

Pregledni prispevek/Review article

OČESNA TOKSOPLAZMOZA

OCULAR TOXOPLASMOSIS

Aleksandra Kraut, Branka Stirn-Kranjc, Nataša Vidovič-Valentinčič

Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-03-15, sprejeto 2001-05-31; ZDRAV VESTN 2002; 71: Supl. II: 87-90

Ključne besede: očesna toksoplazmoza; patogeneza; zdravljenje; preprečevanje

Izvleček – Izhodišča. Očesna toksoplazmoza je eden od glavnih vzrokov izgube vida pri mladih, sicer zdravih ljudeh. Diagnoza je klinična, podprta z laboratorijskimi testi. Novejša spoznanja glede časa okužbe in pojava očesne bolezni govorijo, da je toksoplazmični retinohoroiditis lahko posledica prenatalne ali poznejše, postnatalne okužbe. Čas okužbe je redko natančno znan in retinitis ni le pozni pojav prirojene bolezni, kot smo doslej mislili.

Namen prispevka je prikazati novejšo ugotovitve glede očesne toksoplazmoze in podati naše izkušnje obravnavanja bolnikov s to boleznijo.

Metode. Pregledali smo strokovno literaturo s področja očesne toksoplazmoze, zlasti glede novosti v patogenezi, zdravljenju in preprečevanju te bolezni.

Rezultati. Epidemiološki podatki za toksoplazmozo so po svetu različni. Najpogostejša je v Braziliji, v Sloveniji je pogostnost podobna kot v Franciji ali na Nizozemskem (pri 40 letih je 60% prebivalstva seropozitivnih).

V Sloveniji opravljamo od 1991 delno in od 1995 sistematično presejalne teste na toksoplazmozo pri nosečnicah in okužene zdravimo. Svežih retinohoroiditisov med novorojenci nismo ugotovili.

Zaključki. Čas okužbe s *Toxoplasma gondii* in posledični retinohoroiditis redko dokažemo. Verjetno je več bolnikov s pridobljeno okužbo po rojstvu kot s kongenitalno toksoplazmozo, kot smo mislili do sedaj. Pravilno zdravljenje očesne toksoplazmoze bistveno zmanjša okvare vida. Ta dejstva moramo upoštevati v primarni in sekundarni preventivi očesne bolezni.

Uvod

Očesna toksoplazmoza (retinohoroiditis) je eden od najpogostejše spoznanih vzrokov uveitisa pri sicer zdravih ljudeh po vsem svetu (1-4). 25% posteriornih uveitisov naj bi bilo te narave (4). Aktivna faza vnetja v mrežnici se sama omeji, vendar se lahko ponavlja, vnetje samo pa je destruktivne narave

Key words: ocular toxoplasmosis; pathogenesis; therapy; prevention

Abstract – Background. Ocular toxoplasmosis is one of the important causes of severe visual loss in young otherwise healthy people. Diagnosis is clinical, supported by laboratory tests. Current evidence about the timing of toxoplasma infection leading to ocular disease suggests, that recurrent toxoplasmic retinochoroiditis is the result of prenatal (congenital) or remote, postnatal (acquired) infection. The timing of infection is rarely exactly known, and retinitis is not only a late manifestation of congenital disease as previously believed.

The purpose is to review recent observations regarding ocular toxoplasmosis, and to review our experiences in the treatment of our patients with this illness.

Methods. A review of the medical literature about ocular toxoplasmosis, especially regarding pathogenesis, therapy and prevention of the disease.

Results. Epidemiological data for toxoplasmosis are various in different parts of the world. The highest rate is in Brasil. In Slovenia the rate is similar like in France or in the Netherlands (at age 40 there is 60% population seropositive). Toxoplasmosis screening in pregnant women is partly performed since 1991 and systematically since 1995 in Slovenia. No retinochoroiditis was found in newborns so far.

In the pathogenesis there are some several potential sources and routes of infections, that were previously unrecognized. Ocular involvement in cases of acquired infection appears to be more common than believed before. Classical therapy for ocular toxoplasmosis is still most commonly used. In prevention the education of pregnant women, and correct treatment of infected patients is recommended.

Conclusions. The time of infection with *Toxoplasma gondii* and consequential retinochoroiditis is rarely confirmed. Patients with acquired infection after birth are probably more numerous than with congenital disease.

As potentially treatable and preventable cause of visual loss these facts must be considered in primary and secondary prevention of the disease.

in lahko uniči vid, če je prizadet pomemben del očesa, kot sta papila ali makula. Doslej je prevladovalo splošno prepričanje, da je večina očesnih toksoplazmoz recidivov kongenitalne okužbe, pridobljene pred rojstvom. Novejša spoznanja so omajala ta tradicionalna stališča in pripisujejo okužbam v kasnejšem življenju enak pomen (5, 6).

V članku je opisan pregled novih pogledov na patogenezo, zdravljenje in preventivo očesne toksoplazmoze.

Metode dela

Avtorji so pregledali strokovno literaturo zadnjih let, ki se ukvarja z očesno toksoplazmozo, in analizirali preglede novorojencev, katerih matere so bile okužene s toksoplazmozo v času nosečnosti, za obdobje od leta 1990 dalje.

Sodobni pogledi na patogenezo očesne toksoplazmoze

Povzročitelj toksoplazmoze je intracelularni parazit *Toxoplasma gondii*, ki se pojavlja v naravi v različnih oblikah v značilnem življenjskem krogu. Končni gostitelj je mačka. Človek in živali so vmesni gostitelji. To odkritje leta 1970 je bilo podlaga za pravilno razlago epidemiologije toksoplazmoze in začetek preprečevanja prenosa bolezni, posebno pri nosečnicah (2). Bolezen se prenaša v glavnem s cistami. Tkivne ciste se nahajajo v glavnem v neprekuhanem mesu, sporulirane ciste pa v mačjih iztrebkih v zemlji, v mačjem ležišču in posodicah za hrano ali na onesnaženem sadju in zelenjavi. Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo je uživanje nezadostno toplotno obdelanega mesa: jagnjetine, govedine, svinjine in divjačine. Drugi vzrok okužbe po pogostnosti je delo z zemljo. Zanimivo pa neposredni stik z mačkami sploh ni dejavnik tveganja za okužbo. Mačke izločajo oociste z blatom le dva tedna, in to samo prvič, ko so okužene.

Okužba s toksoplazmami je pri človeku dokaj pogosta. Prevalenca okužbe narašča s starostjo in je po svetu v različnih geografskih predelih tudi različna. Zelo visoka je v južni Braziliji, kjer je seropozitivnost skoraj univerzalna in kar 18% prebivalstva naj bi imelo tudi očesno toksoplazmozo (7). V Sloveniji je v rodni dobi 34% prebivalcev seropozitivnih, pri 40 letih pa 60% (8), podobno je tudi v Franciji, na Nizozemskem in v Avstriji. Serokonverzija na toksoplazmične antigene predstavlja čas nedavne okužbe, navadno je to v otroški ali zgodnji odrasli dobi.

Okužba pri človeku z normalnim imunskim sistemom je praviloma asimptomatska, kaže se lahko le z nekoliko povišano telesno temperaturo in povečanimi bezgavkami. Pri imunsko oslabljeni osebi se lahko razvije težka očesna ali možganska toksoplazmoza (1, 3).

Očesna toksoplazmoza je posledica kongenitalne ali kasnejše okužbe s parazitom.

Kongenitalna očesna toksoplazmoza se po podatkih iz literature razvije pri 30–50% otrok, rojenih materam s pridobljeno okužbo v času nosečnosti (2–4). Najnižja incidenca toksoplazmoze je v prvem trimesečju nosečnosti, okvare ploda pa so običajno hude, ker nastanejo v času tvorbe organov. Najvišja incidenca okužbe ploda je v tretjem trimesečju nosečnosti, okvare pa so milejše ali klinično malo pomembne.

Zunajočesni pojavi toksoplazmoze so: hidrocefalus, mikrocefalus, krči, intrakranialne kalcifikacije, limfadenopatija, hepatosplenomegalija, izpuščaji in povišana telesna temperatura.

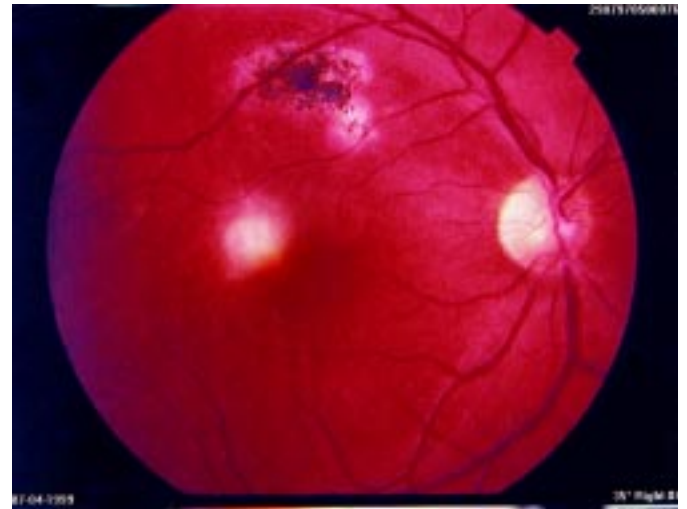
Očesni pojavi kongenitalne toksoplazmoze so: retinohoroiditis, strabizem, nistagmus ali slabovidnost, odkrita pri vstopu v šolo. Po podatkih iz literature je očesna prizadetost pri kongenitalni toksoplazmozi manjša pri otrocih, ki so bili zdravljeni že pred rojstvom in v prvem letu življenja (4, 9).

»Tipična« pojavnost oblika kongenitalne očesne toksoplazmoze je po vseh opisih v literaturi brazgotina v makuli. Aktivne okvare takoj po rojstvu se najdejo zelo redko, le pri 1–3% novorojencev s kongenitalno toksoplazmozo (2). Tudi kasneje najde oftalmolog največkrat le značilno brazgotino pri otroku. Retinohoroiditis se po statističnih podatkih pojavi v življenju v 70–85%, je obojestranski v 65–85% in makula je prizadeta v 58% primerih (4). Večina novorojenčkov je ob rojstvu

seveda zdravih, očesni simptomi in znaki se pokažejo v življenju kasneje (2–4).

Kasnejši akutni ali ponavljajoči se horioretinitis v zgodnji odrasli dobi je običajno enostranski, v 75% primerov se pojavi med 10. in 35. letom starosti (4). Novejša proučevanja etiopatogeneze kažejo, da je za take primere čas primarne okužbe praktično nemogoče z gotovostjo določiti. Ponavljajoči se enostranski toksoplazmični retinitis je lahko pojav kongenitalne okužbe ali okužbe, pridobljene kasneje v življenju (5, 6).

Diagnoza očesne toksoplazmoze je klinična, to je izgled poškodbe na očesnem ozadju (sl. 1). Klinična slika je dokaj značilna, kaže se najpogosteje kot fokalni retinitis s sekundarno vnetno reakcijo lahko v žilnici, na žilah mrežnice, v steklovini in v sprednjem prekatu. Poškodbe na ozadju se praviloma same omejujejo.



Sl. 1. Značilna slika ponavljajočega se toksoplazmičnega retinitisa. Staro žarišče ob zgornjem žilnem loku in sveže v makuli.

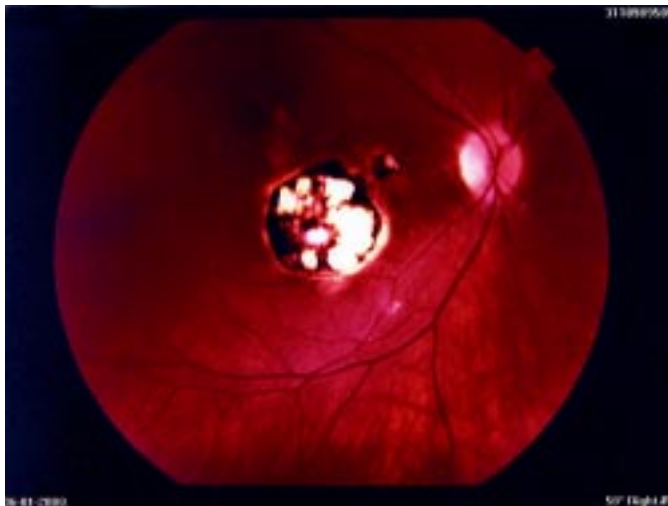
Specifična protitelesa v serumu in prekatni vodki ali specifični geni toksoplazme v serumu, vodki, v steklovini ali cerebrospinalnem likvorju lahko diagnozo podprejo.

Serologija nam redko za gotovo dokaže čas okužbe. Patognomonično za svežo okužbo je velik porast IgG protiteles v času treh tednov ali prisotnost IgM protiteles. IgA in IgE protitelesa se pojavijo le v času akutne okužbe in hitreje izginejo kot IgM (4). Prisotnost protiteles proti povzročitelju *Toxoplasma gondii* potrdi poprejšnjo okužbo s parazitom, vendar ne potrdi klinične diagnoze očesne toksoplazmoze (1–6). Reaktivacija očesne toksoplazmoze je premajhen dražljaj za imunski sistem, da bi se spodbudila sistemska tvorba protiteles (1–6). Pomemben je vsak titer protiteles in ni korelacije med titri in aktivnostjo očesne bolezni (1).

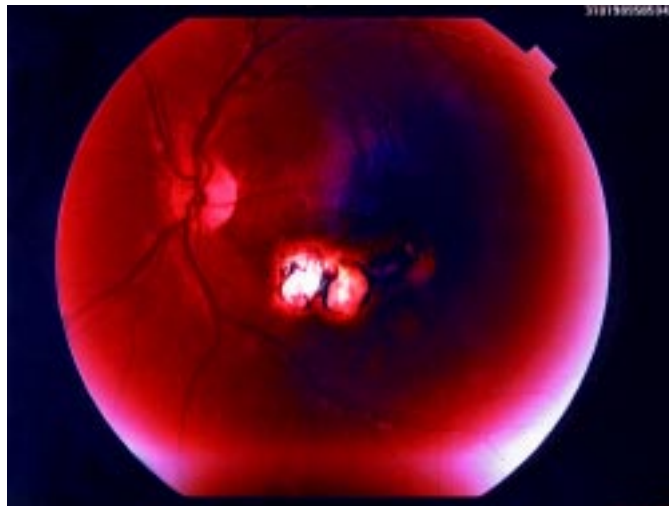
Zdravljenje očesne toksoplazmoze

Danes imamo na voljo nekaj zdravil, ki so delno učinkovita pri očesni toksoplazmozi in zavirajo proliferacijo parazita v času aktivne infektivne faze bolezni. Za cistične oblike parazita za enkrat nimamo učinkovitih zdravil (3, 4).

Indikacija za zdravljenje je zmanjšati propadanje vida, kar je odvisno od lokacije aktivne poškodbe na ozadju in intenzivnosti vnetne reakcije (4, 5). Prav vnetna reakcija napravi pri bolniku z normalno obrambno sposobnostjo največ okvar, zato uporabljamo v zdravljenju tudi kortikosteroide. Novejša spoznanja patogeneze bolezni kažejo, da je smiselno zdraviti vsako svežo okužbo s toksoplazmo, tudi limfoglandularne oblike, brez očesne simptomatike, če želimo preprečiti kasnejši



Sl. 2. Značilna slika kongenitalne toksoplazmoze, staro žarišče v makuli. Vidna ostrina je 0,1.



Sl. 3. Značilna slika kongenitalne toksoplazmoze na robu makule. Staro žarišče. Slika ozadja bolnice trojčice, bolnice s sliko 2. Vidna ostrina na tem očesu je normalna.

pojav očesne toksoplazmoze (5). Naselitev toksoplazem v mrežnici je dostikrat povsem asimptomatska.

Klasično zdravljenje z zdravili je sestavljeno iz sulfadiazina, pirimetamina in prednizona (1–4). Sulfadiazin in pirimetamin sta inhibitorja sinteze folatov, ki jih parazit potrebuje za rast in razvoj. Delujeta sinergistično, a na različni ravni pretvorbe para-aminobenzoične kisline v folno kislino. Odmerki za odraslo osebo so:

- Pyrimethamine 75–100 mg prvi dan, sledi dnevno 25–50 mg/dan skozi 4–6 tedne, odvisno od kliničnega učinka.
- Sulfadiazine 2 g prvi dan, sledi po 1,0 g štirikrat dnevno skozi 7–10 dni, nato po 0,5 g štirikrat dnevno.
- Folna kislina 3–5 mg enkrat do trikrat na teden, dokler prejema pirimetamin, da zmanjšamo nevarnosti toksičnosti za kostni mozeg.

Alternativna zdravila so:

- Clindamycin, 300 mg štirikrat dnevno. Klindamicin je inhibitor sinteze beljakovin in ima dober zaviralni učinek na proliferativne oblike parazita.
- Trojno medikamentno zdravljenje, sestavljeno iz pirimetamina, sulfonamida in klindamicina, je lahko učinkovito v nekaterih primerih.
- Atovaquanon je novo zdravilo, ki se preizkuša v kliničnih študijah. Učinkovit je proti tahizoitom in cističnim oblikam parazita (3).

Tetraciklini in azitromicin so tudi delno učinkoviti za proliferativne oblike parazita, za zdravljenje pa se redko rabijo.

Kortikosteroide dajemo sistemsko, če je prizadet optični živec ali makula, in pri težkih panuveitičnih reakcijah (1–4). Njihova vloga je le v tem, da zmanjšajo posledice sekundarnih vnetnih procesov, zato jih pri očesni toksoplazmozi lahko uporabimo šele, ko bolnik že prejema specifično zdravljenje za toksoplazmozo (navadno po dveh dneh). Kortikosteroidi zmanjšujejo posledice vnetja zaradi toksoplazmoze, kot so edem makule, edem papile ali vaskulitis mrežničnih žil. Perikularno steroidov ne dajemo, ker tvegamo hudo eksacerbacijo okužbe.

Zdravljenje imunsko oslabljenih bolnikov zahteva zdravljenje akutnih stadijev očesne bolezni kot pri običajnih bolnikih, kortikosteroidov pa ne potrebujejo, sledi dolgotrajno ali celo doživetjsko vzdrževalno specifično zdravljenje toksoplazmoze.

Zdravljenje toksoplazmoze v nosečnosti je kompleksno. Akutne sveže okužbe zahtevajo zdravljenje matere in ploda oziroma otroka. Reaktivacija očesne toksoplazmoze pri materi v

času nosečnosti pa ne predstavlja nevarnosti za plod, ker ščiti jo prenos parazita materina protitelesa. Nosečnico zdravimo le, če je ogrožen njen vid. Priporoča se sulfadiazin in klindamicin, v zadnjem trimesstru pa tudi pirimetamin.

Spiramicin se uporablja v nosečnosti za preprečevanje prenosa toksoplazmoze na plod, ker se kopiči v posteljici. Smiselna je njegova uporaba zlasti v zgodnjem času okužbe, v času okna okužbe, ko je parazit samo v materi. Spiramicina sicer za zdravljenje očesne toksoplazmoze ne uporabljamo, ker zelo slabo prehaja v oko.

Dokazano kongenitalno okužbo otroka zdravimo vse prvo leto življenja, tudi če nima značilne brazgotine v mrežnici.

Fizikalni načini zdravljenja so laser, krioterapija ali pars plana vitrektomija.

Preprečevanje okužbe

Okužbo s toksoplazmozo je pomembno preprečiti zlasti v času nosečnosti pri seronegativnih nosečnicah. Nosečnice je zato priporočljivo testirati na toksoplazmozo že pred ali na začetku nosečnosti. Na prvem mestu od preventivnih ukrepov je izobraževanje nosečnic. Jasno jim moramo razložiti naravo bolezni, kako se lahko prepreči in kako naj se nosečnica obnaša. Poučiti jih moramo zlasti, kakšna naj bo priprava hrane in higienski življenjski režim. Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo je uživanje nezadostno toplotno obdelanega mesa: jagnjetine, govedine in divjačine, manj svinjine in perutnine (10). Tkivne ciste uničimo s kuhanjem > 66°C ali zmrzovanjem < -20°C; večina zmrzovalnih skrinj ne doseže teh temperatur (2)! Drugi najpogostejši vir okužbe je delo z zemljo, zemeljskim prahom ali vdihavanje prahu (10). Nosečnica naj tudi ne uživa surovih jajc in nepasteriziranega mleka. Sadje in zelenjavo je treba dobro oprati. Nosečnica naj ne čisti mačje posode ali ležišča, posodice za mačjo hrano je treba dnevno prekuhavati (vsaj 5 minut).

Pomembni so tudi nacionalni preventivni programi. V Sloveniji je od 1995 vpeljan prenatalni skrining program in zdravljenje okuženih nosečnic s spiramicinom, otrok pa s pirimetaminom.

Naši rezultati

V Sloveniji opravljamo od 1991 delno in od 1995 sistematično presejalne teste na toksoplazmozo pri nosečnicah. Okužene

nosečnice zdravijo po programu ginekologi. Dokazano okužene otroke zdravijo pediatri prvo leto življenja. Novorojence okuženih mater smo pregledovali od leta 1990 do leta 2000, z indirektnim oftalmoskopom v dobri midriazi. Svežih retinohoroiditisov na zadejnjem polu med novorojenci nismo ugotovili. Neznačilne spremembe na ozadju (krvavitve) smo kontrolirali čez 1 do 2 meseca. Glede na podatke v literaturi, posvet z eksperti za toksoplazmozo in iz lastnih izkušenj zaključujemo, da novorojencem ni treba pregledovati ozadja zaradi toksoplazmoze.

Tudi pri naših bolnikih je bila v posameznih primerih postavljena diagnoza očesne toksoplazmoze retrogradno. Prikazujemo primer 8-letnih trojčic: ob vstopu v šolo je bil ugotovljen slab vid na eno oko pri eni deklici. Ugotovili smo značilno sliko kongenitalne toksoplazmoze – kolobomsko poškodbo v desni makuli (sl. 2). Na pregled smo povabili še drugi dve sestrici in našli pri eni deklici staro žarišče v makuli, ekscentrično, zato je bila vidna ostrina normalna na to oko (sl. 3), tretja deklica je za enkrat očesno zdrava.

Zaključki

Očesna toksoplazmoza je eden od relativno pogostih vzrokov slabega vida pri mladih ljudeh. Čas okužbe le redko zanesljivo dokažemo. Verjetno je več bolnikov s pridobljeno okužbo po rojstvu kot s kongenitalno toksoplazmozo. Ta dejstva moramo upoštevati v primarni in sekundarni preventivi očesne bolezni. Potrebna je zadostna toplotna obdelava mesa, dobra higiena rok, posebno po delu z zemljo. Pomembno

je preprečevanje okužbe zlasti pri nosečnicah. Okužene bolnike in nosečnice zdravimo. S pravilnim pristopom k bolezni lahko bistveno zmanjšamo obolevnost oziroma omilimo okvare zaradi toksoplazmoze.

Literatura

1. Kansky JJ. Toxoplasmosis. In: Kansky JJ. Clinical ophthalmology. Third edition. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1995: 175-9.
2. Holland GN, O'Connor GR, Belfort R, Remington JS. Toxoplasmosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR eds. Ocular infections and immunity. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1996: 1183-223.
3. BenEzra D. Toxoplasmosis. In: BenEzra D. Ocular inflammation, basic and clinical concepts. London: Martin Dunitz; 1999: 393-411.
4. Dodds EM. Ocular toxoplasmosis: clinical presentations, diagnosis, and therapy. Focal Points of American Academy of Ophthalmology 1999; XVII, N° 10: 1-13.
5. Holland GN. Reconsidering the pathogenesis of ocular toxoplasmosis. Am J Ophthalmol 1999; 128: 502-5.
6. Gilbert RE, Stanord MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? Br J Ophthalmol 2000; 84: 224-6.
7. Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. Am J Ophthalmol 1992; 114: 136-44.
8. Logar J, Novak-Antolič Ž, Zore A. Serological screening for toxoplasmosis in pregnancy in Slovenia. Scan J Infect Dis 1995; 27: 163-4.
9. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. Clin Infect Dis 1994; 18: 38-72.
10. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. BMJ 2000; 321: 142-7.