

Urszula Dryja¹, Anna Niwald², Ewa Majda-Stanisławska¹

Rozwój triady Sabina–Pinkertona mimo prowadzenia przesiewowych badań prenatalnych w kierunku toksoplazmozy wrodzonej

The development of the Sabin–Pinkerton triad despite prenatal screening for congenital toxoplasmosis

¹ Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

² Oddział Okulistyki Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej, SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi, Łódź, Polska. Kierownik: Dr hab. n. med. Anna Niwald

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Ewa Majda-Stanisławska, Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci, Uniwersytet Medyczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego, ul. Kniaźewicza 1/5, 91-347 Łódź, tel.: +48 42 251 61 64, +48 42 251 60 18, e-mail: sekretariatcp@bieganski.com.pl

Streszczenie

W niniejszej pracy opisano przypadek chłopca, u którego doszło do rozwoju objawów toksoplazmozy wrodzonej: wodogłowia, zapalenia siatkówki i naczyńówki oka oraz zwapnień wewnątrzczaszkowych (triada Sabina–Pinkertona). Pomimo przeprowadzonych w I trymestrze ciąży (zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Zdrowia) badań prenatalnych, których wyniki wskazywały na rozpoznanie pierwotnego bezobjawowego zarażenia *Toxoplasma gondii* matki w okresie ciąży, nie zastosowano terapii przeciw pasożytniczej. Przedstawione wyniki badań serologicznych, obrazowych i konsultacji specjalistycznych potwierdzają nasilenie skutków zakażenia wrodzonego u dziecka. Choć niezwłocznie po urodzeniu dziecka poddano je leczeniu przeciw toksoplazmowemu, wystąpiły u niego poważne zaburzenia rozwoju psychofizycznego. W artykule omówiono rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia przeciw pasożytniczego matki, które mogłyby zapobiec rozwojowi pełnoobjawowej toksoplazmozy wrodzonej u opisywanego pacjenta.

Słowa kluczowe: toksoplazmoza wrodzona, triada Sabina–Pinkertona, toksoplazmoza w okresie ciąży, diagnostyka i leczenie toksoplazmozy wrodzonej

Abstract

The paper presents a case of a boy who developed the symptoms of congenital toxoplasmosis: hydrocephalus, retinitis, choroiditis and intracranial calcifications (the Sabin–Pinkerton triad). Despite prenatal screening in the first trimester of pregnancy (in accordance with the guidelines of the Ministry of Health), which indicated the diagnosis of asymptomatic primary *Toxoplasma gondii* infection in the pregnant mother, no antiparasitic therapy was used. The presented serological and imaging findings, as well as specialist consultations confirm the intensified effects of congenital infection in the child. Although the child was put on anti-toxoplasma therapy immediately after birth, he developed severe psychophysical development disorders. The paper discusses recommendations for maternal diagnosis and antiparasitic treatment that could have prevented the full-blown congenital toxoplasmosis in the described patient.

Keywords: congenital toxoplasmosis, Sabin–Pinkerton triad, toxoplasmosis in pregnancy, diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis

WSTĘP

Zarażenie *Toxoplasma gondii*, do którego dochodzi w trakcie ciąży, wiąże się z przełożystkową transmisją tego pierwotniaka, która może prowadzić do poważnych uszkodzeń płodu. Zakażenia w I trymestrze mogą skutkować wewnątrzmacicznym obumarciem płodu i poronieniem. W przypadku zakażenia w II trymestrze przeważają objawy narządowe, takie jak wodogłowie, zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie wątroby. Zarażenie, do którego doszło w III trymestrze, nawet jeśli nie powoduje u dziecka objawów po urodzeniu, może być przyczyną zapalenia siatkówki i błony naczyniowej nawracających w kolejnych latach jego życia⁽¹⁾.

OPIS PRZYPADKU

Przebieg ciąży

W trakcie ciąży matka pacjenta pozostawała pod opieką lekarza ginekologa, który zgodnie ze standardami postępowania przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży w I trymestrze zlecił oznaczenie u matki stężenia przeciwciał przeciwko toksoplazmie. Wynik tego oznaczenia w 8. hbd był dodatni (reaktywny) w klasie immunoglobulin M (IgM). Na tej podstawie zlecono drugie oznaczenie stężenia przeciwciał przeciwko toksoplazmie w 11. hbd – były one dodatnie w klasie IgG (stwierdzono wysoką awidność). Kolejnemu badaniu serologicznemu matka pacjenta została poddana w 16. hbd. Lekarz oznaczył wtedy tylko stężenie przeciwciał w klasie IgM, otrzymując ponownie wynik dodatni (tab. 1). Dodatkowe badania nie zostały zlecone, nie zalecono również profilaktyki przeciw toksoplazmozowej. Matka dziecka negowała występowanie objawów infekcji w trakcie ciąży. Była to jej druga ciąża, w poprzedniej nie wykonywano u niej badań w kierunku zakażenia *Toxoplasma gondii*. W 27. hbd w badaniu ultrasonograficznym (USG) płodu stwierdzono wodogłowie oraz wysunięto podejrzenie krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Po tym badaniu matka dziecka została skierowana do poradni przy ośrodku o wyższym stopniu referencyjności, gdzie w 36. hbd podjęto decyzję o rozwiązaniu ciąży drogą cięcia cesarskiego z powodu pogarszającego się dobrostanu płodu.

Okres noworodkowy

Dziecko o masie ciała 3180 g urodziło się w 36. hbd z C2 P2 i zostało ocenione na 9/9 pkt w skali Apgar oraz na 1 pkt w Clinical Risk Index for Babies (CRIB). Urodzeniowy obwód głowy wynosił 34 cm. W przeciętnym badaniu USG stwierdzono stan po przebytym krwawieniu dokońcowym III stopnia z poszerzeniem układu komorowego i znacznym poszerzeniem rogów potylicznych (wodogłowie wrodzone). Tomografia komputerowa głowy potwierdziła obecność zwapnień w ścianach układu komorowego oraz tapetujących odcinkowo powierzchnię półkul mózgu, w tym w jądrach podkorowych (ryc. 1–4).

W 10. dobie życia oznaczono miano przeciwciał przeciwko toksoplazmie, otrzymując wyniki dodatnie we wszystkich klasach (tab. 1). Jednocześnie lekarze neonatolodzy zlecieli badanie porównania wzorów prążków swoistych przeciwciał klas IgG oraz IgM z krwi matki i dziecka metodą Western blot – nie odnotowano występowania różnic między prążkami. W płynie mózgowo-rdzeniowym noworodka pobranym w 5. dobie życia przy zastosowaniu metody reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (*real-time polymerase chain reaction*, RT-PCR) nie wykazano obecności swoistego DNA dla *Toxoplasma gondii*, ale na podstawie objawów obecnych u dziecka ustalono rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej.

Obwód głowy chłopca ulegał stopniowemu powiększaniu, co wymagało przeprowadzenia zabiegu neurochirurgicznego i założenia zbiornika Rickhama w 24. dobie życia pacjenta. Mimo tych działań wodogłowie narastało do 8. tygodnia życia; obwód głowy osiągnął 41,5 cm, co doprowadziło do podjęcia decyzji o założeniu zastawki komorowo-otrzewnowej w 12. tygodniu życia dziecka.

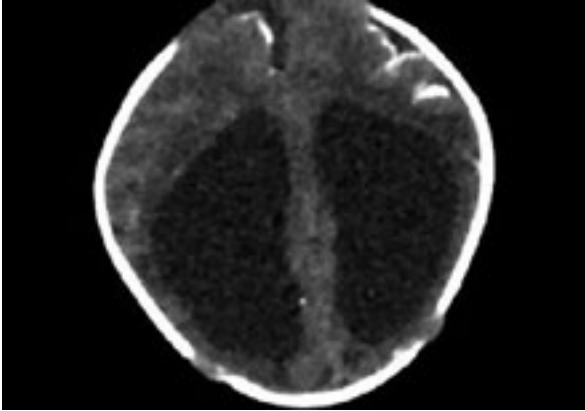
Czwarty miesiąc życia

W 4. miesiącu życia rozwój psychoruchowy dziecka określano jako opóźniony – chłopiec nie wodził wzrokiem, nie chwycił przedmiotów, przy leżeniu na brzuchu nie unosił głowy i tułowia. Konsultujący lekarz neurolog zalecił wykonanie elektroencefalografii (EEG), która wykazała asymetrię międzypółkulową i znacznego stopnia zmiany napadowe w lewej półkuli mózgu. Chłopiec był również objęty opieką okulistyczną z powodu stwierdzonych w badaniu dna obu oczu położonych skroniowo barwnikowych ognisk pozapalnych.

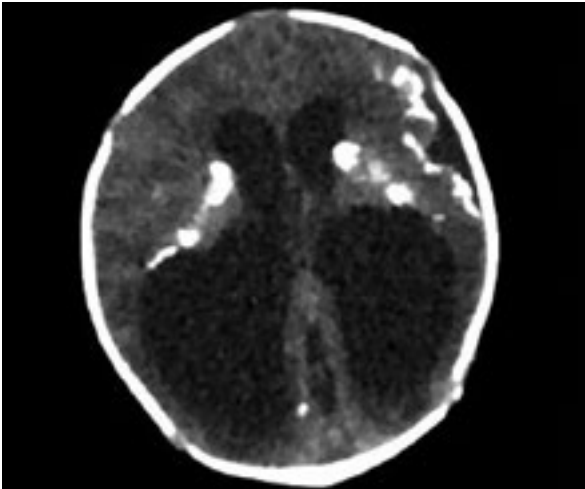
Czas wykonania	Wynik badania prenatalnego			Wynik badania po urodzeniu				
	8. hbd	11. hbd	16. hbd	10. dzień życia	4. miesiąc życia	5. miesiąc życia	9. miesiąc życia	
IgM	Dodatni*	–	Dodatni*	Dodatni*	→ Włączenie leczenia przeciwpierwotniakowego	Ujemny	Ujemny	Ujemny
IgG	–	Dodatni* – wysoka awidność	–	Dodatni (2008 IU/ml)		Dodatni (61,81 IU/ml)	Dodatni (36,6 IU/ml)	Dodatni (25,4 IU/ml)
IgA	–	–	–	Dodatni*		Ujemny	Ujemny	Ujemny

* Wykonano tylko badanie jakościowe, brak oznaczenia miana przeciwciał.

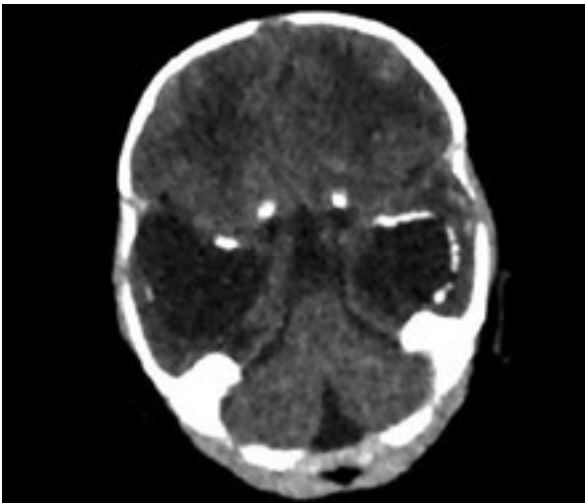
Tab. 1. Dostępne w dokumentacji badania stężenia przeciwciał przeciwko toksoplazmie wykonywane z krwi obwodowej u matki dziecka w trakcie ciąży oraz kolejne badania przeprowadzane u dziecka po urodzeniu



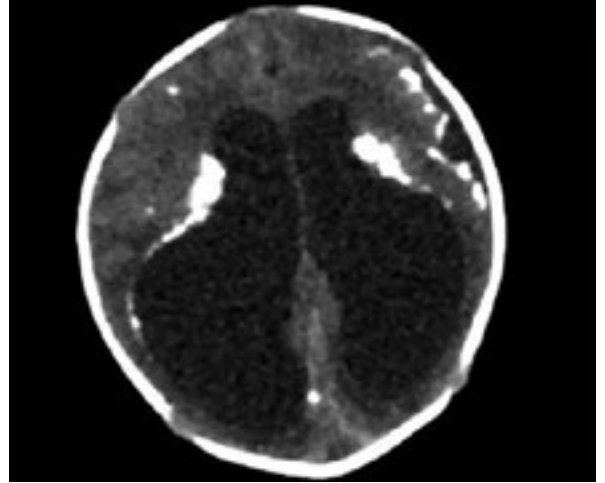
Ryc. 1. Obraz tomografii komputerowej głowy pacjenta – znaczne poszerzenie komór bocznych, zwapnienia w części korowej płatów czołowych z nasileniem po stronie lewej



Ryc. 2. Obraz tomografii komputerowej głowy pacjenta – obustronne poszerzenie układu komorowego z widocznymi zwapnieniami korbowymi po stronie lewej oraz w strukturach głębokich mózgu



Ryc. 3. Obraz tomografii komputerowej głowy pacjenta – zwapnienia okołokomorowe po stronie lewej i poszerzone obustronnie rogi skroniowe komór bocznych



Ryc. 4. Obraz tomografii komputerowej głowy pacjenta – zwapnienia korowe i w strukturach głębokich mózgu, poszerzenia komór

Dziecko nie wodziło wzrokiem za światłem, a w skrajnych położeniach gałek pojawiał się oczopląs rotacyjny.

Okres niemowlęcy

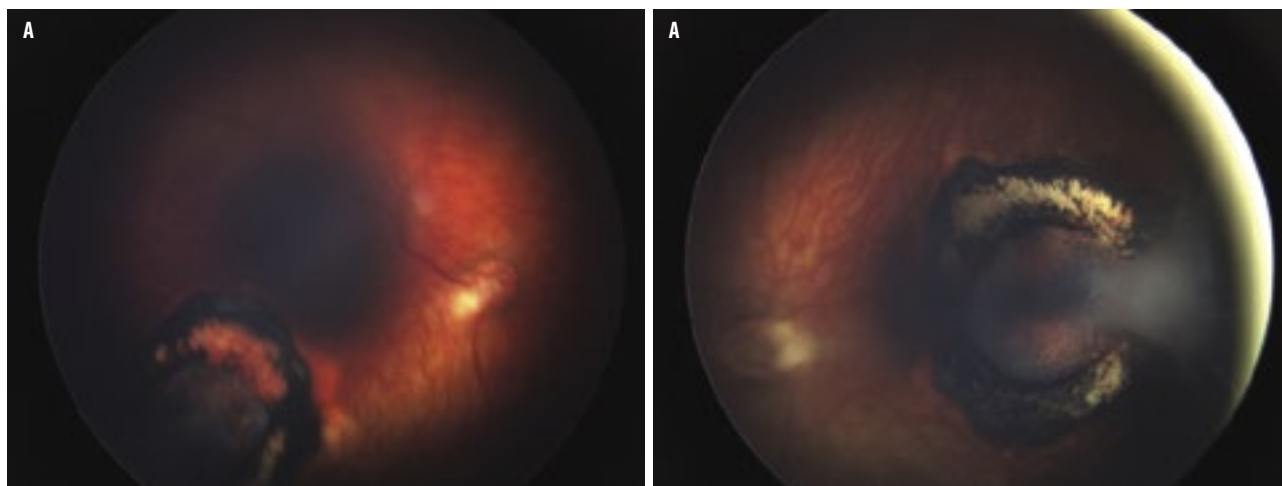
W kolejnych miesiącach coraz bardziej widoczne było opóźnienie psychoruchowego rozwoju dziecka. Chłopiec nie przewracał się samodzielnie, nie unosił głowy, nie próbował siadać. W badaniu zauważalne były obniżone napięcie mięśniowe i brak nawiązywania kontaktu wzrokowego. Dzięki intensywnej rehabilitacji w 11. miesiącu życia udało się uzyskać stabilne trzymanie główki, również w siedzeniu z podparciem, dziecko zaczęło się też obracać z brzucha na plecy. Obraz zmian dna oka w 12. miesiącu życia przedstawia ryc. 5. W badaniach kontrolnych obserwowano stopniowo obniżające się stężenie przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* w klasie IgG. Stężenia przeciwciał w klasach IgM i IgA podczas leczenia pozostawały ujemne (tab. 1). Po kolejnej kontroli neurologicznej zaplanowano hospitalizację na oddziale neurologii w celu pogłębienia diagnostyki i podjęcia decyzji o ewentualnym włączeniu leków przeciwdrgawkowych.

Leczenie

W 12. dniu życia do leczenia chłopca w warunkach szpitalnych włączono terapię przeciwpierwotniakową sulfadiazyną, pirymetaminą i kwasem folinowym, w dawkach przeliczanych na masę ciała dziecka. Terapia była kontynuowana w ramach opieki oddziału zakaźnego, a czas jej trwania zaplanowano na 24 miesiące.

OMÓWIENIE

Serologiczne badania w kierunku toksoplazmozy u kobiet w ciąży zostały wprowadzone w Polsce w 2005 roku. Mają one charakter przesiewowy, a ich celem jest wyodrębnienie grupy wysokiego ryzyka toksoplazmozy wrodzonej⁽²⁾.



Ryc. 5 A, B. Zmiany oczne w toksoplazmozie wrodzonej – obraz dna oka zarejestrowany kamerą siatkówkową RetCam 3 (ze zbiorów własnych). **A.** Dno oka prawego. Rozległa blizna pozapalna w tylnym biegunie z cechami zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego i wyraźnymi skupiskami barwnika częściowo pokrywającymi powierzchnię zmiany. Centrum blizny przesłonięte prześwitującą błoną łącznotkankową. Czynne kremowe ognisko zapalne przy tarczy nerwu wzrokowego. Nieregularny przebieg naczyń siatkówki. **B.** Dno oka lewego. Blizna pozapalna w tylnym biegunie o morfologii zmian podobnej jak w oku prawym. Część centralna blizny połączona z ciałem szklistym trakcyjnym pasmem tkanki włóknistej, część obwodowa wyraźnie ograniczona pierścieniem zaniku siatkówkowo-naczyniówkowego z barwnikiem. Ognisko czynnego procesu zapalnego w obrębie tarczy nerwu wzrokowego i w pęczku tarczowo-plamkowym – zmiana kremowa, uniesiona, o nieostrych granicach. Przebieg naczyń siatkówki nieprawidłowy

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. określa standardy organizacyjne opieki okołoporodowej, w tym badania przeciwciał przeciwko toksoplazmie:

1. do 10. tygodnia ciąży: „Badanie w kierunku toksoplazmozy (IgG, IgM), o ile ciężarna nie przedstawi wyniku potwierdzającego występowanie przeciwciał IgG sprzed ciąży”;
2. w 21.–26. tygodniu ciąży: „U kobiet z ujemnym wynikiem w I trymestrze – badanie w kierunku toksoplazmozy (IgM)⁽³⁾”.

Postępowaniem rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w celu wyodrębnienia grup wysokiego ryzyka zarażenia toksoplazmą jest wykonywanie badań przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* u kobiet przed planowaną ciążą⁽⁴⁾. Jeżeli takie badania nie zostały wykonane, należy oznaczyć stężenie przeciwciał – jednocześnie w obu klasach – jak najwcześniej po zajściu w ciążę. W przypadku otrzymania wyniku dodatniego w klasie IgM wskazane są badania kontrolne po 2–3 tygodniach, a następnie – w razie kolejnego dodatniego wyniku w jednej z klas przeciwciał – wdrożenie chemioprophylaktyki w okresie ciąży i kontynuowanie badań serologicznych co 2–3 tygodnie. Dodatni wynik w obu klasach przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* przemawia za prawdopodobnym zakażeniem płodu, które można potwierdzić za pomocą badania molekularnego płynu owodniowego pobranego w czasie amniopunkcji, najlepiej w 21. hbd. W przypadku potwierdzenia obecności DNA *Toxoplasma gondii* w płynie owodniowym konieczne jest włączenie leczenia przeciwpierwotniakowego⁽⁵⁾.

W opisywanym przypadku dodatni wynik badania przeciwciał u ciężarnej w klasach IgG i IgM w 8. hbd wskazywał na czynną toksoplazmozę i stanowił poważne ryzyko przejścia zakażenia na płód w bardzo wczesnym okresie ciąży⁽⁶⁾.

W takiej sytuacji rekomendowane jest oznaczenie u ciężarnej stężenia przeciwciał przeciw toksoplazmie w klasie IgA oraz włączenie chemioprophylaktyki za pomocą rowamycyny w dawce 3 g/dobę do porodu. Kolejne zalecane badanie diagnostyczne to badanie płynu owodniowego, pobranego około 21. hbd, na obecność DNA toksoplazmozowego (metodą PCR). Wykrycie DNA *Toxoplasma gondii* w płynie owodniowym i/lub nieprawidłowości w badaniu USG płodu zobowiązują do włączenia u ciężarnej, w miejsce rowamycyny, leczenia przeciwpierwotniakowego sulfadiazyną i pirymetaminą⁽⁷⁾. Potwierdzeniem zarażenia w pierwszym badaniu tomografii komputerowej głowy pacjenta, wykonanej po urodzeniu, były charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej zwapnienia śródmózgowe. Badanie dna oka wykazało również obecność zmian pozapalnych, będących potwierdzeniem toksoplazmozy ocznej⁽⁸⁾. Dziecko prezentowało objawy triady Sabina–Pinkertona (zapalenie siatkówki i naczyńiówki oka, wodogłowie oraz zwapnienia śródmózgowe), która stanowi manifestację toksoplazmozy wrodzonej⁽⁹⁾.

Leczenie przeciwpierwotniakowe zostało włączone w 12. dobie życia dziecka, ma ono jednak za zadanie zahamowanie dalszego postępu choroby i zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotów^(10,11). Nie dysponujemy lekami, za pomocą których moglibyśmy wyeliminować *Toxoplasma gondii* z organizmu dziecka, a skutki zmian, jakie ten pierwotniak wywołał, będą widoczne przez całe życie chłopca.

WNIOSKI

W opisywanym przypadku dodatni wynik badania przeciwciał w klasach IgG i IgM u ciężarnej w 8. hbd wskazywał na czynną toksoplazmozę i stanowił poważne ryzyko zarażenia

płodów w bardzo wczesnym okresie ciąży⁽¹²⁾. Mimo takich danych matka dziecka nie została skierowana do dalszej diagnostyki, nie zalecono jej również profilaktyki lub leczenia przeciwpierwotniakowego. Po urodzeniu dziecko prezentowało objawy triady Sabina–Pinkertona, której obecność ostatecznie potwierdziła rozpoznanie toksoplazmozy wrodzonej. Pozwala to na stwierdzenie, że matka dziecka już w czasie ciąży powinna być poddana pogłębionej diagnostyce oraz – odpowiednio do jej wyników – profilaktyce lub terapii przeciwpierwotniakowej⁽¹³⁾. Jest to szczególnie ważne wobec faktu, że włączone po urodzeniu dziecka leczenie przeciwtoksoplazmatyczne nie jest w stanie cofnąć skutków zarażenia *Toxoplasma gondii*, może jedynie zahamować dalszy postęp choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Niezgoda A, Dobrzańska A: Toksoplazmoza wrodzona – rozpoznawanie i leczenie. *Przew Lek* 2008; 11: 44–50.
2. Niezgoda A, Michalska E, Czech-Kowalska J et al.: Standard postępowania w toksoplazmozie wrodzonej. *Stand Med Pediatr* 2018; 15: 521–529.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1756).
4. Milewska-Bobula B, Lipka B, Gołąb E et al.: Proponowane postępowanie w zarażeniu *Toxoplasma gondii* u ciężarnych i ich dzieci. *Przegl Epidemiol* 2015; 69: 403–410.
5. Soares JAS, Caldeira AP: Congenital toxoplasmosis: the challenge of early diagnosis of a complex and neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; 52: e20180228.
6. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Thiébaud R, Leproust S, Chêne G et al.: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369: 115–122.
7. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R et al.; TOXOGEST Study Group: Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 386.e1–386.e9.
8. Kieffer F, Wallon M: Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* 2013; 112: 1099–1101.
9. Hampton MM: Congenital toxoplasmosis: a review. *Neonatal Netw* 2015; 34: 274–278.
10. Paul M, Szczapa J, Jaworska A et al.: Ocena skuteczności leczenia dzieci z toksoplazmozą wrodzoną rozpoznaną na podstawie pourodzeniowych badań przesiewowych. *Przegl Ped* 2003; 33: 46–53.
11. Paul M: Toksoplazmoza – groźna choroba pasożytnicza kobiet ciężarnych i pacjentów z osłabioną funkcją układu odpornościowego. *Kosmos* 2005; 54: 77–88.
12. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases: Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* 2017; 139: e20163860.
13. Serranti D, Buonsenso D, Valentini P: Congenital toxoplasmosis treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 193–198.