

TOKSOPLAZMOZA U DJECE

IVO IVIĆ, NIKOLA BRADARIĆ*

*Toksoplazmoza je kronična infekcija uzrokovana parazitom *Toxoplasma gondii*. Djeca se obično inficiraju kongenitalno, ali veća djeca također mogu steći akutnu infekciju. U imunokompetentne djece je uobičajena asimptomatska infekcija ili blaga bolest, dok kongenitalna infekcija i infekcija imunokompromitiranog djeteta mogu uzrokovati ozbiljnu bolest kao što su encefalitis i korioretinitis. Dijagnoza različitih stadija i kliničkih manifestacija ove kronične infekcije snažno je unaprijeđena novim serološkim metodama, i posebno molekulskim tehnikama poput lančane reakcije polimeraze (PCR). Usprkos činjenice da su otkrivena brojna nova antimikrobna sredstva za liječenje toksoplazmoze, iskustva s novim terapijskim režimima u djece su nedostatna. Pirimetamin i sulfadiazin ostaju u djece lijekovi prvog izbora. Rastući broj različitih imunokompromitiranih stanja i bolesti u djece, poput HIV infekcije, čine liječenje i prevenciju toksoplazmoze još složenijim.*

Deskriptori: TOKSOPLAZMOZA, DJECA, DIJAGNOZA, LIJEČENJE

Toksoplazmoza je parazitarne infekcija koja pogađa veliki broj ljudi širom svijeta i najčešće prolazi kao inaparentna bolest. Samo u malom postotku imunokompetentnih osoba infekcija je klinički manifestna. Infekcija fetusa, te infekcija i reaktivacija latentne infekcije u osoba sa deficitom T stanicama posredovanog imuniteta može uzrokovati ozbiljnu bolest. Prevencija, te liječenje akutne i reaktivirane infekcije u ovim skupinama bolesnika i dalje predstavljaju veliki medicinski izazov. Iako je u razvijanju dijagnostičkih testova do sada učinjen veliki napredak, proteklih 50 godina malo toga se promijenilo u liječenju ove bolesti (1).

Etiologija

Toxoplasma gondii je prazivotinja koja se u prirodi se pojavljuje u tri oblika: oocista, tkivna cista i tahizoiti. Oocista je rezultat spolnog ciklusa razmnožavanja koji se odvija jedino u tankom crijevu

mačke i drugih felina. Promjera je oko 10×12µm. Sporulirane oociste su jako infektivne mogu u vlažnom tlu preživjeti i ostati infektivne i do 18 mjeseci. Opetovanom ingestijom oocista u mačkama se višestruko povećava broj oocista što doprinosi u prirodu (1). Tahizoiti ili trofozoiti znak su aktivne ili reaktivirane infekcije. Polumjesečastog su oblika dimenzija oko 3×5µm. Oslobođaju se u crijevu iz oociste ili iz ingestirane tkivne ciste. Mogu invadirati i razmnožavati se u bilo kojoj stanici sisavaca sa jezgrom uključujući i fagocite. Unutar potonjih se šire krvlju i limfom u udaljena tkiva. Brzim množenjem u napadnutoj stanici uzrokuju njeno pucanje i potom invadiraju stanice susjednih tkiva (1). Tkivne ciste rezultat su usporavanja razmnožavanja tahizoita unutar stanice. Ispunjene su bradizoitima-sporo razmnožavajućim oblicima. Mogu doseći promjer do 200µm i sadržavati više tisuća bradizoita. Ingestijom cističnog tkiva u crijevu se oslobađa njen sadržaj, nastaju tahizoiti koji ulaskom u stanice obnavljaju nespolni ciklus razmnožavanja. Nespolni ciklus može se odvijati u felinama i nefelinama, kao i u pticama (1).

Epidemiologija

Čovjek se može zaraziti ingestijom oocista iz mačjeg izmeta, ali i ingestijom tkivnih cista u nekuhanom mesu ptica i sisavaca. Ipak, u područjima svijeta u kojima nema mačaka nema niti infekcije ljudi *Toxoplasma gondii*. Namirnice zamrznute na -200°C tijekom 24 sata, kao i one zagrijane na +67°C ne mogu biti izvor infekcije. Drži se da je nekuhanom meso važan razlog veće učestalosti infekcije u Francuskoj. Postoje izvješća o pojedinačnim nalazima parazita u jajima i nepasteriziranom mlijeku. Moguća je i infekcija voćem i povrćem kontaminiranim oocistama iz mačjeg izmeta, no to zasigurno nije najvažniji put prijenosa (1).

Stopa inficiranosti odraslog stanovništva varira od 3-70% u SAD do 75% u Francuskoj. Tamo gdje je stopa infekcije najveća izgleda da mnogo češće nastaju u djetinjstvu nego u odrasloj dobi. Seroprevalencija među ženama generativne dobi u većini zemalja Zapadne Europe je preko 50% (1-3). Toksoplazmoza mozga u djece s HIV infekcijom može biti posljedica stečene akutne ili kongenitalne infekcije. Slično je s toksoplazmozom djece koja imaju deficit stanično posre-

*Odjel za zarazne bolesti
Klinička bolnica Split

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Ivo Ivić
Klinička bolnica Split
21000 Split, Šoltanska 1
E-mail: iivic@krizine.kbsplit.hr

dovane imunosti zbog hematoloških malignoma ili imunosupresivne terapije. Transplantacija srca od donora koji ima latentnu infekciju opisana je kao način prijenosa toksoplazmoze u odraslih i djece (1,3).

Patogeneza

U akutnoj fazi infekcije nakon ingestije oocista ili nekuhanog mesa sa cistama, u crijevu se iz njih oslobađaju invazivne forme - sprozoiti, odnosno tahizoiti. Oni se razmnožavaju u crijevnim epitelnim stanicama odakle se unutar leukocita šire limfom i krvotokom u druga tkiva. S pojavom humoralnog i stanično posredovanog imuniteta preživljavaju samo tahizoiti zaštićeni pseudocistama. U konačnici tog procesa formiraju se prave ciste ispunjene bradizoitima. Najčešće su locirane u mozgu, oku, skeletnim i srčanom mišiću kao znak latentne infekcije (1). Prilikom reaktivacije latentne infekcije zbog popuštanja stanično posredovane imunosti obnavlja se proces množenja tahizoita u cistama, pucanje cista i širenje uzročnika na susjedne stanice s posljedičnom nekrozom tkiva (1).

Patologija

Saznanja o patološkim promjenama u imunokompetentnih osoba ograničena su na pregled biopsijskog materijala limfnih čvorova. Promjene u drugim organima opisane su na uzrocima dobivenim od novorođenčadi s kongenitalnom infekcijom i od imunodeficientnih osoba s reaktiviranom toksoplazmozom (1). Za afekciju limfnih čvorova imunokompetentne osobe tipičan je nalaz: reaktivna folikularna hiperplazija, nepravilne nakupine histiocita koji prodiru u rubove germinativnih centara, žarišno prošireni sinusi s monocitnim stanicama (1). Oštećenje SŽS-a u kongenitalnoj infekciji obilježeno je brojnim žarišnim perivaskularnim i periventrikularnim vaskulitisom i nekrozama, te čvoričima glije. Cerebrospinalna tekućina sadrži povećane koncentracije bjelancevine i antigene T. gondii. Opstrukcija akvedukta Sylvii ili Monroovog otvora može uzrokovati hidrocefalus. Nekroze kasnije mogu kalcificirati (1).

U imunodeficientnih bolesnika, kao što je slučaj s uznapredovalom HIV infekcijom, u mozgu se stvaraju brojni apscesi. Najčešća je zahvaćenost hemisfera s predilekcijom za bazalne ganglije. Moguća je i difuzna forma encefalitisa bez formiranja apscesa koja brzo napreduje i vodi u smrt. Potonji oblik encefalitisa je teško razlikovati od limfoma mozga, progresivne multifokalne leukoencefalopatije, kao i infekcije SŽS-a CMV-om, kriptokokom, aspergilusom ili bacilom tuberkuloze (1, 4). Korioretinitis imunokompetentnih osoba obilježen je nekrozom retine i posljedičnom granulomatoznom upalom korioideje. Može postojati eksudacija, ponekad i prodor kapilarne mase u staklasto tijelo. Vrlo rijetko je moguće dokazati tahizoite i ciste u staklastom tijelu. Nasuprot tome korioretinitis u bolesnika sa AIDS-om je obilježen segmentalnim panoftalmisom i područjima nekroze (1).

Plućna toksoplazmoza u imunodeficientnih osoba se može pojaviti u obliku intersticijskog ili nekrotizirajućeg pneumonitisa, konsolidacije pluća, peluralnog izljeva ili svega zajedno. U uzorcima eksudata i tkiva moguće je dokazati tahizoite i DNK toksoplazme. Iako su toksoplazmozni miokarditis i miozitis česti u bolesnika s AIDS-om, obično su subklinički. I u imunokompetentnih osoba s akutnom toksoplazmozom biopsijom su dokazani miokarditis i polimiozitis (1, 4).

Klinička slika

Moguće kliničke manifestacije toksoplazmoze bitno su određene imunološkim statusom bolesnika.

Stečena infekcija imunokompetentne djece

Limfadenitis i sindrom infekcione mononukleoze Samo 10-20% akutnih infekcija su simptomatske, a najčešće se radi o uvećanju limfnih čvorova vrata bez značajnijih općih infektivnih simptoma. Sasvim rijetko infekcija može odgovarati infekcionoj mononukleozu koju je teško razlikovati od infekcije EBV-om ili CMV-om. U pravilu simptomi se spontano povlače unutar nekoliko

mjeseci, no u rijetkim slučajevima mogu perzistirati do 12 mjeseci. Diferencijalno dijagnostičku dilemu s toksoplazmoznim limfadenitisom prvenstveno mogu činiti Hodgkinova bolest i maligni limfomi, ali i infekcijske bolesti poput infekcione mononukleoze, CMV mononukleoze, bolesti mačjeg ogreba, sarkoidoze, tuberkuloze i tularemije (1).

Toksoplazmozni korioretinitis. Izgleda da je korioretinitis u akutnoj toksoplazmozi mnogo češći nego što se prije mislilo. Stoga u prepoznatoj akutnoj toksoplazmozi pregled očne pozadine treba biti rutinski dio obrade bolesnika. Promjene se obično vide samo na jednom oku, za razliku od imunodeficientnih osoba i osoba s kongenitalnom infekcijom u kojih su obično obostrane. Akutni korioretinitis može se manifestirati nejasnim vidom, skotomima, fotofobijom i epiforom, a ako je zahvaćena makula moguć je gubitak centralnog vida. Sa smirivanjem upale vid se oporavlja ali u slučaju afekcije makule često izostane oporavak vidne oštine. Tipična slika toksoplazmoznog retinitisa su intenzivno bijele žarišne lezije sa upalnom reakcijom staklastog tijela. Promjene mogu sličiti uveitisu u tuberkulozi, sifilisu i lepri (1). U djece sa kongenitalnom toksoplazmozom može doći do reaktivacije latentne infekcije retine. To se može dogoditi i nakon desete godine života. Prognoza u pogledu izlječenja je lošija nego kad se radi o akutnoj infekciji (1, 5, 6). Miokarditis se može javiti kao izolirana manifestacija akutne infekcije ili biti dio sistemne bolesti. Može se očitovati aritmijom, perikarditisom i srčanim zatajenjem (1).

Kongenitalna toksoplazmoza

Kongenitalna toksoplazmoza je posljedica akutne infekcije trudnice i ona za majku najčešće protječe asimptomatski. Izuzetno rijetko se događa kongenitalna infekcija zbog reaktivacije latentne infekcije majke, i to jedino ako je trudnica imunokompromitirana. Niža gestacijska dob znači manji rizik za prijenos infekcije na fetus, ali uz veću vjerojatnost za težu kliničku sliku bolesti. Tako rizik za infekciju fetusa u prvom trimestru iznosi 25% i najčešće rezultira pobačajem, pre-

ranim porodom ili teškom bolesti novorođenčeta. U drugom trimestru rizik infekcije je 54% pri čemu 72% djece nema znakova bolesti. U trećem trimestru je rizik od infekcije 65%, a u gotovo 90% slučajeva nema znakova bolesti djeteta (1, 3).

Ako novorođenče ima simptome u pravilu preteže jedna od dvije osnovne kliničke prezentacije: opća bolest ili neurološka bolest. Mogući simptomi su makulopapulozni osip, generalizirana limfadenopatija, hepatosplenomegalija, žutica, anemija, trombocitopenija i neutropenija, pneumonitis, korioretinitis, proljev, hipotermija. U pretežitoj bolesti SŽS-a mogu se vidjeti strabizam, sljepoća, epilepsija, psihomotorna ili mentalna retardacija encefalitis, mikrocefalija, hidrocefalus, kalcifikacije mozga. Ako su simptomi infekcije evidentni već u novorođenčeta, posljedice su u pravilu teške. Oko 1% ih umire neposredno po porodu, tešku bolest ima oko 10%, blagu oko 33% novorođenčadi (1, 3).

Preko 50% djece s kongenitalnom infekcijom u trenutku poroda nema uočljivih simptoma. No i tada u značajnom broju djece kliničke manifestacije bolesti pojavit će se tijekom narednih mjeseci ili godina. Nedonoščad sa asimptomatskom infekcijom obično tijekom prva tri mjeseca života razvijaju bolest SŽS i korioretinitis. Donesena djeca nerijetko tijekom prva dva mjeseca života manifestiraju blagu bolest obilježenu hepatosplenomegalijom i limfadenopatijom. Preko 80% djece s asimptomatskom kongenitalnom toksoplazmozom u narednim godinama života manifestira korioretinitis s mogućim gubitkom vida. Prosječna dob pojavljivanja korioretinitisa je bila s 3,5 godine života. Pored toga neka djeca mogu razviti druge neurološke komplikacije: zaostajanje u psihomotornom razvoju, mikrocefaliju, konvulzivne poremećaje, blage cerebelarne simptome i senzorneuralno oštećenje sluha. Pokazalo se da liječenje asimptomatske kongenitalne toksoplazmoze novorođenčeta značajno smanjuje kasnije neželjene posljedice (1, 5, 6). Teško je na temelju kliničkih simptoma kongenitalnu toksoplazmozu razlučiti od ostalih infekcija TORCH sindroma. No značajno povišenje bjelančevina u cerebrospinalnom likvoru ista-

knuto je obilježje kongenitalne toksoplazmoze (1).

Toksoplazmoza imunodeficientne djece

Toksoplazmoza imunodeficientne male djece najčešće je posljedica reaktivacije kongenitalne infekcije, dok u veće djece može biti i posljedica akutne ili reaktivacije latentne postnatalno stečene toksoplazmoze (1, 4). Iako je HIV infekcija relativno rijetka u djece, za razliku od odraslih u djece je tijekom HIV bolesti agresivniji s bržim razvojem imunodeficientije. Od drugih bolesti koje u dječjoj dobi mogu uzrokovati značajno oštećenje stanicama posredovanog imuniteta treba spomenuti maligne limfome. Podloga za nastanak toksoplazmoze u djece također može biti imunosupresivna terapija nakon presađivanja koštane srži i solidnih organa, kao i oštećenje imuniteta koje nastaje zbog primjene antitumorskih lijekova (1, 4).

Za razliku od odraslih s uznapredovalom HIV infekcijom, u djece je toksoplazmoza SŽS je bila vrlo rijetka čak i u vrijeme prije uvođenja visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART). Toksoplazmozni encefalitis u djece može se tipično manifestirati žarišnim simptomima, ali mnogo češće nego u odraslih bolesnika i difuznim encefalitisom. Klinički se prezentira hemiparezom, konvulzijama, smetnjama vida, smetenošću ili letargijom. Vrućica i zakočenost vrata rijetko su prisutni. Promjene u likvoru su varijabilne i nekarakteristične. Pleocitoze ne mora biti ili je blaga, glukoza je obično normalnih vrijednosti, dok su bjelančevine najčešće povišene, mada mogu biti i normalne. Pregled cerebrospinalnog likvora može dati potpuno uredne vrijednosti. Tipični nalaz CT mozga pokazuje multiple ekspanzivne intraparenhime lezije hemisfera, talamusa, moždanog debla ili malog mozga. Nakon davanja kontrasta u 90% bolesnika se prikaže prstenasto ili nodularno pojačanje lezije. Prisutan je blagi ili umjereni edem i eventualni pomak okolnih struktura. Slične promjene mogu uzrokovati tuberkuloza i druge bakterije, gljive i limfomi. U djece s HIV infekcijom rijetka je izolirana infekcija oka, već je u pravilu pridružena infekciji SŽS (1, 4).

Djeca liječena imunosupresivnim lijekovima mogu oboljeti od bilo kojeg oblika toksoplazmoze s tim da je povećan rizik za teže oblike bolesti koji mogu biti fatalni. Slično AIDS-u, većina drugih imunodeficientija prezentiraju se toksoplazmozom SŽS-a. Ostale češće manifestacije toksoplazmoze imunokompromitiranih osoba su korioretinitis, miokarditis i pneumonitis (1, 4).

Dijagnoza

Upotrebljivost određenog dijagnostičkog testa jako ovisi o tome kojoj od četiri kliničke kategorije bolesnik pripada:

- akutna stečena toksoplazmoza imunokompetentne osobe;
- okularna toksoplazmoza;
- toksoplazmoza imunokompromitiranog bolesnika;
- kongenitalna toksoplazmoza.

Serološka testiranja nisu od koristi za procjenu odgovora na terapiju.

Dijagnostičke metode

Serološki testovi

IgG protutijela. Za određivanje se najčešće koriste Sabin-Feldamov dye test (DT), ELISA, IFA i modificirani test aglutinacije. U ovim testovima se IgG protutijela javljaju unutar 1-2 tjedna od infekcije, postižu najveći nivo unutar 1-2 mjeseca, opadaju različitim brzinom i perzistiraju obično doživotno (1, 7). Pokazalo se da IgG protutijela u ranoj fazi infekcije imaju nizak afinitet za antigene i lako ih se iz kompleksa antigen-antitijelo razdvaja pomoću ureje ili drugih sredstava za denaturiranje bjelančevina. Tijekom narednih tjedana i mjeseci, a paralelno sa sve boljom selekcijom klonova B limfocita, afinitet stvorenih IgG protutijela postaje znatno veći. Na toj osnovi su razvijeni brojni testovi avidnosti IgG protutijela kojima se utvrđuje njihov afinitet za antigen T. gondii i pokušava razlikovati nedavno stečenu od prošle infekcije (7, 8).

IgM protutijela. Za određivanje se najčešće koriste Double-sandwich IgM-ELISA (DS-IgM-ELISA), IFA i imunosorbent aglutinacijski test (IgM-ISAGA). U prisustvu reumatoidnog faktora konvencionalni ELISA i IFA testovi mogu dati lažno pozitivan rezultat, ali ne i DS-IM-ELISA (7). IM protutijela javljaju se ranije i titar opada brže nego IgG protutijelima. U bolesnika sa svježom primarnom infekcijom IgM protutijela u većini slučajeva postaju negativna unutar nekoliko mjeseci. Međutim, u nekih bolesnika IgM protutijela mogu ostati pozitivna i godinama tijekom kronične faze infekcije. U takvoj situaciji perzistiranje IgM protutijela nije klinički relevantno (7, 9)

IgA protutijela. IgA protutijela mogu se dokazati u serumima akutno inficiranih imunokompetentnih osoba i u kongenitalno inficirane djece pomoću ELISA ili ISGA testova. Dinamika pojavljivanja i nestajanja ovih protutijela vrlo je slična IgM protutijelima. Osjetljivost IgA testova je znatno veća nego onih za IgM što ima daje prednost u dijagnostici kongenitalne infekcije, osobito kada su IgM protutijela negativna (7, 10).

IgE protutijela. IgE protutijela se mogu odrediti ELISA testom. Pozitivna su kongenitalnoj infekciji i kratko u najranijoj fazi svježe infekcije imunokompetentnih osoba. Jedina praktična korist njihovog određivanja je upravo utvrđivanje rane faze akutne infekcije (7, 11)

PCR. PCR amplifikacija za detekciju DNK T. gondii u tjelesnim tekućinama i tkivima uvelike je unaprijedila dijagnostiku ove infekcije. Omogućila je rano dijagnosticiranje intrauterine toksoplazmoze bez upotrebe invazivnih postupaka, te dokazivanje DNK T. gondii u cerebrospinalnom likvoru, moždanom tkivu, očnoj vodici i staklastom tijelu, bronhoalveolarnom ispirku i krvi bolesnika s AIDS-om (7, 12-14).

Histološka dijagnoza. Dokaz tahi-zoita u tkivima i tjelesnim tekućinama dokaz je akutne infekcije. Tehnika imunoperoksidaze, koja koristi protutijela na T. gondii, s specifična je i osjetljiva metoda dokazivanja parazita u tkivima. Danas se neopravdano malo koristi brza i jednostavna tehnika dokazivanja T. gondii

u osušenim preparatima sedimenta cerebrospinalnog likvora, aspirata mozga ili biopata drugih tkiva obojenih Wright-Giemsa metodom (1, 7).

Izolacija uzročnika. Izolacijom toksoplazme iz krvi ili tkivnih tekućina utvrđuje se dijagnoza akutne infekcije. Izolacija se postiže inokulacijom uzorka bilo kojeg humanog tkiva ili tekućine u miša ili kulturu tkivnih stanica (1, 7).

Dijagnostika određenih kliničkih kategorija

Dijagnosticiranje određenog kliničke kategorije mora imati svoj logični slijed. Prvi korak je odrediti dali je bolesnik uopće inficiran toksoplazmom. U praktički svim slučajevima pozitivan nalaz IgG protutijela potvrđuje infekcije, dok negativan nalaz isključuje bolest (1, 7).

Drugi korak je pomoću IgM protutijela odrediti radi li se o staroj ili svježoj infekciji. Znatno je lakša interpretacija negativnog nalaza IgM protutijela. Općenito, negativna IgM protutijela isključuju mogućnost svježe infekcije koja je nastala u zadnjih nekoliko mjeseci. Međutim pozitivna IgM protutijela mogu govoriti za svježe stečenu infekciju, ali i za infekciju stečenu u daljoj prošlosti, a mogu biti i lažno pozitivna. Stoga u slučaju pozitivnih IgM protutijela može biti potrebna primjena potvrđnih testova (1, 7).

Konačno, važno je utvrditi radi li se o kliničkoj slici bolesti koja je sukladna toksoplazmozi ili možda simptomi nisu u skladu sa svježe stečenom ili reaktiviranom latentnom toksoplazmozom (7).

Toksoplazmoza imunokompetentnog bolesnika

Prva procjena ovih bolesnika obuhvaća određivanje IgG i IgM protutijela. Uzimanje parnih uzoraka seruma u razmaku od 2-3 tjedna bit će potrebno ako su inicijalni rezultati bili dvosmisleni i nedijagnostički. Negativan nalaz IgM i IgG protutijela praktički eliminiraju dijagnozu toksoplazmoze (1, 7). U rijetkim slučajevima rane infekcije IgG protutijela mogu biti negativna, a IgM pozitivna. Akutnu infekciju potvrđuje serokonver-

zija IgG i IgM protutijela, kao i četverostruki ili veći porast titra IgG protutijela u parnim serumima. Jedan uzorak seruma s visokim titrom ikojeg imunoglobulina nedovoljan je za dijagnozu, jer IgG protutijela mogu godinama perzistirati u visokom titru, a IgM protutijela mogu biti dokaziva i duže od 12 mjeseci (1, 7, 9).

Histološki pregled, zajedno sa serološkim nalazom svježe infekcije, potvrđuje dijagnozu toksoplazmoznog limfadenitisa u starije djece i odraslih. PCR testovi ili izolacija uzročnika su rijetko potrebni u imunokompetentnih osoba (7).

Očna toksoplazmoza

Korioretinitis može biti posljedica kongenitalne i postnatalno stečene toksoplazmoze. U oba slučaja moguće je vidjeti sliku akutnog (aktivnog) ili kroničnog (latentnog) stadija infekcije. Bolesnici s aktivnim korioretinitisom zbog reaktivacije kongenitalne infekcije, obično imaju u niskom titru pozitivna IgG protutijela, a IgM se obično ne mogu dokazati. Ukoliko se serologija ispituje pomoću DT, titriranje treba početi na nerazrijeđenom serumu jer uobičajeno početno razrjeđenje od 1:16 ponekad može dati negativan rezultat (1, 7).

U većini slučajeva se dijagnoza toksoplazmoznog korioretinitisa postavlja ne temelju oftalmološkog pregleda, a empirijska terapije za toksoplazmozu se daje na temelju kliničkog nalaza i rezultata serološkog testiranja. U slučajevima kada morfolologija promjena na mrežnici nije karakteristična i/ili kada je slab odgovor na empirijsku terapiju dijagnoza se može uspješno postaviti pomoću dokaza protutijela u očnoj vodici, dokazom parazita putem njegove izolacije ili histološkog pregleda, te amplifikacijom DNK T. gondii iz očne tekućine i staklastog tijela (1, 7).

Toksoplazmoza imunodeficientnog bolesnika

Većinom se radi o reaktivaciji latentne infekcije. Inicijalno testiranje treba obuhvatiti IgG protutijela i ako su pozitivna postoji mogućnost da se radi o rea-

ktivaciji infekcije; ako je nalaz negativan bolesnika treba poučiti kao se zaštititi od infekcije toksoplazmozom (1, 4, 7). Ukoliko se na toksoplazmozom sumnja u bolesnika kojem je i prije nastanka imunodeficiencije utvrđeno da ima pozitivna IgG protutijela za T. gondii onda dopunska serološka obrada nije od osobite koristi, a čak može i zavesti na krivi put (7). U imunokompromitiranih bolesnika moguće je porast IgG i IgM titrova kao znak reaktivacije infekcije, a da nema klinički jasne bolesti. Stoga je za potvrdu dijagnoze neophodno upotrijebiti dopunske dijagnostičke metode: PCR amplifikaciju DNK T. gondii u krvi i drugim tekućinama, izolaciju parazita iz krvi i drugih tjelesnih tekućina, te histološki pregled dostupnih tkiva (7, 14).

Ako postoji sumnja na afekciju SŽS neophodno je učiniti CT ili magnetnu rezonanciju (MR). Bolesnik koji ima multiple žarišne promjene SŽS-a što se prstenasto rubno imbibiraju kontrastom, pozitivna T. gondii specifična IgG protutijela, te uznapredovalu imunodeficienciju udovoljava kriterijima za empirijsko liječenje toksoplazmoze. Biopsija mozga je indicirana ako postoji samo jedna lezija SŽS-a, negativna IgG protutijela ili neodgovarajući odgovor na terapiju, a dolazi u obzir učiniti lumbalnu punkciju ako za nju nema kontraindikacija. Uzorak likvora može poslužiti za PCR dijagnostiku, dok izolacija uzročnika iz likvora ovih bolesnika rijetko uspijeva (7).

Infekcija T. gondii u trudnoći

Kako kongenitalna toksoplazmoza gotovo jedino nastaje ako se majka inficira za vrijeme trudnoće, važno je utvrditi jeli se infekcija dogodila (1, 7). Ako je uzet samo jedan uzorak seruma, ispitivanje IgG i IgM protutijela se koristi za određivanje radi li se o akutnoj infekciji stečenoj u trudnoći.

Negativa IgM protutijela i niski titrovi IgG tijekom prva 24 tjedna trudnoće praktički znače da se infekcija dogodila prije trudnoće. Isti profil nalaza u trećem trimestru ostavlja mogućnost da se infekcija dogodila u ranoj trudnoći. To je posebno moguće u žena koje pokazuju brzi pad titra IgM protutijela za vrijeme

akutne infekcije. U takvim slučajevima može biti vrlo korisno određivanje IgA i IgE protutijela (1, 7).

No ako su IgM protutijela pozitivna, može se raditi o lažno pozitivnom nalazu, ali i o IgM protutijelima koja perzistiraju preko 12 mjeseci od akutne infekcije. Stoga, za određivanje radi li se o svježoj ili davnoj infekciji trudnice preporuča se učiniti test avidnosti tj. afiniteta IgG protutijela za antigen. Ako se avidnost ispituje EIA testom, visoki afinitet IgG isključuje da je infekcija nastala tijekom zadnjih 12-16 tjedana. Stoga je vrijednost ovog testa najveća u prvom trimestru trudnoće (7, 8).

Kongenitalna infekcija u fetusa i novorođenčeta

Prenatalna dijagnoza. Prenatalnu dijagnostiku preporučljivo je učiniti kada je sigurna ili vrlo vjerojatna infekcija trudnice ili ako abnormalnosti ploda sugeriraju kongenitalnu toksoplazmozom. Zbog rizika za fetus napušteno je uzorkovanje umbilikalne krvi za ovu svrhu (7). Prenatalna dijagnoza se temelji na ultrazvučnom pregledu i amniocentezi. Od 18 tjedana gestacije nadalje u amniotskoj tekućini se može dokazati DNK T. gondii pomoću PCR-a. Nije poznato koliko je pouzdanost PCR-a aminokske tekućine prije 18 tjedana gestacije. Ova pretraga se ne preporuča u HIV inficiranih trudnica zbog rizika za prijenos HIV-a na dijete (7).

Dijagnoza u novorođenčeta. Pozitivna IgG protutijela mogu govoriti za svježju i prošlu infekciju majke. Zato je u novorođenčadi potrebno ispitivanje IgM i IgA protutijela. Uzorci krvi uzimaju se iz periferne vene, a ne iz umbilikalne zbog moguće kontaminacije majčinom krvi. Dokaz IgA protutijela je mnogo osjetljiviji pokazatelj infekcije djeteta nego dokaz IgM protutijela. Specifična IgA mogu se biti pozitivna, a da nema IgM protutijela, a moguće je i obratno. Ukoliko su IgA protutijela pozitivna potrebno je pretragu ponoviti za desetak dana kako bi se isključila mogućnost kontaminacije majčinom krvi (1, 7).

Dijagnoza infekcije u novorođenčeta se može s velikom uspjehom postaviti

dokazom uzročnika u cerebrospinalnom likvoru, perifernoj krvi ili mokraćni pokusom na mišu ili pomoću PCR-a. Obrada novorođenčeta koje je sumnjivo na kongenitalnu toksoplazmozom uključuje oftalmološki pregled, ultrazvuk i CT mozga bez kontrasta i pregled cerebrospinalnog likvora (7). Ako je majka novorođenčeta kronično inficirana njena specifična IgG protutijela bit će prisutna u krvi djeteta. No u takve djece negativna su specifična IgM i IgA protutijela, a isto tako će ostati bez rezultata i napori da se izolacijom ili PCR-om iz tkiva i tekućina dokaže T. gondii (1, 7).

Liječenje

Terapija toksoplazmoze odnosi se samo na tahizoite, dok iskorjenjivanje tkivnih cista nije moguće. Terapija uvijek treba biti dvojnja i uključivati pirimetamin kao osnovni lijek uz dodatak sulfadiazina (1).

Akutna stečene toksoplazmoza imunokompetentnog bolesnika

Akutnu limfadenopatiju nije potrebno liječiti. Terapija je potrebna ako se radi o klinički jasnoj visceralnoj bolesti, ili kada su simptomi neuobičajeno teški ili dugotrajni. Daje se pirimetamin (2mg/kg/prvi dan, zatim 1mg/kg/dan) i sulfadiazina (100mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze). Liječenje obično traje 2-4 mjeseca, nakon čega slijedi ponovna procjena bolesnika. Folinična kiselina u dozi 5mg/dan dodaje se za vrijeme terapije i još jedan tjedan nakon ukidanja pirimetamina radi prevencije supresije koštane srži (1).

Aktivni korioretinitis imunokompetentnog bolesnika

Prvi izbor je kombinacija pirimetamina (2mg/kg/prvi dan, zatim 1mg/kg/dan) i sulfadiazina (100mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze). Liječenje se provodi još 7-14 dana nakon nestanka simptoma, tako da ukupno liječenje obično traje 4-6 tjedana. Folinična kiselina u dozi 5mg/dan dodaje se za vrijeme terapije i još jedan tjedan nakon ukidanja pirimetamina (1). U odraslih je uspješno primijenjeno liječenje klindamicinom, ali s njim nema dovoljno iskustava u djece. Primjena

kortikosteroida je indicirana kada je zahvaćena makula i papila očnog živca (1)

Akutna toksoplazmoza imunodeficientnog bolesnika

Uvijek je potrebno liječiti akutnu infekciju imunokompromitiranih bolesnika. Liječenje počinje akutnom (indukcijskom) fazom koja traje do povlačenja svih znakova bolesti, obično 4-6 tjedana. Nakon provedene akutne terapije djeci s HIV infekcijom potrebna je doživotna profilaksa relapsa (terapija održavanja). Sigurnost od prekidanja profilakse u djece s HIV infekcijom koja dobivaju visoko aktivnu antiretrovirusnu terapiju (HAART) nije dovoljno široko proučena (1, 4).

Prognoza toksoplazmoznog encefalitisa u AIDS bolesnika općenito je loša. Potpuni klinički odgovor postiže se u oko 30% bolesnika, djelomični u 60%, dok u 10% bolesnika nema odgovora na terapiju. Kliničko poboljšanje obično je uočljivo tijekom prvog tjedna liječenja, dok se poboljšanje CT nalaza vidi unutar 2-4 tjedna liječenja (1, 4).

Imunokompromitiranu djecu s akutnom stečenom sistemnom toksoplazmozom, kao i toksoplazmozom SZS i oka liječi se pirimetaminom (2mg/kg/dan kroz 3 dana, potom 1mg/kg/dan) uz dodatak folinične kiseline (10-25mg/dan) i sulfadiazinom (4 puta dnevno po 25-50mg/kg). Akutna terapija provodi se 6 tjedana, a može se i produžiti ako je bolest ekstenzivna ili ako je nakon 6 tjedana loš terapijski odgovor (1, 4).

Pirimetamin može uzrokovati osipe (uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom). Primarna toksičnost pirimetamina je reverzibilna supresija koštane srži (npr. neutropenija, anemija i trombocitopenija). Kompletna krvna slika mora se ponavljati barem jednom tjedno dok je dijete na svakodnevnoj terapiji, a barem jednom mjesečno ako je davanje lijeka rjeđe od svakodnevnog. Foliničnu kiselinu uvijek treba davati zajedno s pirimetaminom, a u slučaju supresije koštane srži mogu biti potrebne i povećane doze folne kiseline. Zbog dužeg poluživota pirimetamina, folnu kiselinu treba davati još 1 tjedan nakon ukidanja pirimetamina (1, 4).

Nuspojave sulfadiazina obuhvaćaju osip, vrućicu, leukopeniju, hepatitis, mučninu, proljev, povraćanje i kristaluriju. Prva alternativa u slučaju alergije na sulfonamide je klindamicin (5-7,5mg/kg per os 4 puta dnevno, maksimalno 60-0mg/dozi). Klindamicin može uzrokovati vrućicu, osip, hepatotoksičnost, mučninu, povraćanje, te proljev uključujući i pseudomembranozni kolitis. Umjesto klindamicina u odraslih s alergijom na sulfonamide korišten je azitromicin i trimetoprim-sulfometoksazol, međutim ovi terapijski režimi nisu ispitani u djece (1, 4).

Kortikosteroidi su korišteni u djece s toksoplazmozom SZZ ako su imali jako povećane bjelančevine u likvoru (preko 1gr/L) ili žarišne promjene sa simptomima kompresije. Zbog mogućeg imunosupresijskog učinka treba ih ukinuti što je prije moguće (4). Za profilaksu relapsa prvi lijek izbora je trimetoprim-sulfometoksazol (kotrimoksazol). Preporučena doza kotrimoksazola je 750mg/m²/dan podijeljeno u dvije doze. Alternativna terapija za djecu s navršениh mjesec dana života i više je kombinacija dapsona i pirimetamina uz dodatak folinične kiseline. Doza dapsona je 2mg/kg/dan (ili 16mg/m²/dan), najviše 25mg/dan; pirimetamina 1mg/kg/dan; folinične kiseline 5mg svaki treći dan. Druga alternativa je atovakan (atovaquone). Daje se u dozi od 30mg/kg/dan per os ako je dijete starosti 1-3 mjeseca ili je starije od 24 mjeseca; doza za djecu starosti 4-24 mjeseca je 45mg/kg/dan (4).

Akutna stečena toksoplazmoza trudnica

Liječenje akutne toksoplazmoze trudnice smanjuje učestalost infekcije ploda za oko 60%. Važno je što prije početi liječenje kako bi se spriječila infekcija djeteta. Lijek izbora je spiramicin u dozi 3×1gr. Liječenje traje do kraja trudnoće (1, 3). Ako se dogodi infekcija fetusa spiramicin nije od koristi jer ne prolazi kroz placentu. Potrebno je uvesti sulfadiazin (4×1gr/dan) i pirimetamin (1×25mg/dan) uz foliničnu kiselinu (5-15mg/dan). Prvih 12-14 tjedana trudnoće može se primijeniti samo sulfadiazin, dok se pirimetamin zbog teratogenosti ne smije davati (1, 3).

Kongenitalna toksoplazmoza

Ukupno liječenje kongenitalne toksoplazmoze traje barem 12 mjeseci. Terapija izbora je kombinacija sulfadiazina i pirimetamina uz dodatak folinične kiseline. Sulfadiazina se daje u dozi 100mg/kg/dan podijeljeno u 2 ili 4 doze. Doza pirimetamina je 2mg/kg/dan prva dva dana, pa 1mg/kg/dan narednih 2-6 mjeseci, i potom 1mg/kg/dan tri puta tjedno do kraja terapije. Doza folinične kiseline je 10mg/dan tri puta tjedno. Alternativa je naizmjenična primjena navedene kombinacije i spiramicina (100mg/kg/dan). Procjena odgovora na terapiju uključuje redovite neuroradiološke, oftalmološke preglede, a kad je potrebno i pregled cerebrospinalnog likvora (1, 3).

Prevenција

Opće mjere prevencije osobito su važne za trudnice i imunokompromitirane bolesnike. Meso i druge namirnice životinjskog porijekla poput jaja i mlijeka treba konzumirati nakon što su termički dobro obrađeni ili pasterizirani, ili nakon što je meso bilo zamrznuto na -200°C. Biljne namirnice koje se ne kuhaju moraju biti temeljito oprane ili oguljene (1, 3, 14). Osobito je važno izbjegavati područja kontaminirana mačjim izmetom, nositi rukavice prilikom rukovanja s materijalom iz mačjeg gnijezda i prilikom rada u vrtu, te potom temeljito pranje ruku. Uranjanje mačje stelje u kipuću vodu kroz 5 minuta uništava oociste (1, 3, 14).

Sprječavanje kongenitalne infekcije uključivalo bi redovito serološko ispitivanje IgG protutijela u trudnica na početku trudnoće, i ako su seronegativne u više navrata tijekom trudnoće. Serološki skrining provodi se samo u nekim zemljama poput Francuske, Austrije i Finske, dok Hrvatska, nažalost, nije među njima. Isto tako od koristi bio i serološki skrining novorođenčadi jer liječenje asimptomatske kongenitalne infekcije značajno smanjuje učestalost kasnih posljedica bolesti. Međutim sustavni skrining novorođenčadi nigdje se ne provodi (1, 3).

LITERATURA

1. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. U: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, ur. Principles and practices of infectious diseases. 4. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; 2858-88.
2. Forsgen M, Gille E, Ljungstrom I, Nokes DJ. Toxoplasma gondii antibodies in pregnant Women in Stocholm in 1969, 1079, and 1987. Lancet 1991; 337: 1413-4.
3. Centers for Disease Control. Preventing congenital toxoplasmosis. MMWR Recomm Rep. 2000; 49 (2): 57-75.
4. Centers for Disease Control. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. MMWR Recomm Rep. 2004; 53 (14): 1-63.
5. Alford Jr Ca, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, wit special reference to subclinical disease. Bull N Y Acad Med 1974; 50: 160-81.
6. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. Pediatrics 1980; 66: 767-74.
7. Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185: 73-82.
8. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effects of testing for IgG avidity in the dijagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience ina a US reference laboratory. J Infect Dis 2001; 183: 1248-53.
9. Wilson M, Remington JS, Calvet C, et. al. Evaluation of six commercial kits for serologic detection of human immunoglobulin M antibodies to toxoplasma gondii. J Clin Microbiol 1997; 35: 311-25.
10. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. J Infect Dis 1990; 162: 270-3.
11. Wong Sy, Hadju MP, Ramirez R, Thulliez P, McLeod R, Remington JS. The role of specific immunoglobilin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and toxoplasmosis. J Clin Microbiol 1993; 31: 2952-9.
12. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JD. Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by usin polymerase chain reaction and amniotic fluid. J Clin Microbiol 1990; 28: 2297-301.
13. Montoya JG, Parmley S, Liesenfeld O, Jaffe GJ, Remington JS. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmois. Ophthalmology 1999; 106: 1554-63.
14. Parmley S, Goebel FD, Remington JS. Detection of Toxoplasma gondii DNA in cerebrospinal fluid from AIDS patients by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 22: 243-4.

Summary

TOXOPLASMOSIS IN CHILDREN

I. Ivić, N. Bradarić

Toxoplasmosis is chronic infection caused by parasite Toxoplasma gondii. Children usually become infected congenitally, but older children can also acquire acute infection. Asymptomatic infection or mild symptomatic disease are common in immunocompetent children, while congenital infection and infection of imunocompromised child can cause serious disease such as encephalitis and chorioretinitis. Diagnosis of different stages and clinical manifestations of this chronic infection is tremendously advanced by new serologic methods, and especially by molecular techniques such as polymeraza chain reaction (PCR). Despite the fact that number new antimicrobial agents for treatment of toxoplasmosis are discovered, experiences with new therapeutic regimens in children are insufficient. Pyrimetamin and sulfadiazin remain drugs of first choice in children. Growing number of different immunocompromised states and diseases in children, such as HIV infection, make treatment and prevention of toxoplasmosis even more complex.

Descriptors: TOXOPLASMOSIS, CHILDREN, DIAGNOSIS, TREATMENT