

CEREBRÁLNÍ TOXOPLASMÓZA U NEMOCNÉHO S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKÉMIÍ PO ALOGENNÍ NEPŘÍBUZENSKÉ TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK

MUDr. Ladislav Slováček^{1,2}, prof. MUDr. Ladislav Jebavý, CSc.^{1,2}, MUDr. Birgita Slováčková, Ph.D.³,
MUDr. Jan M. Horáček, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Jaroslav Cerman, Ph.D., MUDr. Pavel Žák, Ph.D., MUDr. Petr Prášil

¹Katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové

³Psychiatrická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Autoři uvádějí kazuistiku cerebrální toxoplasmózy u nemocného s chronickou myeloidní leukémií po alogenní nepříbuzenské transplantaci krvetvorných buněk.

Interní Med. 2006; 10: 462–465

Úvod

Pojem myeloproliferativní choroby zahrnuje onemocnění vznikající na základě maligní transformace hemopoetické kmenové buňky. Výsledkem transformace je nekontrolovaná proliferace hemopoetické kmenové buňky s její následnou diferenciací. Porucha pluripotentní kmenové buňky se projevuje abnormální proliferací erytrocytové, granulocytové a megakaryocytové řady. S postupem času také fibrotizací kostní dřeně a extramedulární krvetvorbou (ve slezině a játrech). Nejde obvykle o izolovanou proliferaci jedné řady, ale většinou jsou postiženy v různém stupni i řady ostatní. Jednotlivé choroby z této skupiny onemocnění jsou geneticky velmi nestabilní a vznik dalších změn pak vede k jejich přechodu do akutní leukémie. Podle francouzsko-americko-britské klasifikace (FAB) se myeloproliferativní choroby člení na: chronickou myeloidní leukémii, polycythaemii vera, esenciální trombocytemii a idiopatickou myelofibrózu (10).

Chronická myeloidní leukémie (CML) je klonální nádorové onemocnění vyznačující se neoplastickou transformací hemopoetické kmenové buňky. CML představuje 15 % všech leukémií a současně 20–25 % leukémií dospělého věku. Incidence CML je 1,6 nových případů na 100 tisíc obyvatel. V České republice je ročně diagnostikováno 150–200 nových onemocnění. Medián věku při stanovení diagnózy je 56 let (10). CML je charakterizována heterogenitou průběhu, třífázovým charakterem vývoje a u 95 % nemocných přítomností chromozomální abnormality, tj. translokace chromozomu 9 a 22 označovaná jako Philadelphský chromozom (Ph1+) (2, 8, 10). Produktem Ph1+ chromozomu je fúzní gen BCR-ABL zajišťující následnou syntézu proteinu p210 s konstitutivní tyrozinikázovou aktivitou. Účinkem tohoto enzymu dochází k neregulované (chaotické)

fosforylaci tyrozinových zbytků cytoplazmatických proteinů, hrajících důležitou roli v regulaci adheze, motility, proliferace, diferenciace a apoptózy (10). CML se vyznačuje třemi fázemi: chronickou, akcelerovanou a blastickým zvratem. Jednotlivé fáze v sebe plynule přecházejí, ale jejich obrazy se navzájem liší. Chronická fáze CML se vyznačuje 5–6letým mediánem stabilizace, v krevním obraze nacházíme leukocytózu, v diferenciálním rozpočtu je zastoupení všech vývojových stadií leukocytů s posunem až k blastům. Objektivně dominuje splenomegalie. Akcelerovaná fáze CML se vyznačuje 6–9měsíčním mediánem stabilizace. Blastický zvrat CML má medián přežití 3–6 měsíců. Klinický obraz již zahrnuje symptomy rozvinuté akutní leukémie. Potvrzením diagnózy CML je průkaz Ph1+ chromozomu nebo BCR-ABL translokace (10). Současnou léčebnou možností CML je zejména u mladších nemocných, v chronické fázi onemocnění, kteří mají HLA shodného dárce, alogenní transplantace krvetvorných buněk. Není-li k dispozici dárce, obvykle se zahajuje léčba interferonem alfa v monoterapii nebo v kombinaci s cytosinarabinsidem nebo hydroxyureou. Konvenční chemoterapii rozumíme hydroxyureu event. busulfan. Od roku 2002 je další léčebnou možností imatinib mesylát – Glivec. Jedná se o inhibitor tyrozinikázové aktivity BCR-ABL genu, který selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu BCR-ABL pozitivních leukemických buněk pacientů s CML. Znamená to, že je schopen cíleně zasáhnout nádorové buňky a současně ušetřit buňky normální krvetvorby (10). Léčení pokročilejších stadií onemocnění znamená kombinovanou chemoterapii s poměrně malou dlouhodobou úspěšností. Dalšími perspektivními možnostmi léčby CML jsou již první zkušenosti nejen s novými cytostatiky, ale také vakcinační a genová terapie (10).

Vlastní pozorování

45letý muž

Anamnesticky

Rodinná anamnéza: nevýznamná.

Osobní anamnéza: od července roku 2000 se pacient léčil pro CML Litalirem (hydroxycarbamidum) do března 2004. Dne 18. 3. 2004 proběhla alogenní nepříbuzenská transplantace krvetvorných buněk. Dle kontrolní sternální punkce 29. 9. 2004 – 100% dárcovský chimerismus, BCR/ABL negativní. Podle další kontrolní sternální punkce 5. 1. 2005 trvala remise onemocnění. V červnu 2004 byla zjištěna trombotická trombocytopenická purpura, pravděpodobně sekundární – následek terapie cyklofosfamidem, s neurologickými a renálními projevy. V její terapii opakované plasmaferézy. V průběhu plasmaferéz se objevovala apatie, amence, chabá paréza levé horní končetiny a fascikulace na pravé horní končetině, pro podezření na mozkovou afekci bylo provedeno CT vyšetření mozku s nálezem difúzní atrofie bez dalšího patologického nálezu. Proto byla provedena magnetická rezonance mozku s nálezem vícečetných drobných postischemických ložisek o velikosti 2–6 mm v paraventrikulární zóně bílé hmoty obou hemisfér, subakutní ischemie o velikosti asi 12 mm v oblasti thalamu vpravo, obdobné ložisko vlevo. 18. 6. 2004 při plánované plasmaferéze nastal kolapsový stav, laboratorně byla potvrzena těžká anémie (hemoglobin 41 g/l) a výrazné porušení koagulačních parametrů – nelze vyloučit infekční komplikaci s disseminovanou intravaskulární koagulopatií. Dle UZ a CT vyšetření břicha se jevil podezření na krvácení do dutiny břišní. Následně bylo provedeno cílené angiografické vyšetření v oblasti dutiny břišní k verifikaci zdroje krvácení, bylo prokázáno krvácení z více míst ve stěně vzestupného

tračníku, které nelze ošetřit embolizačně, proto došlo k chirurgické revizi dutiny břišní z vitální indikace. Peroperačně bylo zjištěno krvácení do hepatálního ohbí tračníku, provedena pravostranná hemikolektomie s ileostomií. V dubnu 2005 byl zjištěn obstrukční ikterus na podkladě choledocholithiázy s dilatací intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest, což bylo řešeno cestou endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP). Alergická anamnéza: negativní. Návyky: nekuřák, alkohol nepožívá, abúzus léků neuvádí. Farmakologická anamnéza: v den přeložení nemocného: Amoksiklav 3×1,2 gr. denně i.v., Dexona 4 mg 3× denně i.v., Epanutin 250 mg 3× denně i.v., Ulcosan tbl 2×1, Agen tbl á 5 mg 2×1, Ramil tbl á 1,25 mg 2× 1/2, Fludrocortison tbl á 0,1 mg 2×1 – vše cestou nasogastrické sondy, infuzní terapie. Pracovní a sociální anamnéza: plný invalidní důchod, dříve pracoval jako tesař, ženatý, bydlí s manželkou a dětmi.

Nynější onemocnění

Od 19. 12. 2005 do začátku ledna 2006 byl pacient hospitalizován na spádovém neurologickém oddělení pro protražovaný epileptický paroxysmus. Po stabilizaci celkového stavu byl přeložen k další léčebné intervenci na oddělení klinické hematologie. **Subjektivně:** pacient se cítí dobře, stolice a močení je bez potíží, chuť k jídlu je dobrá, bez teplot, bez zjevného infekčního onemocnění, bez krvácivých projevů.

Objektivní fyzikální nálezy při přijetí

Hmotnost 58 kg, výška 175 cm, krevní tlak 130/85 torrů, pulz 72/min., dechová frekvence 16/min., axilární teplota 36,5 °C. Byl přivezen na lůžku, zajištěn centrální žilní katetr, permanentní močový katetr, nasojejunální sonda. Byl dezorientovaný časem, místem i osobou, bradypsychický, odpovídal s latencí, performance status 3–4. Anizokorie vlevo (dle dokumentace pozánětlivé změny – stav po iridocyklitidě), hepatomegalie (2 cm pod žeberní oblouk). Spastické držení horních i dolních končetin. V sakrální krajině zarudnutí o průměru 1 cm – incipientní dekubit. Ostatní interní fyzikální nálezy v normě.

Vyšetření

Laboratorní a pomocná vyšetření

Hematologické vyšetření: sedimentace červených krvinek 10/24, leukocyty $3,74 \times 10^{12}/l$, erytrocyty $2,55 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 89 g/l, hematokrit 0,262, střední objem erytrocytu 102,7 fl, trombocyty $36 \times 10^9/l$, tyče 2% (vstupní)... 47% (při febrilii), neutrofilie 44%, monocytie 1%, lymfocytie 4%, metamyelocyt 2%, myelocyt 1%, plazmatická buňka 1%. **Biochemické vyšetření séra:** urea 11,9 mmol/l, kreatinin 202 μmol/l, celková bílkovina 72,7 g/l, al-

bumin 37,4 g/l, C – reaktivní protein 5 mg/l (vstupní) ...317 mg/l (při febrilii), ostatní parametry v normě.

Biochemické vyšetření moči: v normě. **EKG:** normální křivka.

Sérologicky komplement fixační reakce (KFR) 1:512, imunoglobuliny IgM, IgA, IgE a IgG – vše pozitivní, avidita IgG – hraniční, PCR vyšetření na *Toxoplasma gondii* z krve a mozkomíšního likvoru – obě negativní.

Zobrazovací a doplňková vyšetření

Magnetická rezonance mozku (při přijetí):

Závěr: kulovité ložisko v levém hypothalamu až thalamu velikosti 20–25 mm, diferenciálně diagnosticky zvažován mozkový tumor (gliom), zánětlivé ložisko a mnohočetná neexpanzivní ložiska gliózy bílé hmoty supratentoriálně nejasné etiologie. **RTG vyš. plic (při přijetí):** Závěr: normální nálezy na nitrohrudních orgánech. **UZ vyš. břicha (při přijetí):** Závěr: normální nálezy na nitrobřišních orgánech. **UZ vyš. štítné žlázy (při přijetí):** Závěr: normální nálezy na štítné žláze. **Diagnostická lumbální punkce (při přijetí):** Závěr: mozkomíšní mok cytologicky, biochemicky a kultura negativní. **Histologické vyš. z biopsovaného kulovitého ložiska mozku:** Závěr: prokázány toxoplasmové cysty mozku. **PCR vyš. z biopsovaného kulovitého ložiska mozku:** Závěr: potvrzen průkaz cerebrální toxoplasmózy. **Parazitologické vyš. z biopsovaného kulovitého ložiska mozku:** Závěr: potvrzen průkaz cerebrální toxoplasmózy. **Magnetická rezonance mozku (1. kontrolní – po 1. týdnu antitoxoplasmové terapie):** Závěr: nálezy regrese kulovitého ložiska – zmenšeno na 12 mm. **Magnetická rezonance mozku (2. kontrolní – po 3. týdnu antitoxoplasmové terapie):** Závěr: mírně se prstenčité opaleskovalo ložisko o velikosti 9 mm v blízkosti III. komory vlevo, bez expanzivního chování, bez edému v okolí. Při srovnání s minulým vyšetřením došlo ke kompletní regresi ložiskových změn v oblasti thalamů. Dále došlo k regresi velikosti ložisek v paraventriculární zóně bílé hmoty obou mozkových hemisfér – tato ložiska se po podání kontrastní látky neopacifikovala. Infratentoriálně bez ložiskových změn. Není středočárový posun, nejsou známky poruchy cirkulace likvoru. **RTG vyš. plic (na počátku 4. týdne antitoxoplasmové terapie):** Závěr: srdeční stín a mediastinum nebylo rozšířené, v obou plicních křídlech splyvající nehomogenní infiltráty více vpravo, bilaterální pneumonické infiltráty. **RTG vyš. plic. (na přelomu 1. a 2. týdne po zaintubování pacienta a napojení na umělou plicní ventilaci):** Závěr: pozvolná regrese splyvajících nehomogenních infiltrátů v obou plicních křídlech. **RTG vyš. plic (na přelomu 3. a 4. týdne po zaintubování pacienta a napojení na umělou plicní ventilaci):** Závěr: vý-

znamná regrese splyvajících nehomogenních infiltrátů v obou plicních křídlech.

Konziliární vyšetření

Neurologické konzilium (při přijetí): Závěr: nálezy spastického držení horních i dolních končetin nejasné etiologie. Doporučení: doplnit magnetickou rezonanci mozku. **Neurochirurgické konzilium:** Závěr: spastické držení horních i dolních končetin. Dle magnetické rezonance mozku nálezy kulovitého ložiska v levém hypothalamu až thalamu velikosti 20–25 mm, diferenciálně diagnosticky zvažován mozkový tumor (gliom) a zánětlivé ložisko, a mnohočetná neexpanzivní ložiska gliózy bílé hmoty supratentoriálně nejasné etiologie. Doporučení: provést biopsickou verifikaci z kulovitého ložiska. **Infektologické konzilium:** Závěr: histologické vyšetření prokázalo toxoplasmové cysty. Diagnóza cerebrální toxoplasmózy potvrzena i pozitivním PCR a parazitologickým vyšetřením z biopsovaného kulovitého ložiska. Doporučení: doplnit vyšetření: sérologicky: komplement fixační reakce, imunoglobuliny IgM, IgA, IgE a IgG, avidita IgG, PCR vyšetření na *Toxoplasma gondii* z krve a mozkomíšního likvoru. V terapii cerebrální toxoplasmózy kombinace pyrimethaminu 50 mg denně a sulfadiazinu 4 g denně. Pro snížení hematotoxického účinku pyrimethaminu byl pacient zajištěn kyselinou listovou v dávce 15 mg denně. Po ukončení 4týdenní terapie výše uvedenými chemoterapeutiky kontrolní magnetická rezonance mozku a doživotní zajištění pacienta 400 mg sulfamethoxazolu s 80 mg trimethoprimu denně.

Průběh hospitalizace

Pětačtyřicetiletý pacient s CML diagnostikovanou v červenci roku 2000, v léčbě Litalirem (hydroxycarbamid) do 1. poloviny března roku 2004, po alogenní nepřibuzenské transplantaci krvetvorných buněk po přípravném režimu BuCy (busulfan/cyklofosfamid) provedené ve 2. polovině března roku 2004. Po transplantaci byla dvakrát provedena kontrolní sternální punkce: 1. 29. 9. 2004 – 100% dárce chimerismus, BCR/ABL negativní, 2. 5. 1. 2005 – trvá remise onemocnění.

Pacient byl přeložen ze spádového neurologického oddělení na počátku ledna roku 2006, kde byl hospitalizován pro protražovaný epileptický paroxysmus, na oddělení klinické hematologie k dalšímu vyšetření a léčebné intervenci. Iniciálně byl za hospitalizace pacient neurologicky přešetřen s nálezy spastického držení horních i dolních končetin nejasné etiologie. Bylo doplněno vyšetření mozku magnetickou rezonancí s nálezem kulovitého ložiska v levém hypothalamu až thalamu velikosti 20–25 mm, diferenciálně diagnosticky zvažován mozkový tumor (gliom), zánětlivé ložisko a mnoho-

četná neexpanzivní ložiska gliózy bílé hmoty supratentoriálně nejasné etiologie (zvažována postischemická či poléková etiologie). Vzhledem k tomu, že nešlo vyloučit i možnou nádorovou duplicitu (suspekce na metastatické poškození mozku), byl proveden základní onkoscreening (RTG vyš. plic, UZ vyš. břicha, UZ vyš. štítné žlázy), který byl negativní. Dále byla provedena diagnostická lumbální punkce – mozkomíšní likvor cytologicky, biochemicky a kulturačně negativní.

Pacient byl prezentován neurochirurgovi, který doporučil provést biopsii z kulovitého ložiska v levém hypothalamu (provedena 9. 1. 2006). Histologické vyšetření prokázalo toxoplazmové cysty. Diagnóza cerebrální toxoplasmózy byla potvrzena i pozitivním PCR a parazitologickým vyš. z biotovaného ložiska. Nález toxoplasmózy byl konzultován s infekcionista, který doporučil doplnit vyšetření: sérologicky komplement fixační reakci (1:512), imunoglobuliny IgM, IgA, IgE a IgG (vše pozitivní), aviditu IgG (hraniční), PCR vyš. na *Toxoplasma gondii* z krve a mozkomíšního likvoru (obojí negativní). V antitoxoplazmové terapii doporučena kombinace pyrimethaminu 50 mg denně a sulfadiazinu 4 g denně. Pro snížení hematotoxického účinku pyrimethaminu byl pacient zajištěn kyselinou listovou v dávce 15 mg denně. Po ukončení intenzivní 4týdenní antitoxoplazmové terapie výše uvedenými chemoterapeutiky bude pacient doživotně zajištěn 400 mg sulfamethoxazolu denně s 80 mg trimethoprimu denně.

Po 1. týdnu výše uvedené terapie byl pacient dezorientován, amentní a bradypsychický, bylo provedeno kontrolní vyšetření mozku magnetickou rezonancí s nálezem regrese ložiska – zmenšeno na 12 mm. Postupně byla redukována dávka kortikoidu, který byl nasazen v rámci protiedematózní terapie po biopsii z kulovitého ložiska mozku. Pro uspokojivý perorální příjem potravy a tekutin a uspokojivé laboratorní nutriční parametry byla ukončena nutriční podpora cestou nasajejunální sondy. Třetí týden terapie cerebrální toxoplasmózy bylo provedeno plánované kontrolní vyšetření mozku magnetickou rezonancí s nálezem kompletní regrese ložiskových změn v oblasti thalamů. Na počátku 4. týdne intenzivní antitoxoplazmové terapie má pacient febrilii, vlhký produktivní kašel s velmi obtížnou expektorací, fyzikálně nález difuzních chřepů, laboratorně pozitivní humorální zánětlivá odpověď (vzestup C-reaktivního proteinu z 5 na 317 mg/l), posun v tyčích (47 %). Dle RTG vyš. plic nález splyvajících nehomogenních infiltrátů v obou plicních křídlech, více však vpravo. V terapii byla zahájena empirická antibiotická clona – piperacilin s tazobaktamem (Tazocin) 3x 4,5 g denně i. v., zahájena intenzivní toileta dýchacích cest, podpůrná oxygenoterapie. Nadále však probíhala progresse celkového stavu, pacient byl centralizovaný,

oligurický. Pro rozvíjející se septický šok s ARDS byl přeložen na jednotku intenzivní péče, zaintubován a řízeně ventilován, s přechodnou katecholaminovou podporou, s intenzivní protiinfekční terapií. Byla dokončena intenzivní 4týdenní antitoxoplazmová terapie, pokračovalo se v terapii sulfamethoxazolem a trimethoprimem. U pacienta nastala pozvolná regrese celkového stavu včetně hodnot humorální zánětlivé odpovědi. Po necelých 4 týdnech byl pacient extubován, kontrolní RTG vyš. plic s výraznou regresí nálezu. K pozvolné rehabilitaci byl pacient přeložen na standardní hematologické oddělení.

Diskuze a závěr

Toxoplasmóza je onemocnění, které se řadí mezi zoonózy, tj. nákazy přenosné ze zvířat na člověka (5, 6, 12). Původce toxoplasmózy – prvok *Toxoplasma gondii* – byl objeven v roce 1908 u gondiho saharského z čeledi severoafrických pamyší hřebenoprstých. Onemocnění u člověka vyvolané *Toxoplasma gondii* rozpoznal až v roce 1923 český oftalmolog J. Janků u případu zemřelého dítěte s kongenitálním hydrocefalem, s mikroftalmem a kolobomem žluté skvrny (6). Konečným hostitelem této kokcidie jsou výlučně kočkovité šelmy, v jejichž střevě dochází k pohlavnímu rozmnožování a vytváření tzv. oocyst, které jsou spolu s trusem vylučovány do prostředí, kde se jimi může nakazit mezihostitel. Mezihostitelem se může stát v podstatě jakýkoliv teplokrevný živočich včetně člověka. Přenos parazita z mezihostitele (v přírodě nejčastěji hlodavce) do konečného hostitele – kočky probíhá formou predace (3). Zdroj infekce pro člověka je více, patrně nejvýznamněji se při šíření nákazy uplatňují: pozření oocyst vyloučených kočkovitou šelmou, pozření nedostatečně tepelně upraveného masa obsahujícího tkáňové cysty parazita či jiného produktu hospodářských zvířat (mléko, vejce), manipulace s nakaženými zvířaty (3, 6). Vstupní branou infekce mohou být veškeré sliznice, zažívací trakt, porušená kůže a vzácněji i respirační trakt (1, 3). U plodu potom i neporušená placenta v případě, že u matky proběhne v období gravidity akutní fáze infekce. Inkubační doba u člověka nebyla dosud přesně stanovena, pohybuje se však v rozmezí cca 10 dnů až 3 týdnů (3, 6, 11, 14). V obranných reakcích makroorganismu vůči toxoplasmóze se uplatňuje jak humorální, tak buněčná imunita. Cirkulující protilátky mají protekční aktivitu vůči proliferativním formám *Toxoplasma gondii*, nemohou však eliminovat její cystickou formu. Protekční úloha buněčné imunity není ještě dostatečně známa. Podle současných znalostí prodělané onemocnění nevyklučuje možnost nové nákazy (3, 6). Výskyt toxoplasmózy je zaznamenán po celém světě, v evropských zemích má protilátky proti toxoplasmóze vytvořeno 10–60 % obyvatelstva v závislosti na stra-

vovacích zvyklostech (3, 21). Vyšší výskyt je zaznamenáván v zemích vyznačujících se oblíbenou konzumací nedostatečně tepelně zpracovaného masa (6). V České republice se séropozitivita (přítomnost protilátek v krvi) pohybuje kolem 20–40 % (6). Klinický obraz toxoplasmózy u člověka zahrnuje ve většině případů průběh podobný běžné viroze, za níž bývá dosti často chybně diagnostikována (6, 17). Po odeznění příznaků akutní infekce přežívá parazit v člověku ve formě tkáňových cyst až do konce jeho života (3, 19). Onemocnění se tedy nejčastěji projevuje pouze zvýšenými teplotami, bolestmi hlavy, únavou, zduřením zevních mízních uzlin (3, 5, 6, 17). Akutní nákaza může někdy přejít do chronického stadia, často ale infekce proběhne úplně nepozorovaně a pozná se pouze podle nálezu specifických antitoxoplazmových protilátek v krvi, které mohou v nízkých hodnotách přetrvávat i po celý život (tzv. latentní forma nákazy) (3, 6). Vnímavost vůči toxoplasmóze je všeobecná. Toxoplasmóza se dělí na získanou a vrozenou (3, 6, 13, 15, 16). Formy získané toxoplasmózy se liší dle typu postiženého orgánu. Nejčastěji se setkáváme s uzlinovou, oční nebo mozkovou toxoplasmózou (3, 16, 18, 19, 20). Zvláštní pozornost zasluhují případy tzv. primoinfekce v graviditě. Uzlinová forma toxoplasmózy se projevuje zjm. submandibulární lymfadenopatií, ale i axilární či inguinální. Vyskytuje se převážně u mladých lidí a cca 10 % zánětů mízních uzlin je toxoplazmového původu (3, 6). Oční forma se vyznačuje zánětlivým poškozením očního aparátu, nejčastěji retinitidou (zánětem sítnice) (16). S mozkovou formou toxoplasmózy se setkáváme u imunokompromitovaných nemocných, zjm. pak nemocných s AIDS či nemocných s hematologickou malignitou (4, 7, 14, 20). Gynekologická forma se může projevit sterilitou, opakovanými aborty, patologickým těhotenstvím apod. Ostatní formy toxoplasmózy jsou méně časté (3, 6). Velmi závažnou však zůstává infekce lidského plodu, tzv. vrozená (kongenitální) toxoplasmóza. Může k ní dojít během akutní infekce matky v kterémkoliv období těhotenství. V našich podmínkách se vrozená toxoplasmóza vyskytuje vzácně (cca 2 promile neléčených těhotných žen) a může postihnout novorozence některými komplikacemi, z nichž nejčastější je psychická a somatická retardace, strabismus, retinitidy, drobné kalcifikace v mozku, křečové stavy (6). V diagnostice toxoplasmózy se více než přímý průkaz přítomnosti toxoplazmy v lidském organismu, který je značně obtížný, využívá laboratorní diagnostika založená na průkazu specifických protilátek (3, 4, 6). Téměř třetina naší populace však toxoplasmózu prožila a určité hladiny protilátek u ní přetrvávají. Zpravidla nestačí zjistit, zda pacient má, či nemá protilátky proti *Toxoplasma gondii*. Pro posouzení rizika infekce plodu nebo potřeby terapie

je klíčová znalost fáze infekce. Na ni můžeme usuzovat z dynamiky protilátek jak celkových, tak i jednotlivých tříd imunoglobulinů (6). Při akutní toxoplasmóze hladiny protilátek stoupají – IgM a IgA strmě, IgG pozvolna, takže v séru lze zjistit vysoký obsah specifických protilátek izotypů IgM a IgA, zatímco hladiny IgG jsou ještě nízké; v samém počátku infekce dokonce nemusí být tvorba IgG vůbec zahájena. Po odeznění akutní fáze jsou titry celkových protilátek stabilní nebo klesají, hladiny IgM a IgA postupně klesají k hranici citlivosti stanovení, zatímco IgG se dlouhodobě udržují na vysokých hodnotách nebo pomalu klesají (6). U osob s latentní toxoplasmózou jsou titry celkových protilátek nízké, trvale se udržují nízké hladiny IgG; antitoxoplasmické IgA a IgM nejsou v séru přítomny. Základním vyšetřením se zjišťuje, zda je pacient infikován *Toxoplasma gondii* a je-li pravděpodobné, že se nachází v akutním stadiu infekce. V České republice je pro stanovení celkových protilátek nepoužívanější metodou komplementifixační reakce (KFR), případně nepřímá imunofluorescence (NIFR) (6). Protilátky IgM jsou markerem akutní infekce, neboť zpravidla vymizí do devíti měsíců po nákaze. Protilátky IgA jsou důležitým potvrzením akutní infekce, neboť IgA zpravidla vymizí dříve než IgM. Protilátky IgG, jsou-li přítomny ve vysokých hladinách, svědčí spíše pro odeznívající než akutní infekci. V posledních letech se stále častěji využívá k určení fáze toxoplasmózy i stano-

vení avidity protilátek IgG (3, 6). Protilátky, které se tvoří v prvních týdnech infekce, se k antigenu vážou méně pevně. V průběhu onemocnění avidita narůstá. Při vyšetřování imunokompetentních osob s podezřením na toxoplasmózu vystačíme s méně citlivými metodami, neboť při skutečně akutní toxoplasmóze jsou hladiny IgM a IgA velmi vysoké (6, 13). Zdaleka ne u všech případů je jediným cílem vyšetření odhalit případnou akutní toxoplasmózu. U HIV pozitivních pacientů a u dárců či příjemců orgánů při transplantacích bývá potřeba zjistit i latentní infekci, která by se při pozdějším oslabení imunity hostitele (postup infekce HIV, imunosuprese při a po transplantaci krevetvorných buněk či orgánů, přenos infekce do prostředí neimunního příjemce orgánu aj.) mohla reaktivovat (6, 13, 18). Léčbu toxoplasmózy je nutno zahájit co nejdříve. Asymptomatické a lehčí formy toxoplasmózy u osob, které nejsou imunitně oslabené, se zpravidla neléčí, nebo se pouze podávají prostředky posilující imunitní systém (vitaminoterapie) (3, 6). Osoby s nedostatečnou imunitou, nemocní s očním nebo jiným orgánovým postižením a gravidní ženy s podezřením na primoinfekci v graviditě a děti s vrozenou nebo získanou toxoplasmózou je nutno léčit (1, 5, 6, 12). Specifická terapie u imunokompromitovaných osob není rutinně indikovaná vyjma primární infekce během těhotenství, aktivní chorioretinitis, myocarditis nebo jiného orgánového postižení. V terapii toxoplasmózy u dospělého

člověka se používá kombinace pyrimethaminu v dávce 25–50 mg denně se sulfadiazinem v dávce 2–6 gramu denně (ve 4 dílích dávkách) po dobu 4 týdnů. Po této intenzivní léčbě následuje celoživotní léčba 400 mg sulfamethoxazolu s 80 mg trimethoprimu (3, 9, 15, 21). V případě intolerance sulfadiainu lze v kombinaci terapii s pyrimethaminem použít clindamycin (3, 9, 15). K minimalizaci hematotoxického účinku pyrimethaminu se podává kyselina listová v dávce 10 mg denně (3, 9, 15). Prevence toxoplasmózy a epidemiologická opatření zahrnují zjm. nekonzumovat syrové, nedostatečně tepelně upravené maso a útroby (zejména játra) a nepasterizované mléko, udržovat příslušnou osobní a kolektivní hygienu při styku se zvířaty. Každý případ onemocnění člověka by měl být hlášen a statisticky evidován, přičemž izolace nemocného a ohnisková dezinfekce není nutná. Je doporučováno provádět profylaktickou léčbu k zábraně reaktivace a rozvoji manifestního onemocnění u osob s oslabenou imunitou (6).

V případě našeho pacienta lze konstatovat, že vyšetřovací program i léčba cerebrální toxoplasmózy odpovídá dostupným českým i zahraničním literárním pramenům.

MUDr. Ladislav Slováček

Katedra válečného vnitřního lékařství
Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany
500 01 Hradec Králové 1, Třebešská 1575
e-mail: ladislav.slovacek@seznam.cz

Literatura

- Alappat JP, Mathew CF, Jayakumar K. et al. A case of cerebral toxoplasmosis. *Neurol India* 2000, 48: 185–187.
- Beauvais B, Garin JF, Lariviere M, Languillat G. Toxoplasmosis and chronic myeloid leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells* 1976, 16 (2): 169–184.
- Berkow R. et al. Merck Manual – Kompendium klinické medicíny. X-Egem, Praha 1996, 2030–2032.
- Colombo FA, Vidal JE, de Oliveira AC et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J Clin Microbiol*. 2005, 43 (10): 5044–5047.
- Ferreira RA, Oliveira AB, Ribeiro MF. Et al. *Toxoplasma gondii*: In vitro and vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 2-hydroxy-3-(1'-propen-3-phenyl)-1,4-naphthoquinone alone or combined with sulfadiazine. *Exp Parasitol*. 2006, 1: ahead of print.
- Flegr J. Imunoglobuliny – protilátky toxoplasmózy. <http://www.eurochem.cz/polavolt/org/abecedne/i/popisy/immunoglobuliny.htm>
- Gonzalez MI, Caballero D, Lopez C. et al. Cerebral toxoplasmosis and Guillain-Barre syndrome after allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2000, 2 (3): 145–149.
- Hájek R, Krahulcová E, Penka M, Mayer J. Autologní transplantace u chronické myeloidní leukémie. http://www.links.cz/vzdelavani/2_00/02.php
- Hoffman Ch. Cerebral toxoplasmosis 2005. <http://www.hivmedicine.com/textbook/oi/toxo.htm>.
- Klamová H. Chronická myeloidní leukémie. <http://onkologie.zdn.cz/detail.htm?id=40576>.
- López MA, Bolotner NC, Ramos MH. Actualización: Toxoplasmosis cerebral en pacientes no sida. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2004, 126: 17–19.
- Luft BJ, Chua A. Central Nervous System Toxoplasmosis in HIV. Pathogenesis. Diagnosis, and Therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000, 2: 358–362.
- Menotti J, Vilela G, Romand S. et al. Comparison of PCR – enzyme – linked immunosorbent assay and real-time PCR assay for diagnostic of an unusual of cerebral toxoplasmosis in a stem cell transplantant recipient. *J Clin Microbiol*. 2003, 41 (11): 5313–5316.
- Nath A, Sinai APOD. Cerebral Toxoplasmosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2003, 5 (1): 3–12.
- Ribera E, Fernandez-Sola A, Juste C. et al. Comparison of high and low doses of Trimethoprim-Sulfamethaxazole for primary prevention of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999, 29: 1461–1466.
- Rodgers CA, Harris JR. Ocular toxoplasmosis in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1996, 7: 307–309.
- Ruf B, Schurmann D, Gergmann F. et al. Efficacy of pyrimethamine/sulfadoxine in the prevention of toxoplasmic encephalitis relapse and pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993, 12: 325–329.
- Segal L, Moal MC, Doucet L. et al. Toxoplasmosis-associated hemophagocytic syndrome in renal transplantation. *Transpl Int*. 2006, 19 (1): 78–80.
- Sotolongo PC, Carrillo PC, Carrillo CC. Toxoplasmosis cerebral durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Cubana Med*. 2002, 41: 5.
- Vidal JE, Hernandez AV, de Oliveira AC. Et al. Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients in Brazil: clinical features and predictors of treatment response in the HAART era. *AIDS Patient Care STDS*. 2005, 19 (10): 626–634.
- Weigel HM, de Vries E, Regez RM et al. Cotrimoxazole is effective as primary prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients: a case control study. *Scand J Infect Dis* 1997, 29: 499–502.