

©Borgis

\*Krzysztof Berbeka, Marzena Dębska

## Toksooplazmoza w ciąży – dramatyczne konsekwencje dla płodu

## Toxoplasmosis infection during pregnancy – the poor prognosis for the fetus

II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,  
Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Warszawie  
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Romuald Dębski, prof. nadzw. w CMKP

**Słowa kluczowe**

toksooplazmoza wrodzona, infekcja pierwotna, serokonwersja, amniopunkcja diagnostyczna, ciężkie uszkodzenie płodu

**Keywords**

congenital toxoplasmosis, primary infection, seroconversion, diagnostic amniocentesis, severe congenital anomalies

**Konflikt interesów  
Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

**Adres/address:**

\*Krzysztof Berbeka  
II Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP  
Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki,  
SPZOZ w Warszawie  
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa  
tel. +48 (22) 569-02-74  
berbekak@wp.pl

**S t r e s z c z e n i e**

Toksooplazmoza to jedna z najbardziej rozpowszechnionych na świecie chorób pasożytniczych u człowieka. Częstość występowania zarażenia *Toxoplasma gondii* wśród kobiet ciężarnych wynosi nawet 90%, w zależności od regionu świata. W Polsce prawie połowa kobiet w ciąży chorowała w przeszłości na toksooplazmozę, o czym świadczy obecność swoistych przeciwciał we krwi. Rocznie stwierdza się blisko 400 przypadków toksooplazmozy wrodzonej w naszym kraju. *Toxoplasma gondii* to wewnątrzkomórkowy pasożyt, który pełny cykl rozwojowy przechodzi u kotowatych. Do zarażenia się człowieka dochodzi głównie drogą pokarmową, przez spożywanie surowego mięsa zawierającego cysty tkankowe lub przez połknięcie oocyst znajdujących się w środowisku zanieczyszczonym odchodami kota. U osoby dorosłej przebieg choroby najczęściej jest bezobjawowy. W trakcie pierwotnej infekcji toksooplazmozą u kobiety ciężarnej może dojść do przezłożyskowej transmisji pierwotniaka i zarażenia toksooplazmą płodu, co może skutkować wewnątrzmacicznym zgonem płodu lub poważnymi powikłaniami u noworodka i dziecka. Ryzyko transmisji pierwotniaka do płodu jest różne w zależności od wieku ciąży. Najrzadziej występujące zarażenie w wczesnym okresie ciąży prowadzi do najcięższych powikłań, takich jak: zapalenie siatkówki i naczyńówki oka, zwapnienia śródmózgowe, wodogłowie, niedosłuch czy drgawki. Przedstawiamy przypadek infekcji toksooplazmozą u ciężarnej w 23. tygodniu ciąży skierowanej do II Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP Szpitala Bielańskiego z zaawansowanym wodogłowiem u płodu. Niestety mimo wdrożenia intensywnego leczenia przeciwpasożytniczego nie uzyskano poprawy. Ciążę zakończono w 36. tygodniu cięciem cesarskim. U noworodka stwierdzono ciężkie uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie dziecko z potwierdzoną toksooplazmozą przebywa w hospicjum.

**S u m m a r y**

Toxoplasmosis is one of the world's most widespread parasitic diseases infecting humans. The prevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women is as high as 90%, depending on various places throughout the world. In Poland, nearly half of pregnant women had suffered in the past from toxoplasmosis, as proved by the presence of specific antibodies in the blood. It is stated that close to 400 cases of congenital toxoplasmosis per year occurs in our country. *Toxoplasma gondii* is an intracellular parasite that passes the full life cycle of felines.

The most common way of human's infection is through ingestion, by eating raw meat containing tissue cysts, or by accidental swallowing oocysts found in environment contaminated by cat feces. Adults usually do not have any symptoms of the disease. While pregnancy, the infection of toxoplasmosis may lead to transplacental transmission and protozoan toxoplasma infection of the fetus and it in turn can result in intrauterine fetal death or serious complication in the new born and the child.

The risk of protozoan transmission to the fetus is different and depending on the age of pregnancy. The least frequently occurring infection in early pregnancy leads to the most severe complications, such as: chorioretinitis, intracerebral calcifications, hydrocephalus, hearing loss and seizure.

In our article we are presenting the toxoplasmosis infection in case of 23 weeks old pregnancy. The woman has been admitted to the our department with advanced hydrocephalus in the fetus. Unfortunately, despite the implementation of intensive antiparasitic therapy, no improvement has been achieved. The neonate was delivered by cesarean section at 36 weeks. Severe damage to the central nervous system has been found in the new-born. Currently, a child with confirmed congenital toxoplasmosis is staying in the hospice.

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych na świecie chorób pasożytniczych u człowieka. Częstość występowania zarażenia *Toxoplasma gondii* wśród kobiet ciężarnych wynosi od kilku do 90%, w zależności od regionu świata (1). Szacuje się, że w Polsce prawie połowa kobiet w ciąży chorowała w przeszłości na toksoplazmozę, o czym świadczą obecność swoistych przeciwciał we krwi. W Polsce rocznie stwierdza się blisko 400 przypadków toksoplazmozy wrodzonej (2).

*Toxoplasma gondii* jest wewnątrzkomórkowym pasożytem, który pełen cykl rozwojowy przechodzi wyłącznie u kotowatych. Cykl kończy się wydalaniem z kałem do środowiska zewnętrznego oocyst, które w optymalnych warunkach sporulują i po kilku dniach stają się zdolne do inwazji. Oocysty są odporne na niesprzyjające warunki i zachowują zdolność inwazyjną w glebie do roku, a w wodzie nawet kilka lat (3). U człowieka toksoplazma lokalizuje się w różnych narządach wewnętrznych w postaci cyst. Nigdy nie dochodzi do rozwoju płciowego pasożyta w jelicie i siewstwa oocyst.

Istnieją trzy drogi zarażenia *Toxoplasma gondii*: pokarmowa, przełożyskowa oraz rzadko występujące zarażenie wskutek transfuzji krwi zanieczyszczonej tachyzoitami czy przeszczepu zarażonych narządów.

Podstawową drogą zarażenia *Toxoplasma gondii* jest droga pokarmowa. Zarażenie następuje przez spożywanie surowego, niedogotowanego mięsa (głównie wołowego, wieprzowego czy baraniego), w którym obecne są cysty, lub przez zjedzenie oocyst znajdujących się na owocach i warzywach, zanieczyszczonych odchodami kota, a także poprzez kontakt z glebą czy picie skażonej wody (4).

Większość zakażeń u osób dorosłych przebiega w sposób bezobjawowy, rzadko zdarza się klinicznie jawna toksoplazmoza, objawiająca się bólami głowy, gorączką, zmęczeniem czy bezbolesnym powiększeniem węzłów chłonnych (5).

Odrębnym zagadnieniem jest pierwotna infekcja toksoplazmozą u kobiety ciężarnej. Może wówczas dojść do przełożyskowej transmisji pierwotniaka i zarażenia toksoplazmą płodu. Nasilenie objawów wrodzonej toksoplazmozy zależy w dużym stopniu od wieku ciążowego, w którym doszło do infekcji pierwotnej u matki.

Ryzyko transmisji wertykalnej wzrasta wraz z wiekiem ciążowym i wynosi 15% w 13. Hbd, 44% w 26. Hbd, 71% w 36. Hbd, osiągając 90% w ostatnich tygodniach ciąży. Dla kontrastu jednak, nasilenie objawów choroby u płodu koreluje odwrotnie z czasem trwania ciąży, a więc ciężkie objawy choroby związane są z infekcją, do której dochodzi we wczesnej ciąży, a przebieg subkliniczny typowy jest dla noworodków, których matki zarażyły się pod koniec ciąży (5). Z tego powodu w diagnostyce toksoplazmozy bardzo istotne jest ustalenie przybliżonej daty serokonwersji u matki.

Pierwszymi przeciwciałami syntetyzowanymi podczas inwazji pasożyta są swoiste IgM. Ich synteza roz-

poczyna się w pierwszym tygodniu zarażenia i wzrasta przez następne 4 tygodnie. Po tym okresie poziom ich spada, by utrzymać się na niskim poziomie przez różny okres czasu – nawet przez kilka lat. Stwierdzenie obecności przeciwciał IgM nie jest więc wystarczające do rozpoznania infekcji pierwotnej.

Specyficzne przeciwciała IgG pojawiają się po około 2 tygodniach od zarażenia. Stężenie tych przeciwciał w surowicy szybko wzrasta, osiągając maksimum w ciągu dwóch miesięcy. Wysokie miano przeciwciał IgG utrzymuje się minimum przez około 8 miesięcy, a następnie spada. Utrzymywanie się IgG na stałym poziomie jest dowodem przebytego w przeszłości zarażenia (6).

Przeciwciała IgA natomiast rosną od pierwszego miesiąca od zakażenia, by osiągnąć maksimum po około 2-3 miesiącach. Po roku od zakażenia u większości ludzi przeciwciała IgA są niewykrywalne (6).

Wrodzona toksoplazmoza jest chorobą o bardzo podstępny przebiegu. Większość, bo około 85% zarażonych noworodków nie ma żadnych objawów bezpośrednio po porodzie. Wrodzona toksoplazmoza jednak może ujawnić się w pierwszych miesiącach życia lub dopiero w późniejszym dzieciństwie czy nawet w wieku dojrzałym, dając objawy w postaci zaburzeń widzenia, niedosłuchu, opóźnień w rozwoju psychoruchowym czy napadów drgawkowych (5). Ponad 2/3 klinicznych manifestacji toksoplazmozy wrodzonej dotyczy układu nerwowego i oczu.

Klasyczna triada objawów (tzw. triada Sabina-Pinkertona), czyli wodogłowie, zapalenie siatkówki i zwapnienia wewnątrzczaszkowe, należą obecnie do rzadkości. Kliniczne objawy wrodzonej toksoplazmozy u płodu często są niespecyficzne i mogą naśladować objawy innych wrodzonych infekcji, jak CMV (*Cytomegalovirus*), HSV (*Herpes simplex virus*), różyczka (*Rubella*) czy kiła (*Treponema pallidum*) (7). W badaniu ultrasonograficznym u płodu z toksoplazmozą można stwierdzić obecność niecieniujących zwapnień wewnątrzczaszkowych czy wewnątrzwątrobowych, hipotrofii, wodogłowia, hiperechogennych jelit, małogłowia, małowocza, powiększenia wątroby oraz śledziony. Toksoplazmoza może być przyczyną małopłytkowości u płodu, a także powodować poronienia czy obumarcia płodów z powodu wielonarządowych uszkodzeń.

## OPIS PRZYPADKU

Do Kliniki zgłosiła się 37-letnia pacjentka w ciąży II, poród II, w 23. tygodniu ciąży, skierowana z powodu stwierdzenia w badaniu USG w 20. tygodniu ciąży wodogłowia u płodu. W 11. tygodniu ciąży u pacjentki stwierdzono serokonwersję w zakresie toksoplazmozy (stwierdzono obecność przeciwciał Toxo IgM, IgG nie stwierdzono, przed ciążą zarówno przeciwciała w klasie IgM, jak i IgG były ujemne). Od 15. tygodnia ciąży pacjentka otrzymywała profilaktycznie Rovamycynę w dawce 9 mln j. na dobę.

W badaniu USG w dniu konsultacji średni wiek płodu obliczony z biometrii wynosił 22 + 5 Hbd. U płodu stwierdzono zaawansowane wodogłowie (szerokość komór bocznych 25 i 21 mm), nieprawidłową echogeniczność tkanki mózgowej, kardiomegalię i wysięk w osierdziu, hepatomegalię, hiperechogenne jelita oraz pogrubienie łożyska. Przepływy naczyniowe były prawidłowe.

Serokonwersja u matki oraz obecność typowych objawów u płodu wskazywały na wysokie prawdopodobieństwo zarażenia płodu toksoplazmozą.

W celu potwierdzenia infekcji u płodu, wykonano amniopunkcję, pobrano płyn owodniowy, który przesłano na badanie *Toxoplasma* – RT-PCR test (ang. *Real-Time polymerase chain reaction*).

W tym czasie rozpoczęto leczenie lekami przeciwprzywrotniakowymi – Pirymetaminą i Sulfadiazyną. Pirymetamina była stosowana w dawce 2 x 50 mg *p.o.*, a Sulfadiazyna w dawce 2 x 2,0 g *p.o.* Pacjentka otrzymywała dodatkowo kwas foliowy w dawce 10 mg, osłonowo podawano Omeprazol.

Leczenie kontynuowano przez 4 tygodnie, mimo iż w trakcie otrzymano ujemny wynik badania płynu owodniowego *Toxoplasma* – RT-PCR. Z dostępnego piśmiennictwa wiadomo, że ujemny wynik amniopunkcji nie wyklucza czynnego zakażenia toksoplazmozą, ponieważ badanie to wykazuje czułość na poziomie 62,5% (8).

Niestety, mimo wdrożenia intensywnego leczenia przeciwprzywrotniczego nie uzyskano zadowalającej poprawy, w kolejnych badaniach ultrasonograficznych stwierdzano pogarszanie się stanu płodu. W 26. tygodniu ciąży stwierdzono szerokość komór bocznych mózgu 29 i 26 mm, struktury mózgowe stały się praktycznie niewidoczne, pojawiły się objawy niewydolności serca, nasiliła się kardiomegalia i wysięk w osierdziu, pojawiło się wodobrzusze. U pacjentki występowały objawy nietolerancji leczenia, a w badaniach laboratoryjnych odnotowano wzrost aktywności ALT (aminotransferazy alaninowej) – 77 U/l oraz AST (aminotransferazy asparaginianowej) – 53 U/l.

Dalsze leczenie lekami o dużej toksyczności dla ciężarnej w sytuacji progresji zmian u płodu było nieuzasadnione. Po wyjaśnieniu sytuacji rodzicom, za ich zgodą, odstąpiono od dalszej terapii.

W dalszym przebiegu ciąży pacjentka była pod opieką lekarza prowadzącego. Została pouczona o konieczności zwrócenia szczególnej uwagi na objawy mogące wskazywać na rozwój zespołu lustrzanego. W razie podejrzenia rozwoju zespołu lustrzanego (pogorszenie stanu ogólnego ciężarnej, pojawienie się uogólnionych obrzęków, przesieków do jam ciała) ciążę należało wcześniej zakończyć. Pacjentka została rozwiązana cięciem cesarskim w 36. tygodniu ciąży z uwagi na wodogłowie oraz przedwczesne odpływanie płynu owodniowego. Noworodek urodzony o masie 3900 g, otrzymał 6 pkt w skali Apgar. Stwierdzono objawy ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie dziecko z potwierdzoną tokso-

plazmozą przebywa w hospicjum w stanie wegetatywnym.

Powyższy przypadek jest przykładem ciężkiego przebiegu wrodzonej infekcji *Toxoplasma gondii* u płodu. Infekcja płodu miała miejsce najprawdopodobniej w pierwszym trymestrze ciąży. Spiramycynę, lek zmniejszający odsetek transmisji pasożyta do płodu, włączono dopiero po 4 tygodniach od stwierdzenia serokonwersji. Godnym uwagi jest fakt, że spiramycyna nie jest lekiem teratogennym i może być bezpiecznie stosowana w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast w niewielkim stopniu przechodzi przez łożysko, więc nie stanowi skutecznego leczenia płodu w przypadku, gdy został on już zarażony.

W piśmiennictwie podaje się, iż ryzyko zarażenia toksoplazmozą dzięki zastosowaniu spiramycyny zmniejsza się z 25 do 8% w pierwszym trymestrze ciąży, z 54 do 19% w drugim trymestrze i z 65 do 44% w trzecim trymestrze, jednak lek ten nie wpływa na przebieg choroby u już zarażonego płodu.

Po kolejnych ośmiu tygodniach rozpoczęto u pacjentki typowe leczenie przeciwprzywrotnicze Pirymetaminą i Sulfadiazyną, jednak wobec dalszej progresji choroby i stwierdzenia ciężkich i nieodwracalnych uszkodzeń u płodu, odstąpiono od dalszego leczenia, które zostało zakwalifikowane jako uporczywa terapia.

Należy pamiętać, że o świeżym zarażeniu w ciąży świadczą nie tylko specyficzne przeciwciała IgM obecne w surowicy matczynej, ale także znaczący (czterokrotny) wzrost miana przeciwciał IgG w surowicy matki (pobranej dwukrotnie w odstępie 3 tygodni), a także obecność przeciwciał w klasie IgA.

Po potwierdzeniu w I trymestrze ciąży pierwotnej infekcji u matki, należy jak najszybciej włączyć spiramycynę, a następnie prowadzić obserwację płodu w badaniach ultrasonograficznych (co 2 tygodnie) w celu wykrycia ewentualnych zmian świadczących o zarażeniu płodu.

Kolejnym krokiem jest ocena materiału genetycznego *Toxoplasma gondii* z użyciem PCR w płynie owodniowym. Amniopunkcję diagnostyczną należy przeprowadzić między 15. a 18. tygodniem ciąży. U pacjentek z potwierdzoną infekcją pierwotną w czasie ciąży, u których stwierdzono zarażenie u płodu, należy stosować połączenie dwóch leków: Pirymetaminę z Sulfadiazyną.

W zapobieganiu zarażenia toksoplazmozą płodu najważniejszą rolę odgrywa wczesna diagnostyka i szybkie włączenie leczenia.

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca wykonanie pierwszego badania w kierunku toksoplazmozy do 10. tygodnia ciąży, a u kobiet z ujemnym wynikiem w I trymestrze (o czym niestety często zapominamy) powtórzenie badania pomiędzy 21. a 26. tygodniem ciąży. Należałoby zadać sobie pytanie, czy wykonanie badań dwukrotnie w czasie ciąży u pacjentek seronegatywnych jest wystarczające. Może dla bezpieczeństwa pacjentek (a przy tym naszego) powinniśmy wykonywać badania częściej?

## PIŚMIENNICTWO

1. Niemiec KT, Raczyński P, Markiewicz K et al.: The prevalence of *Toxoplasma gondii* infection among 2016 pregnant women and their children in the Institute of Mother and Child in Warsaw. *Wiad Parazytol* 2002; 48: 293-299.
2. Paul M, Petersen E, Szczapa JJ: Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznan region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *Clin Microbiol* 2001; 39: 1912-1916.
3. Lass A: Występowanie oocyst *Toxoplasma gondii* w środowisku. Rozprawa doktorska. Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej GUMed, Gdańsk 2010.
4. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W et al.: Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case – control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ* 2000; 321: 142-147.
5. Bollani L, Strocchio L, Stronati M: Congenital toxoplasmosis. *Early Human Development* 2013; 89: S70-S71.
6. Petersen E: Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2007; 12: 214-223.
7. Montoya JG, Liesenfeld J: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363(9425): 1965-1976.
8. Vidigal PV, Santos DV, Castro FC et al.: Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002 Jan-Feb; 35(1): 1-6.

otrzymano/received: 03.06.2016  
zaakceptowano/accepted: 24.06.2016