

Zastosowanie technik biopsyjnych w rozpoznawaniu toksoplazmozy nabytej

Application of fine-needle biopsy techniques for the diagnosis of acquired toxoplasmosis

ELŻBIETA KACPRZAK

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. AM dr hab. med. Jerzy Stefaniak

Abstract

The aim of the study was to apply a detailed, multidisciplinary differential diagnosis in patients with signs of lymphadenopathy for increasing in an early detection of malignancies and infectious diseases. One hundred and fifty-two patients directed to the Clinic, with a local or systemic enlargement of lymph nodes, who were suspected of acquired toxoplasmic lymphadenitis were studied. Multidisciplinary analysis of etiological factors of lymphadenopathy based on epidemiological, clinical, imaging, immunodiagnostic and cytological investigations were performed. Cervical lymph nodes were enlarged in clinical and ultrasonographic examinations in 21.7% of analysed patients, cervical and nuchal lymph nodes were enlarged in 27.6% of patients, cervical and submandibular location was found in 25.7% of individuals, and more than 2 groups of lymph nodes were enlarged in 25.0% of patients. Co-existing non-specific symptoms were documented in 124 patients (81.6%). Potential risk factors of *T. gondii* infection were found in all the patients; in a majority of patients more than one source of invasion was observed. Fifty-nine patients were finally qualified for the fine-needle aspiration biopsy of enlarged lymph nodes. They demonstrated specific anti-*T. gondii* immunoglobulin M antibodies and elevated titres of specific IgG antibody of a low avidity in immunodiagnostic tests, or a doubtful clinical picture suggesting proliferative hematological diseases. In the cytological investigation, reactive follicular hyperplasia with irregular clusters of typical for toxoplasmosis epithelioid histiocytes was confirmed. In 5 patients lymphoma or planoepithelial cancer of mouth was early diagnosed. Patients were successfully treated with a combination of Pyrimethamine and Sulphadiazine and a cover of folic acid and regularly controlled for peripheric blood tests parameters. Individuals with diagnosed lymphoproliferative malignancies were directed to specialized centres for specific chemotherapy.

Streszczenie

Celem pracy było przeprowadzenie kompleksowej diagnostyki różnicowej limfadenopatii dla zwiększenia wczesnej wykrywalności chorób rozrostowych oraz swoistych procesów zapalnych. Badania przeprowadzono w grupie 152 pacjentów z objawami powiększenia węzłów chłonnych o charakterze miejscowym lub uogólnionym, kierowanych do Kliniki z podejrzeniem toksoplazmozy węzłowej. Wielokierunkowa analiza czynników etiologicznych limfadenopatii obejmowała badania epidemiologiczne, kliniczne, obrazowe, immunodiagnostyczne oraz cytologiczne. W badaniu przedmiotowym powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, potwierdzone badaniem ultrasonograficznym stwierdzano u 21,7% analizowanych pacjentów, węzły szyjne oraz karkowe były powiększone u 27,6% osób, węzły szyjne oraz podżuchwowe u 25,7% chorych, natomiast więcej niż 2 grupy węzłów chłonnych u 25,0% pacjentów. Towarzyszące objawy ogólne zaobserwowano u 124 pacjentów (81,6%). Obecność potencjalnych czynników ryzyka zarażenia *T. gondii* potwierdzono u wszystkich 152 chorych; u większości osób zanotowano istnienie więcej niż jednego źródła zarażenia pierwotniakiem. Do zabiegu biopsji cienkoigłowej węzłów chłonnych zakwalifikowano ostatecznie 59 osób. W ocenie cytologicznej biopiatów powiększonych węzłów chłonnych wykazywano zmiany o charakterze nieswoistego procesu zapalnego z obecnością patognomicznych dla toksoplazmozy skupisk histiocytych nabłonkowatych. W 4 przypadkach badanie histopatologiczne węzłów chłonnych umożliwiło wczesne rozpoznanie ziarnicy złośliwej; u 1 chorego stwierdzono obecność raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Pacjentów poddano swoistej terapii skojarzonej Pirymetaminą z Sulfadiazyną pod osłoną kwasu folinowego, przy ścisłej kontroli parametrów morfologii krwi obwodowej z pozytywnym efektem terapeutycznym. Pacjenci z rozpoznanymi chorobami nowotworowymi byli kierowani do współpracujących ośrodków specjalistycznych, w celu prowadzenia swoistego leczenia cytostatycznego.

Adres do korespondencji: dr med. Elżbieta Kacprzak, Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 13 63, faks +48 61 869 16 99, e-mail: medtrop@mp.pl

Conclusion: multidisciplinary analysis of patients with lymphadenopathies is crucial for increasing in the early detection of lymphatic neoplasms, malignancies, or systemic and infectious diseases in cases with co-existing immunization against *Toxoplasma gondii*.

Key words: lymphadenopathy, acquired toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, differential diagnosis, fine-needle biopsy.

Wniosek: kompleksowa ocena pacjentów z objawami limfadenopatii jest niezbędna dla zwiększenia wczesnej wykrywalności chorób nowotworowych, układowych lub infekcyjnych u pacjentów ze współistniejącymi, dodatkimi odczynami serologicznymi w kierunku toksoplazmozy.

Słowa kluczowe: limfadenopatia, toksoplazmoza nabyta, *Toxoplasma gondii*, rozpoznawanie różnicowe, biopsja cienkoigłowa.

(PDiA 2004; XXI, 2: 76–83)

Wstęp

Toksoplazmoza nabyta jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych na świecie zarażeń pasożytniczych [1]. Częstość występowania dodatnich odczynów serologicznych z antygenami *Toxoplasma gondii* wzrasta wraz z wiekiem, świadcząc o przebytej w przeszłości inwazji i nie wykazuje znamiennej różnicy u kobiet i u mężczyzn. Najwyższy odsetek odczynów dodatnich, sięgający powyżej 90% w 4. dekadzie życia, występuje przede wszystkim w krajach, w których panuje zwyczaj spożywania surowego lub niedogotowanego mięsa wieprzowego i wędlin.

Dotychczasowe informacje na temat częstości występowania toksoplazmozy w Polsce są fragmentaryczne i pochodzą jedynie z wybranych regionów kraju. W badaniach serologicznych przeprowadzonych w latach 1991–1992 na terenie Poznania i okolic, występowanie dodatnich odczynów z antygenami *T. gondii* stwierdzono u 58,9% kobiet rodzących, spośród 3 734 badanych [2]. U zdrowych mężczyzn – dawców krwi, dodatnie odczyny serologiczne utrzymywały się na podobnym poziomie i wynosiły średnio 58,3%. Mniej liczne badania wykonane wśród populacji nieciążarnych kobiet z okolic Włocławka wskazywały, iż odsetek seropozytywnych kobiet ciężarnych był zbliżony i osiągał 59,0%, natomiast podczas ciąży okazał się znamienne niższy i wynosił 43,4% [3], podobnie jak w przypadku kobiet ciężarnych pochodzących z aglomeracji łódzkiej (44,8%) [4]. Wśród dzieci w wieku 10–15 lat, aż 31% było już zarażonych *T. gondii* [5].

W ostatnich latach, mimo iż odnotowano istotny spadek częstości występowania nabytego zarażenia *T. gondii* wśród kobiet wielkopolskich do średnio 43,7%, nadal pozostaje on jednym z najwyższych w Europie [6]. Wysokie ryzyko ekspozycji na antygeny *T. gondii* w polskiej populacji, jak i również charakter odpowiedzi immunologicznej w toksoplazmozie nabytej, cechującej się trwałą immunizacją do końca życia osobniczego pacjenta sprawiają, że współistniejące powiększenie węzłów chłonnych jest zazwyczaj niewłaściwie identyfikowane z etiologią pasożytniczą zarażenia, wyniki badań serolo-

gicznych są nierzadko niepoprawnie interpretowane, a ostra faza inwazji pozostaje nadmiernie rozpoznawana.

Zasadniczym celem pracy było wykazanie, w jakim stopniu limfadenopatia może być objawem wiodącym łagodnie przebiegającej toksoplazmozy nabytej, a kiedy jest ona bezpośrednim wykładnikiem klinicznym niepodjętych, współistniejących chorób o charakterze infekcyjnym (bakteryjnych, wirusowych) lub rozrostowym, wymagających niezwłocznego zastosowania celowanego leczenia specjalistycznego. Dla zwiększenia wczesnej wykrywalności chorób nowotworowych u badanych pacjentów, zastosowano na szerszą skalę szczegółową, wielodyscyplinarną diagnostykę różnicową, z uwzględnieniem obrazowej oceny ultrasonograficznej, a także analizy cytologicznej i histopatologicznej powiększonych węzłów chłonnych.

Materiał i metody

Analizie poddano grupę 152 pacjentów, w tym 89 osób płci żeńskiej (wiek 9–52 lat, średnio 30,2 lat) oraz 63 osoby płci męskiej (wiek 7–54 lat, średnio 28,1 lat), z objawami powiększenia węzłów chłonnych o charakterze miejscowym lub uogólnionym, hospitalizowanych w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Poznaniu z podejrzeniem toksoplazmozy węzłowej, uwzględniając również chorych konsultowanych z innych oddziałów klinicznych.

Kompleksowa analiza czynników etiologicznych limfadenopatii była wykonana na podstawie badań klinicznych oraz epidemiologicznych (kwestionariusz pytań), przy uwzględnieniu lokalnych źródeł zarażenia i dróg inwazji *T. gondii*, występujących wśród polskiej populacji [7], ze szczególnym uwzględnieniem:

- zwyczajów żywieniowych i higienicznych, zwłaszcza rodzaju spożywanego lub próbowanego surowego mięsa i wędlin, niemytych owoców i warzyw oraz niepasteryzowanego mleka i jego przetworów;
- kontaktu z kotami (kociętami) i sposobu ich odżywiania;
- kontaktu z zanieczyszczoną ziemią;

- ▮ rodzaju wykonywanej pracy, a w szczególności zawodowego kontaktu ze zwierzętami hodowlanymi i z mięsem oraz ryzykiem zarażenia u pracowników laboratoriów;
- ▮ transfuzji krwi i preparatów krwiopochodnych, przeszczepu szpiku lub narządów wewnętrznych.

Badania kliniczne obejmowały szczegółową ocenę węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych, wzdłuż tylnego brzoza mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, karkowych, potylicznych, podżuchwowych, pachowych i pachwinowych, ze zwróceniem uwagi na ich wielkość (powyżej 0,5 cm średnicy), spoistość, przesuwalność względem skóry i podłoża, bolesność, tendencję do łączenia się w pakiety oraz zmiany otaczających tkanek. Ponadto ocenie podlegały objawy współistniejące, takie jak gorączka lub stany podgorączkowe, ogólne osłabienie, zmęczenie, apatia, utrata masy ciała, nadmierne pocenie, bóle lub zawroty głowy, bóle mięśni oraz rzadziej zaburzenia widzenia.

Konsultacje okulistyczne pacjentów obejmowały analizę przedniego odcinka gałki ocznej oraz badanie dna oka z użyciem oftalmoskopii bezpośredniej przy rozszerzonych źrenicach, uzupełnione badaniem ostrości wzroku oraz pola widzenia. W badaniu oftalmoskopowym zwracano uwagę na typowe dla ostrej toksoplazmozy białawo-żółte ogniska zapalenia siatkówkowo-naczyniówkowego, o charakterze świeżych, puszystych zmian, często z towarzyszącym odczynem zapalnym ze strony ciała szklistego. W uzasadnionych przypadkach, w celu odróżnienia satelitarnych zmian aktywnych nakładających się na blizny pozapalne z barwnikiem, pomocna okazywała się angiografia fluoresceinowa.

Szczegółowa ocena immunodiagnostyczna zawierała oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał IgM i IgG przeciwko *T. gondii* przy zastosowaniu metody immunoenzymatycznej ELFA (ang. *Enzyme-Linked Fluorescent Assay*) wraz z analizą awidności przeciwtoksoplazmowych przeciwciał klasy IgG w surowicy krwi obwodowej za pomocą w pełni zautomatyzowanego, wieloparametrycznego aparatu VIDAS (*Vitek Immunodiagnostic Assay System*), produkcji bioMérieux. Ocena stopnia immunizacji w kierunku wybranych chorób zakaźnych o etiologii wirusowej: mononukleozy zakaźnej, cytomegalii, różyczki, nabytego zespołu upośledzenia odporności oraz bakteryjnych chorób odzwierzęcych: brucelozy i tularemii, przebiegających z limfadenopatią, została wykonana na podstawie ilościowej analizy poziomów przeciwciał IgM i IgG techniką immunoenzymatyczną ELISA.

Ocena ultrasonograficzna węzłów chłonnych (USG), zarówno powierzchownych, jak i głębokich, niedostęp-

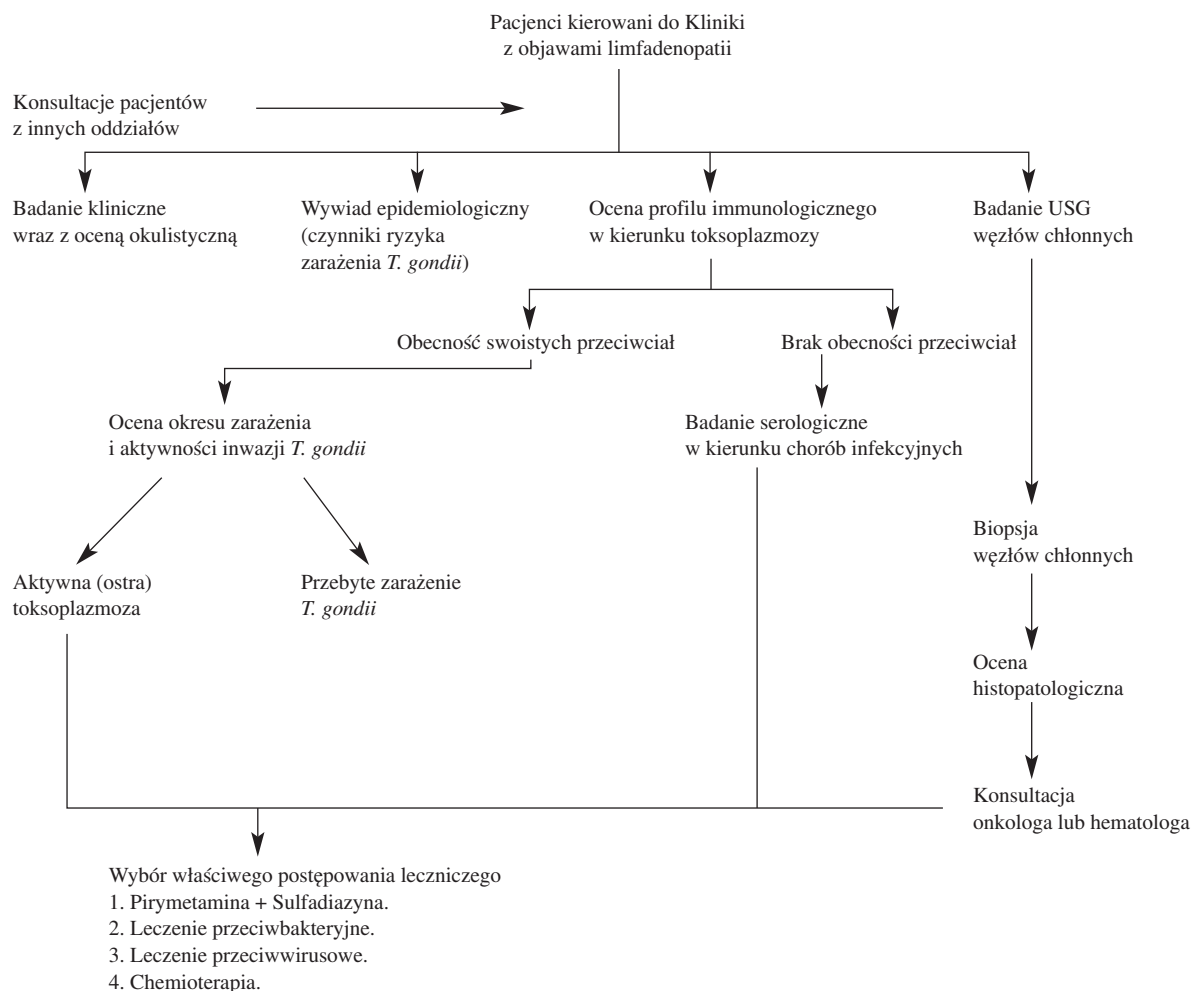
nych badaniem palpacyjnym, została przeprowadzona przy użyciu aparatu Aloka Prosound SSD 5500 (Japonia) z głowicą linearną długości 4 cm, o zmiennej częstotliwości w przedziale 6–10 MHz. W ocenie sonograficznej były uwzględniane: wymiar podłużny węzła, jego kształt (płaski, okrągły, owalny, nieregularny), zarysy (regularne, ostre, nieregularne, nieostre), echogenność (hiper- i hipoechogenne) oraz obecność zatoki węzła. W analizie grup węzłów chłonnych brano pod uwagę: lokalizację, wymiar największego węzła i jego strukturę oraz tendencję do zlewania się w pakiety, przy granicznej wartości wymiaru węzła chłonnego bez odchyłeń cech morfologicznych, podlegającego ocenie USG, wynoszącej 1 cm.

Badania obrazowe węzłów chłonnych były uzupełnione bezpośrednią oceną histopatologiczną lub cytologiczną biopsji cienkoigłowej w kierunku obecności charakterystycznych dla chorób infekcyjnych zmian o charakterze odczynowym, czy też komórek atypowych, ognisk martwicy, nacieków eozynofilowych oraz komórek olbrzymich Reed-Sternberga, spotykanych w procesach układowych lub rozrostowych. Ocenę preparatów histopatologicznych przeprowadzano w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Klinicznej AM w Poznaniu.

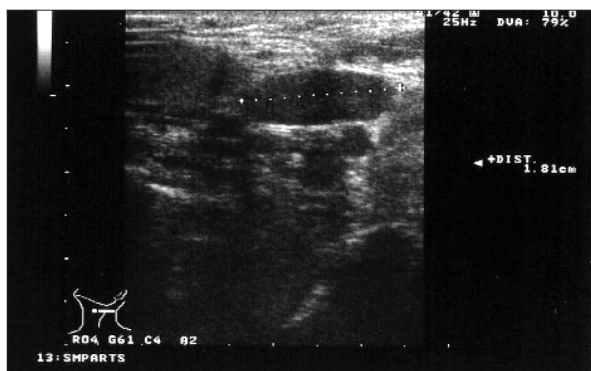
Opracowany w Klinice algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego dla pacjentów z objawami limfadenopatii przedstawiono na ryc. 1.

Wyniki

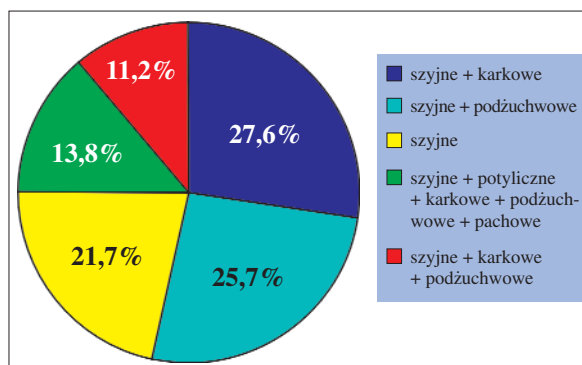
Spośród wszystkich 152 pacjentów hospitalizowanych w Klinice z podejrzeniem toksoplazmozy nabytej, w badaniu przedmiotowym, powiększenie wyłącznie węzłów chłonnych szyjnych, potwierdzone uzupełniającym badaniem ultrasonograficznym, stwierdzano u 33 analizowanych pacjentów (21,7%), węzły szyjne oraz karkowe były powiększone u 42 osób (27,6%), węzły szyjne oraz podżuchwowe u 39 chorych (25,7%), szyjne, karkowe i podżuchwowe u 17 badanych (11,2%), natomiast cechy uogólnionej limfadenopatii obwodowej wykazywało 21 pacjentów (13,8%) (ryc. 2. i 3.). Współistniejące objawy ogólne w postaci stanów podgorączkowych lub gorączki, bólów głowy, mięśni, osłabienia ogólnego i zaburzeń ostrości widzenia zaobserwowano łącznie u 124 chorych z limfadenopatią (81,6%). U żadnego z badanych chorych nie zaobserwowano aktywnych ognisk zapalenia siatkówkowo-naczyniówkowego w badaniu oftalmoskopowym. Wszyscy badani pacjenci posiadali swoiste przeciwciała w kierunku *T. gondii* w surowicy krwi obwodowej. Obecność potencjalnych czynników ryzyka zarażenia pierwotniakiem potwierdzono u 152 chorych (100%); u większości osób zanotowano istnienie więcej niż jednego źródła zarażenia pierwotniakiem: 135 chorych (88,8%) zgłaszało częste spożywanie lub próbowanie surowego mięsa i wędlin,



Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostyczno-leczniczego u pacjentów z objawami limfadenopatii



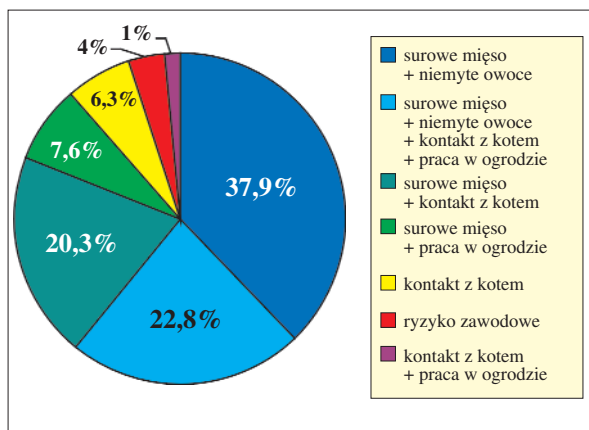
Ryc. 2. Obraz ultrasonograficzny powiększonych węzłów chłonnych szyjnych w przebiegu toksoplazmozy nabytej (Aloka Prosound SSD 5500)



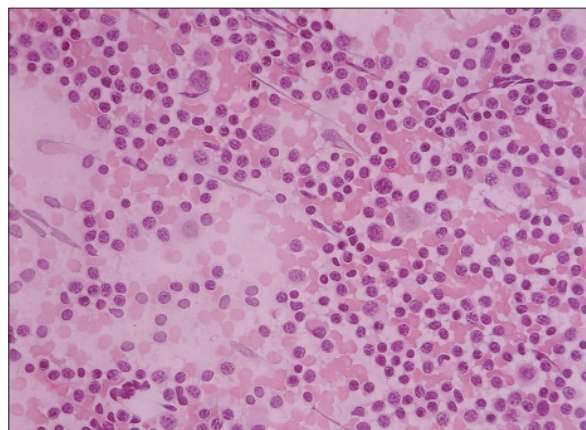
Ryc. 3. Rozkład procentowy częstości występowania powiększonych węzłów chłonnych obwodowych w badaniu ultrasonograficznym u 152 pacjentów

106 osób (69,7%) miało zwyczaj spożywania niemytych owoców i warzyw lub pracy w ogrodzie bez rękawiczek, aż 77 pacjentów (50,7%) podawało bezpośredni kontakt

z kotami lub obecność kotów w najbliższym otoczeniu, natomiast u 6 badanych (3,9%) potwierdzono kontakt zawodowy z surowym mięsem lub ze zwierzętami go-



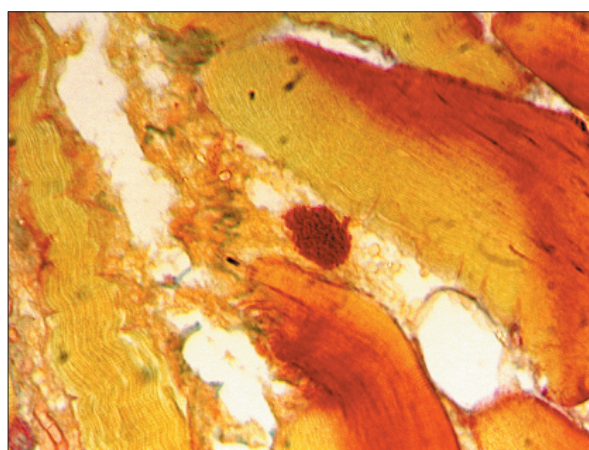
Ryc. 4. Potencjalne czynniki ryzyka zarażenia *T. gondii* stwierdzone w badaniu epidemiologicznym u 152 badanych pacjentów



Ryc. 5. Obraz cytologiczny odczynowego węzła chłonnego w przebiegu zarażenia *T. gondii* (barwienie H+E, pow. 100 razy)



Ryc. 6. Obraz ultrasonograficzny raka płaskonabłonkowego dna jamy ustnej u 46-letniego pacjenta z objawami limfadenopatii (Aloka Prosound SSD 5500)



Ryc. 7. Bradyzoity *T. gondii* z pękniętej cysty pierwotniaka u 50-letniego pacjenta z objawami przewlekłej miopatii (barwienie PAS, pow. 200 razy)

spodarskimi (ryc. 4.). Eozynofilia nie towarzyszyła limfadenopatii w przebiegu zarażenia *T. gondii*. Nie obserwowano również zmian skórnych w otoczeniu powiększonych węzłów chłonnych, ani tendencji do tworzenia się przetok i zmian ropnych. Spośród 152 badanych pacjentów, do zabiegu biopsji cienkoigłowej powiększonych węzłów chłonnych zakwalifikowano ostatecznie 59 osób (34 kobiety i 25 mężczyzn), u których w badaniach immunodiagnostycznych potwierdzono obecność swoistych przeciwciał IgM w kierunku *T. gondii* oraz istotnie dodatnich poziomów swoistych immunoglobulin klasy G o niskiej sile wiązania z antygenem toksoplazmowym, lub u których obraz kliniczny był niejednoznaczny i sugerował możliwość procesu rozrostowego. U wszystkich chorych, na podstawie badań immunodiagnostycznych wykluczono współistniejące zakażenie wirusem cytomegalii, Epsteina-Barr oraz ludzkim wirusem upośledzenia odporności. W ocenie cytologicznej bioptatów powiększonych węzłów chłonnych wykazywano zmiany o charakterze nieswoistego procesu zapalnego z obecnością patognomicznych dla toksoplazmozy skupisk histiocytów nabłonkowatych (ryc. 5.). W 4 przypadkach seropozytywnych w kierunku toksoplazmozy badanie histopatologiczne węzłów chłonnych umożliwiło wczesne rozpoznanie współistniejącej złośliwej; u 1 chorego stwierdzono obecność raka płaskonabłonkowego dna jamy ustnej (ryc. 6.). U 1 pacjenta z objawami przewlekłej miopatii ze strony kończyn górnych i dolnych, i towarzyszącą, nieregularną gorączką do 40°C oraz bólami w obrębie klatki piersiowej wykonano biopsję mięśnia naramiennego lewego, stwierdzając obecność dwóch cyst pierwotniaka *T. gondii*. Szczegółowa ocena cytologiczna bioptatu uwidoczniła ponadto cechy atrofii tkanki mięśniowej z hiperplazją tkanki tłuszczowej (ryc. 7.).

Pacjentów z potwierdzoną aktywną toksoplazmozą węzłów chłonnych lub objawami zapalenia mięśni poddano swoistej terapii skojarzonej Pirymetaminą (Daraprim) z Sulfadiazyną (Sulfadiazin) pod osłoną kwasu folinowego (Leucovorin), przy ścisłej kontroli parametrów morfologii krwi obwodowej (leukocyty, płytki krwi) z pozytywnym efektem terapeutycznym. W wybranych przypadkach, w celu prewencji późnych nawrotów choroby, rozważono alternatywne leczenie Azytromycyną, wykazującą aktywność w kierunku przetrwalnikowych cyst pierwotniaka zlokalizowanych w tkance mięśniowej i nerwowej. Pacjenci z rozpoznanymi chorobami nowotworowymi byli kierowani do współpracujących ośrodków specjalistycznych, w celu prowadzenia swobodnego leczenia cytostaticznego.

Dyskusja

Dotychczasowe informacje na temat toksoplazmozy węzłów chłonnych okazywały się często niewystarczające i przeważnie opierały się na przytaczaniu niemodyfikowanych danych z lat 1960–70 [8–12], które wymagały w chwili obecnej weryfikacji wraz z ustaleniem nowych kryteriów rozpoznawania aktywnej fazy zarażenia *T. gondii*, opracowania szczegółowej diagnostyki różnicowej oraz właściwych zasad optymalnego postępowania leczniczego, w tym również u pacjentów z immunosupresją.

U pacjentów z objawami powiększenia węzłów chłonnych, ustalenie okresu zarażenia *T. gondii* jest niezwykle istotne dla diagnostyki różnicowej, zwłaszcza z chorobami hematologicznymi lub rozrostowymi, z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych i powszechność występowania w naszej populacji dodatnich poziomów przeciwciał w kierunku toksoplazmozy. Niska siła wiązania (awidność) swoistych przeciwciał IgG z antygenem toksoplazmowym u badanych pacjentów była uznana za wartościowy wykładnik wczesnej, aktywnej fazy zarażenia *T. gondii*.

Toksoplazmoza węzłowa powinna być szczególnym obiektem zainteresowania lekarzy różnych specjalności klinicznych, zwłaszcza hematologów, onkologów i laryngologów, w obawie przed rozpoznaniem procesu nowotworowego i dążeniem do wykrycia i leczenia jak najwcześniejszego stadium choroby. Brak objawów patognomicznych w przebiegu nabytego zarażenia *T. gondii*, stale nasuwa wiele trudności diagnostyczno-różnicowych, przyczyniając się nierzadko do stawiania błędnych rozpoznań. Dlatego celowe wydaje się stosowanie badania histopatologicznego węzłów chłonnych, zarówno w poszukiwaniu pasożyta lub jego antygenów, jak i wykazania typowych dla tej inwazji zmian o charakterze odczynowym, dla wykluczenia procesów rozrostowych i nowotworowych. W badaniach materiału biop-

syjnego struktura węzłów chłonnych wykazuje dość charakterystyczne zmiany histologiczne triady Piringer-Kuchinka, polegające na (1) odczynowym przeroście grudek chłonnych, (2) obecności nieregularnych gniazd histiocytoz nabłonkowatych i (3) poszerzenia zatok korowych i rdzennych przez monocytoidalne komórki B [13]. W cytoplazmie histiocytoz spotykano również tzw. kruszywo jądrowe oraz twory przecinkowate, przypominające tachyzoity *T. gondii*. Opiswane zmiany nie są jednak typowe wyłącznie dla toksoplazmozy i, jak wykazano, spotykane są również w przebiegu chorób zakaźnych i układowych, takich jak sarkoidoza, mononukleoz zakaźna, tularemia i bruceloz. Ponadto mogą one występować we wczesnych okresach niektórych chorób rozrostowych (ziarnica złośliwa, chłoniaki niezłaznicze), a także u chorych z nabytym zespołem upośledzenia odporności, pogłębiając trudności diagnostyczne. W badaniach Tuzuner i wsp. (1996), spośród 731 preparatów histopatologicznych węzłów chłonnych pobranych od pacjentów z objawami limfadenopatii, 112 wykazywało charakterystyczne dla toksoplazmozy zmiany odczynowe, ale badania serodiagnostyczne potwierdziły ostatecznie obecność inwazji *T. gondii* tylko w 76 przypadkach (10,4%) [14]. Spostrzeżenia te sugerują interpretowanie tzw. typowych dla toksoplazmozy zmian histopatologicznych w węzłach chłonnych z dużą ostrożnością, w celu uniknięcia nadmiernego rozpoznawania tej jednostki pasożytniczej oraz możliwości przeoczenia współistniejących chorób rozrostowych. W badaniach Lin i Kuo (2001) czułość diagnostyczna klasycznej triady histopatologicznej została określona jedynie na 62,5%, natomiast swoistość metody wynosiła 91,3% [15].

Do niedawna autorzy proponowali przyjęcie klasycznego schematu postępowania, uwzględniającego objawy histopatologiczne triady Piringer-Kuchinka, potwierdzonej dodatnimi wynikami badań serodiagnostycznych w kierunku toksoplazmozy. Jednakże, wobec wysokiego ryzyka ekspozycji na zarażenie *T. gondii* oraz powiększającą się stale grupę pacjentów z immunosupresją i chorobami nowotworowymi, ten historyczny schemat diagnostyczny nie mógł już zostać w chwili obecnej zaakceptowany. W pracy zaproponowano unowocześniony algorytm postępowania dla chorych z limfadenopatią, uwzględniający immunologiczną ocenę aktywności inwazji pasożytniczej.

O ile rola biopsji cienkoigłowej węzłów chłonnych jest w toksoplazmozie dość szeroko opracowana, to jej zastosowanie dla uwidocznienia wewnątrztkankowych cyst *T. gondii* jest sporadycznie opisywane w literaturze. Pathan i wsp. (2003) przedstawili przypadek 17-letniej pacjentki z objawami odczynowego zapalenia węzła chłonnego nadobojczykowego w przebiegu toksoplazmozy, potwierdzony wykryciem cyst pierwotniaka w biopsji barwionym metodą Papanicolaou [16].

T. gondii jest aktualnie jedną z najczęstszych przyczyn utajonych chorób infekcyjnych u ludzi na całym świecie. Przewlekła, subkliniczna inwazja pasożytnicza, spowodowana przetrwałą obecnością cyst pierwotniaka w narządach wewnętrznych ustroju żywiciela, może przyjąć formę aktywnego zarażenia u osób z obniżoną funkcją układu odpornościowego. Jako nierozpoznana inwazja oportunistyczna, towarzysząca pacjentom z chorobami rozrostowymi układu limfatycznego i szpiku, zwłaszcza leczonych chemioterapią, kortykosteroidami i radioterapią, może doprowadzić do uogólnionej rozsianej parazytemii, pogarszającej w sposób istotny ich rokowanie. Toksoplazmoza najczęściej współlistnieje z ziarnicą złośliwą, w mniejszym stopniu z chłoniakami niezziarniczymi, ostrą i przewlekłą białaczką limfatyczną, szpiczakiem mnogim i metaplazją szpiku, rzadziej była spotykana u chorych z hematologicznymi zespołami limfoproliferacyjnymi, takimi jak limfadenopatia angioimmunoblastyczna i białaczka włochatokomórkowa. Reaktywacja toksoplazmozy była również diagnozowana u pacjentów z guzami litymi sutka, płuca i grasicy, zwykle podczas leczenia chemioterapeutycznego. Istnieją doniesienia o powikłaniach toksoplazmą w przebiegu *neuroblastoma*, czerniaka złośliwego, a także w czasie leczenia łagodnych nowotworów [17]. Ze względu na powinowactwo toksoplazm do tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego, niektórzy autorzy sugerowali również zwiększoną predyspozycję do rozwoju guzów mózgu u pacjentów z przebyłym zarażeniem *T. gondii* [18]. W przedstawianym, własnym materiale, bezobjawowe, nabyte zarażenie *T. gondii* towarzyszyło 5 chorym z chorobami nowotworowymi (3,3%).

Rozpoznawanie różnicowe ziarnicy złośliwej i innych chorób rozrostowych układu limfatycznego oraz procesów układowych z ostrą toksoplazmą węzłów chłonnych u pacjenta immunokompetentnego może sprawiać trudności klinicydom, ale w przypadku współlistnienia tych dwóch zespołów chorobowych, niejednokrotnie z towarzyszącą immunosupresją, tylko wielokrotnie powtarzana biopsja węzłów chłonnych może być nieodzowna dla ustalenia ostatecznego rozpoznania i wyboru odpowiedniego postępowania leczniczego. Mechanizm odpowiedzialny za zwiększoną predyspozycję do rozwoju uogólnionej toksoplazmozy w przebiegu choroby Hodgkina nie został ostatecznie wyjaśniony. Wiadomo już jednak, że dysfunkcja limfocytów T występująca w ziarnicy, pogłębiona dodatkowo terapią immunosupresyjną może również wpływać na hamowanie obrony immunologicznej przeciwko *T. gondii* i być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawowej toksoplazmozy [19–21].

Reasumując, towarzyszące zarażenie *T. gondii* u pacjentów z zespołami hematologicznymi, chorobami roz-

rostowymi układu limfatycznego, a także nowotworami litymi wymaga szczególnie wnikliwej, kompleksowej i wielospecjalistycznej oceny. Przeprowadzone badania niewątpliwie przyczyniły się do (1) zwiększenia liczby prawidłowych rozpoznań toksoplazmozy węzłowej w uzasadnionych przypadkach z potwierdzonym, aktywnym zarażeniem *T. gondii*, a także do (2) zwiększenia wczesnej wykrywalności chorób nowotworowych, układowych lub infekcyjnych u pacjentów ze współlistniejącymi, dodatnimi i nierzadko wysokimi wartościami odczynów serologicznych w kierunku toksoplazmozy. Uzyskane oryginalne wyniki badań okazały się cenną pomocą dla (3) prawidłowej interpretacji wyników badań serodiagnostycznych oraz (4) opracowania nowych, racjonalnych wskazań do leczenia toksoplazmozy węzłowej, zarówno u pacjentów immunokompetentnych, jak i u chorych z niedoborem odporności, zmniejszając przy tym dość dużą liczbę osób niewłaściwie diagnozowanych i intensywnie leczonych w kierunku nabytej toksoplazmozy.

Podziękowania

Badania były finansowane przez Komitet Badań Naukowych w Warszawie, nr projektu naukowo-badawczego 6 PO5D 02611.

Piśmiennictwo

1. Montoya JG, Remington JS: Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis*, 1995, 20: 781-9.
2. Pawłowski ZS, Mrozewicz B, Kacprzak E i wsp.: Toksoplazmoza wrodzona w województwie poznańskim. *Gin Pol*, 1994, 65: 409-12.
3. Kurnatowska A, Tomczewska I: Prewalencja *Toxoplasma gondii* oraz analiza stężenia swoistych immunoglobulin w surowicy kobiet w okresie rozrodczym w próbie populacji Włocławka. *Wiad Parazytol*, 2001, 47: 77-82.
4. Nowakowska D, Ślaska M, Kostrzevska E i wsp.: Stężenie przeciwciał anti-*T. gondii* w surowicy kobiet ciężarnych w próbie populacji regionu łódzkiego w roku 1998. *Wiad Parazytol*, 2001, 47: 83-9.
5. Pawłowski ZS: Epidemiologia kliniczna toksoplazmozy w województwie poznańskim. *Klin Perin Gin*, 1995, Supl. XI: 5-11.
6. Paul M, Petersen E, Szczapa J: Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznan region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii* – specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol*, 2001, 39: 1912-6.
7. Paul M: Potencjalne źródła zarażenia *Toxoplasma gondii* w przypadkach badanych w krótkim czasie po zarażeniu. *Przegl Epidemiol*, 1998, 52: 447-54.
8. Cathie JAB: *Toxoplasma* adenopathy in a child with isolation of the parasite. *Lancet*, 1954, 6816: 813-7.
9. Beverley JK, Bettie CP: Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. *Lancet*, 1958, 7040: 379-84.
10. Harrison RJ, Broomfield BE: Toxoplasmosis with relapsing lymphadenitis. *Lancet*, 1963, 2: 247-49.

11. Chodera L, Rydzewski A: Toksoplazmoza węzłów chłonnych. Wiad Parazytol, 1972, 18: 295-8.
12. Kocięcka W, Mrozewicz B, Simon E i wsp.: Kryteria kliniczne i ocena obrazu oraz przebiegu toksoplazmozy węzłowej. Wiad Parazytol, 1990, 36: 99-119.
13. Piringer-Kuchinka A, Martin J, Thalhammer O, et al.: Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epithelioidzellwucherung. Virchows Arch, 1958, 331: 522-35.
14. Tuzuner N, Dogusoy G, Demirkesen C, et al.: Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acquired toxoplasmosis. J Laryngol Otol, 1996, 110: 348-52.
15. Lin MH, Kuo TT: Specificity of the histopathological triad for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis: polymerase chain reaction study. Pathol Int, 2001, 51: 619-23.
16. Pathan SK, Francis IM, Das DK, et al.: Fine needle aspiration cytologic diagnosis of toxoplasma lymphadenitis. A case report with detection of a *Toxoplasma* bradycyst in a Papanicolaou-stained smear. Acta Cytol, 2003, 47: 299-303.
17. Israelski DM, Remington JS: Toxoplasmosis in patients with cancer. Clin Infect Dis, 1993, 17: Suppl. 2, S423-35.
18. Ryan P, Hurley SF, Johnson AM, et al.: Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. Int J Epidemiol, 1993, 22: 412-9.
19. King GW, Yanes B, Hurtubise PE, et al.: Immune function of successfully treated lymphoma patients. J Clin Invest, 1976, 57: 1451-60.
20. Frenkel JK, Amare M, Larsen W: Immune competence in a patient with Hodgkin's disease and relapsing toxoplasmosis. Infection, 1978, 6: 84-91.
21. Engleman EG, Benike CJ, Hoppe RT, et al.: Autologous mixed lymphocyte reaction in patients with Hodgkin's disease: evidence for a T-cell defect. J Clin Invest, 1980, 66: 149-58.