

## TOKSOPLAZMOZA WRODZONA U BLIŹNIĄT W MATERIALE WŁASNYM

BOŻENA LIPKA<sup>1</sup>, BOGUMIŁA MILEWSKA-BOBULA<sup>1</sup>, DOROTA DUNIN-WĄSOWICZ<sup>1</sup>,  
BARBARA KASSUR-SIEMIENSKA<sup>1</sup>, MIROSLAWA IDZIK<sup>1</sup>, MIROSLAWA SZRETER<sup>2</sup>  
I EWA WITKOWSKA-VOGTT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Niemowlęca, <sup>2</sup>Klinika Okulistyki, <sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

**ABSTRACT. Congenital toxoplasmosis in twins in own material.** Little is known about congenital toxoplasmosis in twins. As in singletons fetal infection occurs usually in mothers seroconverted during second or third trimester of pregnancy. Infection affects usually both siblings, but there is possible that one child is not infected, especially in dizygotic pregnancies. A distinct difference in clinical patterns between dizygotic and monozygotic twins is observed. In monozygotic pairs most often clinical course is similar, while in dizygotic twins discrepancies in clinical findings are frequent and marked. For almost thirty years of our own experience with congenital toxoplasmosis we observed only four pairs of twins with this intrauterine infection. All of them were dizygotic. In two pairs the clinical course was similar, and different in the other two.

**Key words:** congenital toxoplasmosis, twins.

### WSTĘP

Częstość występowania zarażenia wrodzonego *T. gondii* w ciąży bliźniaczej nie jest znana. W piśmiennictwie istnieje niewiele publikacji na temat wrodzonej toksoplazmozy u bliźniąt. Dotychczas znane są 52 doniesienia na ten temat, z tego 45 w latach 1945-1990 (Peyron 2003). W roku 1965 Glasser dokonał przeglądu literatury na temat opisanych dotychczas przypadków. Następnie, w roku 1976 Couvreur opisał 14 przypadków zarażenia w ciążach bliźniaczych. W latach 1980 opisano kolejne 36 przypadków (Remington 1994). W roku 1986 Sibalic opisał 21 par bliźniąt, z których u 38 niemowląt rozpoznano wrodzoną toksoplazmozę. Podobnie jak w przypadku ciąży pojedynczych, do zarażenia płodów bliźniaczych dochodzi tym częściej, w im późniejszym okresie ciąży nastąpi pierwotne zarażenie ciężarnej i dotyczy to zwykle II i III trymestru ciąży (Dunn 1999, Peyron 2003). Nie potwierdzono jednoznacznie większego odsetka wcześniactwa w ciążach zarażonych (Peyron 2003). W ciąży bliźniaczej infekcji ulegają zwykle oba płody, rzadziej jeden z nich, z reguły w ciąży dwujajowej. Istnieje wyraźna zgodność przebiegu klinicz-

nego u bliźniąt jednojajowych, której nie obserwuje się w przypadku bliźniąt dwujajowych. Zараżenie subkliniczne może pozostać nierozpoznane. Z kolei objawy zarażenia u jednego z bliźniąt pozwalają na wykrycie zarażenia bezobjawowego u drugiego z nich (Miller 1967, Couvreur 1976). Opisywano przypadki przebiegu letalnego u jednego z bliźniąt, podczas gdy u drugiego przebieg był subkliniczny (Farquhar 1950, Feldman 1958, Miller 1967).

#### MATERIAŁ I METODY

W latach 1988-1999 pod opieką Kliniki Niemowlęcej IP-CZD pozostawały 4 pary bliźniąt dwujajowych z toksoplazmozą wrodzoną. Rozpoznanie ustalono na podstawie danych z wywiadu, wyników badania pediatrycznego, okulistycznego, neurologicznego, badań neuroobrazowych oraz swoistych testów serologicznych. Wiek dzieci w chwili rozpoczęcia obserwacji wahał się od 4 tygodnia życia do 6 lat, zaś w chwili ukończenia obserwacji wynosił od 3 do 13 roku życia. Długość obserwacji wahała się od 3 do 9 lat.

#### WYNIKI

**Badanie I:** rodzeństwo K.M. i K.G. pozostawało pod opieką IP-CZD w latach 1991-1998, od 6 do 13 r.ż. Bliźniak 1, płci żeńskiej, urodził się w 38 Hbd z masą ciała 2250g, ocena w skali Apgar wynosiła 9 pkt. Od urodzenia u dziecka obserwowano zez i oczopląs, jednak nie wykonano diagnostyki w kierunku toksoplazmozy. W badaniu okulistycznym stwierdzono obustronnie duże ogniska pozapalne siatkówki-naczyniówki w okolicy plamki. W badaniu RTG czaszki wykryto drobne zwapnienia śródmózgowe. Następstwem przebytego procesu zapalnego było niedowidzenie obuoczne i opóźnienie umysłowe w stopniu lekkim. Zapis EEG był nieprawidłowy (zmiany rozsiane). Stężenie swoistych przeciwciał klasy IgG było niskie (65,4 IU/ml), nie wykryto przeciwciał klasy IgM. Bliźniak 2, płci męskiej nie demonstrował po porodzie cech infekcji wewnątrzmacicznej. U chłopca nie stwierdzono zmian zapalnych siatkówki, naczyniówki, widzenie obuoczne było prawidłowe; poziom inteligencji oceniono jako przeciętny. Stężenie przeciwciał toksoplazmowych było niskie (37 IU/ml), nie wykryto przeciwciał klasy IgM.

**Badanie II:** rodzeństwo G.T i G.Ł. pozostawało pod opieką IP-CZD w latach 1990-1998, od 4 do 12 r.ż. Bliźniak 1, płci męskiej, urodził się w 38 Hbd z masą ciała 3050g, ocena w skali Apgar wynosiła 10 pkt. W wieku 3 m-cy stwierdzono obustronną zaćmę, zez zbieżny i oczopląs. W badaniu okulistycznym opisano niejednolite zmętnienie soczewek. Radiogram czaszki był bez zmian. W 4 r.ż. wykonano zabieg operacyjny zaćmy. Nie stwierdzano zmian w komorach przednich oczu ani w siatkówkach. Stężenie przeciwciał toksoplazmowych klasy IgG było średnio wysokie (260 IU/ml); nie wykryto przeciwciał klasy IgM. W wieku 5 lat opisano

ognisko toksoplazmowe w oku lewym. Zastosowano 6-miesięczną kurację przeciw-pasożytniczą. Ostrość widzenia jest upośledzona. Dziecko ma wadę wymowy; inteligencja jest poniżej przeciętnej. Bliźniak 2, płci męskiej, urodził się z masą ciała 2610g, oceniony został na 10 pkt. w skali Apgar. Badanie okulistyczne i RTG czaszki były prawidłowe. Poziom inteligencji oceniono jako przeciętny; dziecko jest nadpobudliwe. Stężenie przeciwciał klasy IgG jest niskie (76 IU/ml), nie wykryto przeciwciał klasy IgM. W wieku 4 lat przez 3 m-ce stosowano leczenie przeciwpiertwotniacze.

**Badanie III:** rodzeństwo Ch.P i Ch.P. pozostawało pod opieką IP-CZD w latach 1996-1999, od 4 tygodnia życia do odpowiednio 3 r.ż. i 5 tyg. ż. Bliźniak 1, płci męskiej, urodził się w 28 Hbd drogą cięcia cesarskiego, z masą ciała 1970g, oceniony został na 7 pkt. w skali Apgar. U dziecka rozpoznano objawową postać zarażenia (wodogłowie w przebiegu aktywnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych; obustronne, czynne zapalenie siatkówki-naczyniówki). Swoiste odczyny serologiczne wykazały wysokie stężenie przeciwciał klasy IgG (620 IU/ml); wykryto przeciwciała klasy IgM oraz IgA. Zastosowano 15 miesięczne leczenie przeciw-pasożytnicze; jednorazowo podano sterydy pozagałkowo. U dziecka stwierdza się poważne uszkodzenia pozapalne: ślepotę obuoczną, upośledzenie umysłowe znacznego stopnia, padaczkę, mózgowie porażenie dziecięce. Dziecko nie mówi i nie rozumie mowy. Bliźniak 2, płci męskiej: urodził się z masą ciała 1410g, oceniony został na 7 pkt. w skali Apgar. Noworodek demonstrował cechy objawowego zarażenia wrodzonego (małocze lewostronne; masywne, aktywne wodogłowie z wąskim płaszczem tkanki mózgowej i czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych; hepatosplenomegalię; zaburzenia hematologiczne; cholestazę; wysypkę drobnogrudkową). Badanie serologiczne wykazało wysokie stężenie przeciwciał swoistych klasy IgG (950 IU/ml); nie wykryto przeciwciał klasy IgM ani IgA; wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego techniką PCR był dodatni. Rozpoczęto intensywne leczenie przeciwpiertwotniacze i objawowe, jednak w 5 tygodniu życia dziecko zmarło.

**Badanie IV:** rodzeństwo K.E i K.M. pozostawało pod opieką IP-CZD w latach 1988-1998, od 17 m-ca życia do 11 r.ż. Bliźniak 1, płci męskiej: urodzony w 32 Hbd z masą ciała 1720g, oceniony na 9-10 pkt. Apgar, był diagnozowany z uwagi na rozpoznanie u siostry toksoplazmozy wrodzonej. W 16 m-cu życia obserwowano dwukrotnie napady drgawkowe. W badaniu okulistycznym ujawniono duże ognisko pozapalne na obwodzie siatkówki oka prawego oraz poniżej plamki w oku lewym. W RTG czaszki nie stwierdzono zwapnień śródmózgowych. Odczyny serologiczne w klasie IgG były bardzo wysokie (24614 IU/ml); nie wykryto przeciwciał klasy IgM. Zastosowano 6-miesięczne leczenie przeciwpiertwotniacze. Dalszy rozwój dziecka przebiegał prawidłowo; iloraz inteligencji oceniono jako przeciętny; stwierdzono dysleksję i dysgrafię. Ostrość widzenia była prawidłowa w oku prawym; stwierdzono niedowidzenie oka lewego. Bliźniak 2, płci żeńskiej, urodzony z masą

ciała 1480g, oceniony na 7-9 pkt. w skali Apgar, został skierowany do IP-CZD z powodu zeza zbieżnego oka lewego. Badanie okulistyczne ujawniło duże poza-palne ognisko toksoplazmowe w okolicy plamki oka lewego oraz duże ognisko nad tarczą w oku prawym. RTG czaszki nie ujawniło zwapnień wewnątrzczaszkowych. Badanie serologiczne wykazało bardzo wysokie miano przeciwciał swoistych klasy IgG (8300 IU/ml); nie wykryto przeciwciał klasy IgM. Rozwój psychoruchowy dziecka był prawidłowy; obserwowano nadpobudliwość emocjonalną. Zastosowano 6-miesięczne leczenie przeciwpierwotniacze. W następnych latach obserwowano napady padaczkowe od 7 roku życia oraz niedowidzenie oka lewego. Zapis EEG wykazywał uogólnione zmiany napadowe. Iloraz inteligencji określono jako przeciętny. Mowa była prawidłowa; ujawniono dysleksję i dysortografię.

#### DYSKUSJA

Istotne znaczenie dla przebiegu klinicznego toksoplazmozy wrodzonej u bliźniąt ma fakt, czy bliźnięta są jedno- czy dwuzygotyczne. Zaobserwowano bowiem wyraźną różnicę w obrazie klinicznym choroby pomiędzy bliźniętami jedno- i dwujajowymi. Glasser (1965) opisał 9 par bliźniąt jednojajowych, stwierdzając podobny przebieg zarażenia u obojga bliźniąt z pary. W 7 parach u wszystkich dzieci rozpoznano zapalenie siatkówki-naczyniówki, oboje bliźniąt z 4 par miało wodogłowie, u 4 par opisano zwapnienia śródmózgowe, u 4 par obserwowano drgawki, zaś u 1 opóźnienie rozwoju psychoruchowego. Jedynie w 2 parach stwierdzono znaczne różnice w obrazie klinicznym choroby, ze zgonem jednego z bliźniąt. Podobnie w doniesieniu Peyrona (2003) z 19 par bliźniąt jednojajowych zarażenie obu bliźniąt z pary obserwowano w 18 przypadkach, podczas gdy w 1 parze żadne z dzieci nie zostało zarażone (Peyron 2003). Autor we własnym materiale określił zgodność przebiegu klinicznego zarażenia u bliźniąt jednojajowych na 85%, zaś u dwujajowych na 44% (Peyron 2003).

U bliźniąt dwujajowych rozbieżności w obrazie klinicznym choroby są częste i wyraźne. W pracy Millera (1967) zapalenie siatkówki-naczyniówki opisano u 13 dzieci z 11 par, lecz tylko w 2 przypadkach u obojga bliźniąt z pary. W pracy Couvreura (1976) u większości par jedno z dzieci miało postać subkliniczną zarażenia, podczas gdy u drugiego obserwowano ciężką postać choroby. W 2 parach bliźniąt jedno dziecko z pary pozostało niezarażone. Podobny przebieg choroby u bliźniąt jednojajowych, zaś różny u dwujajowych wskazuje na kluczową rolę łożyska w transmisji zarażenia na płód (Peyron 2003). Zgodność przebiegu klinicznego u bliźniąt jednojajowych, a więc o identycznym wyposażeniu genetycznym w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi (zgodność genu w około 50%), może także przemawiać za przewagą czynników genetycznych nad środowiskowymi; w publikacjach z ostatnich lat podnosi się zagadnienie roli czynników genetycznych w kontrolowaniu zarażenia toksoplazmowego (Mack 1999, Johnson 2002). Podob-

nemu obrazowi klinicznemu toksoplazmozy wrodzonej u bliźniąt jednojajowych towarzyszy nawet podobna ewolucja serologiczna przeciwciał, co również wydaje się mieć związek z uwarunkowaniami genetycznymi.

W materiale własnym obserwowaliśmy 4 pary bliźniąt dwujajowych, w tym 2 pary o różnej płci. W dwu pierwszych parach przebieg zarażenia różnił się pomiędzy bliźniętami. W parze I bliźniak 1 demonstrował cechy objawowego zarażenia wrodzonego, ze zmianami zapalnymi siatkówki-naczyniówki i zwapnieniami śród-mózgowymi. U bliźniaka 2 nie stwierdzono zmian narządowych; z uwagi na późny wiek w chwili rozpoczęcia obserwacji nie ma pewności, czy zarażenie u bliźniaka 2 miało charakter wrodzony, czy być może nabyty. W II parze bliźniąt również odnotowano różnicę w przebiegu klinicznym pomiędzy rodzeństwem. Bliźniak 1 demonstrował zmiany zapalne siatkówki-naczyniówki, podczas gdy u bliźniaka 2 przebieg był subkliniczny. W kolejnych dwóch parach przebieg kliniczny zarażenia miał podobne nasilenie. W parze III u obojga rodzeństwa obserwowano cechy masywnego, czynnego procesu zapalnego, który doprowadził do dramatycznych następstw u bliźniaka 1 i był przyczyną zgonu drugiego z bliźniąt. W parze IV u obojga rodzeństwa rozpoznano zarażenie objawowe z lokalizacją w narządzie wzroku i następstwami neurologicznymi. Z uwagi na małą liczebność grupy i tą samą zygotyczność trudno o porównanie naszego materiału z danymi z piśmiennictwa. W ciągu prawie 30 lat działalności Kliniki Niemowlęcej IP-CZD trafiły do nas zaledwie 4 wyżej opisane pary bliźniąt z wrodzoną toksoplazmozą.

#### LITERATURA

- Couvreur J. 1976. Congenital toxoplasmosis in twins. A series of fourteen pairs of twins: absence of infection in one twin in two pairs. *Journal of Pediatrics* 89: 235-240.
- Dunn D. 1999. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353: 1829-1833.
- Farquhar H. 1950. Congenital toxoplasmosis. Report of two cases in twins. *Lancet* 259: 562-564.
- Feldman H.A. 1958. Toxoplasmosis. *Pediatrics* 22: 559-574.
- Glasser L. 1965. Congenital toxoplasmosis with placental infection in monozygotic twins. *Pediatrics* 35: 276-283.
- Johnson J. 2002. Genetic analysis of influences on survival following *Toxoplasma gondii* infection. *International Journal for Parasitology* 32: 179-185.
- Mack D.G. 1999. HLA-class II genes modify outcome of *Toxoplasma gondii* infection. *International Journal for Parasitology* 29: 1351-1358.
- Miller M. 1967. The clinical spectrum of congenital toxoplasmosis: problems in recognition. *Journal of Pediatrics* 70: 714-723.
- Peyron F. 2003. Congenital toxoplasmosis in twins: a report of fourteen consecutive cases and a comparison with published data. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 22: 695-701.
- Remington J.S. 1994. Toxoplasmosis. In: Remington J.S. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. WB Saunders Co., Philadelphia: 89-195.
- Sibalic D. 1986. Congenital toxoplasmosis in premature twins. *Folia Parasitologica* 33: 1-6.