108: 247-251.
- WONG S.-M., REMINGTON J. S. 1993. Biology of *Toxoplasma gondii*. *AIDS* 7: 299-316.

Otrzymano 6 VI 1995, zaakceptowano 10 XII 1995