



Leczenie toksoplazmozy ocznej za pomocą doszklistkowych iniekcji klindamycyny: opis dwóch przypadków

Małgorzata Rogaczewska, Marcin Stopa

Klinika Chorób Oczu Katedry Chorób Oczu i Optometrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie metody leczenia aktywnej postaci toksoplazmozy ocznej za pomocą iniekcji doszklistkowych klindamycyny na przykładzie dwóch pacjentów. W obydwu przypadkach, pomimo pełnej ostrości wzroku, ze względu na lokalizację ogniska zapalnego w pobliżu tarczy nerwu II, podano

1 mg klindamycyny do komory ciała szklistego. W obu przypadkach uzyskano cofnięcie się zmian zapalnych już po 7 dniach od podania leku. Ponadto nie odnotowano działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: *Toxoplasma gondii*, iniekcja doszklistkowa, klindamycyna, zapalenie siatkówki i naczyńówki.

WSTĘP

U podłoża toksoplazmozy ocznej leży zakażenie pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. Ten obligatoryjnie wewnątrzkomórkowy pasożyt jest najczęstszą na świecie przyczyną infekcyjnego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [1, 2]. Podczas przeważnie niemego klinicznie zakażenia dochodzi do otorbienia pierwotniaka w różnych tkankach, również w siatkówce [1]. Objawy oczne mogą pojawić się już przy pierwotnym zakażeniu lub podczas reaktywacji, kiedy to z śródsiatkówek cyst uwalniają się nieinwazyjne bradyzoity ulegające transformacji do inwazyjnej postaci rozwojowej *T. gondii*, czyli tachyzoitów. Podczas ich replikacji dochodzi do martwiczego zapalenia siatkówki i powstania w przebiegu nawrotowego zapalenia siatkówki charakterystycznego ogniska satelitarnego zlokalizowanego w pobliżu istniejącej wcześniej blizny siatkówkowo-naczyniówkowej [1, 3]. Rozpoznanie ustala się na podstawie typowego obrazu klinicznego oraz badań serologicznych (obecność przeciwciał IgM/IgG przeciwko *T. gondii*). W przypadku niespecyficznego przebiegu zapalenia, np. u osób w stanie immunosupresji, dodatkowo można oznaczyć poziom przeciwciał lub wykryć DNA pierwotniaka zarówno w cieczy wodnistej pobranej z komory przedniej oka, jak i w ciele szklistym [3]. U osób immunokompetentnych zapalenie siatkówki ma charakter samoograniczający się i najczęściej nie wymaga leczenia. Jednakże jeśli ognisko zapalne znajduje się w płamce, obejmuje duże naczynia lub tarczę nerwu wzrokowego bądź też jest zlokalizowane w odle-

głości do dwóch średnic tarczy od tarczy nerwu II – wymaga leczenia [3–5]. Oprócz klasycznej terapii potrójnej, składającej się z pirymetaminy, sulfadiazyny i glikokortykosteroidów, można również zastosować klindamycynę, trimetoprym z sulfametoksazolem, spiramycynę, azytromycynę, atowakwon, dapson, sulfadoksynę, minocyklinę, trimetresat czy linkomycynę [3, 6]. Alternatywną formą dla wielotygodniowej doustnej terapii jest miejscowa podaż 1 mg klindamycyny w iniekcji doszklistkowej [7–12]. Leczenie to pozwala uzyskać duże stężenie leku w ciele szklistym i siatkówce, minimalizując tym samym możliwość wystąpienia działań niepożądanych obecnych w terapii systemowej, takich jak nudności, wymioty, wysypka, supresja szpiku kostnego, zespół Stevensa-Johnsona czy rzekomoblioniaste zapalenie jelit [3].

OPISY PRZYPADKÓW

W celu przeprowadzenia terapii aktywnej postaci toksoplazmozy ocznej uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podanie doszklistkowe klindamycyny.

Iniekcje przeprowadzono w warunkach sali operacyjnej z zachowaniem zasad aseptyki. Przygotowanie do procedury polegało na znieczuleniu kroplowym 0,5-procentową proksymetakiną podaną do worka spojówkowego, a następnie na zastosowaniu jodopowidonu na skórę (10%) oraz do worka spojówkowego (5%). Po tych czynnościach wykonywano przy użyciu igły 30G w kwadrancie dolno-skroniowym w odległości 3,5 mm od rąbka rogówki iniekcję doszklistkową 0,1 ml

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marcin Stopa, Klinika Chorób Oczu Katedry Chorób Oczu i Optometrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 16/18, 60-780 Poznań, e-mail: stopa@ump.edu.pl

roztworu klindamycyny, który zawierał 1 mg antybiotyku. Po zabiegu każdorazowo sprawdzano poczucie światła.

Pacjentka 1.

W 2018 r. do Poradni Przyklinicznej zgłosiła się 24-letnia pacjentka z powodu utrzymującego się od 5 dni wrażenia „halo” wokół źródeł światła przed okiem lewym (OL). Ostrość wzroku obojga oczu wynosiła 1,0. Ciśnienie wewnątrzgałkowe było w granicach normy. W badaniu oka prawego nie stwierdzono odchyłań, przedni odcinek OL również był prawidłowy. W badaniu dna OL uwidoczniło się żółte ognisko zapalne siatkówki na przebiegu naczyń zlokalizowane między tarczą nerwu wzrokowego a wysyconą barwnikiem blizną z towarzyszącym miernie nasilonym odczynem zapalnym w ciele szklistym. Przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (OCT) zobrazowano pogrubienie oraz zatarcie wewnętrznych warstw siatkówki w tym obszarze (rycina 1A). Badanie serologiczne wykazało dodatnio miano przeciwciał przeciwko *T. gondii* w klasie IgG w surowicy. Pacjentce zalecono klindamycynę p.o. w dawce 300 mg 3 razy dziennie. Z uwagi na brak poprawy klinicznej po 2 tygodniach terapii oraz lokalizację ogniska zapalnego na granicy tarczy nerwu II zaprzestano terapii systemowej i podano 1 mg klindamycyny w iniekcji doszkliskowej. Po zabiegu zastosowano miejscową profilaktykę antybiotykową (lewofloksacyna 5 razy dziennie). W badaniu kontrolnym po tygodniu od iniekcji uwidoczniło się regresję ogniska zapalnego, zmniejszenie grubości siatkówki oraz ustąpienie stanu zapalnego w ciele szklistym (rycina 1B) przy braku działań niepożądanych. W ciągu dwuletniej obserwacji, kiedy pacjentka była również w ciąży, nie doszło do reaktywacji zapalenia.

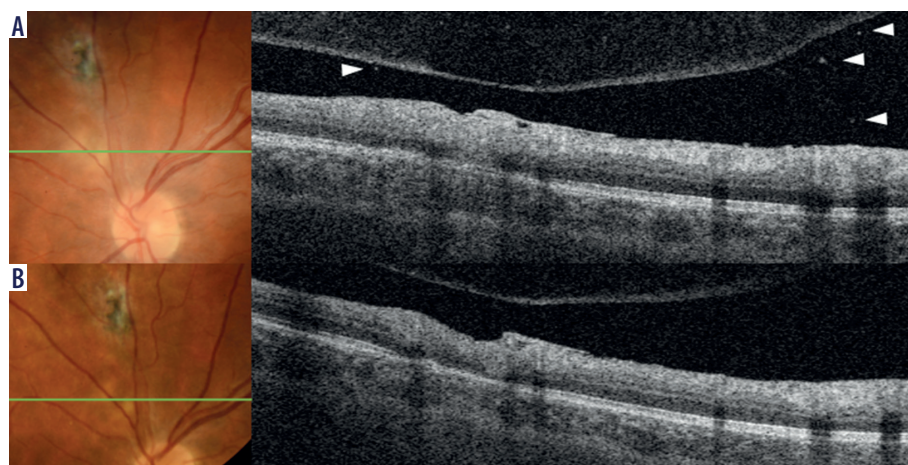
Pacjent 2.

W 2019 r. 19-letni pacjent zgłosił się na ostry dyżur okulistyczny z powodu mętów w polu widzenia oka prawego (OP). W badaniu okulistycznym stwierdzono pełną ostrość wzroku obojga oczu, ciśnienie wewnątrzgałkowe w zakresie normy i prawidłowy przedni odcinek OP/OL. Nie obserwowano odchyłań w badaniu dna OL, natomiast na dnie OP uwidoczniło się żółte ognisko zapalne o nieostrych granicach zlokalizo-

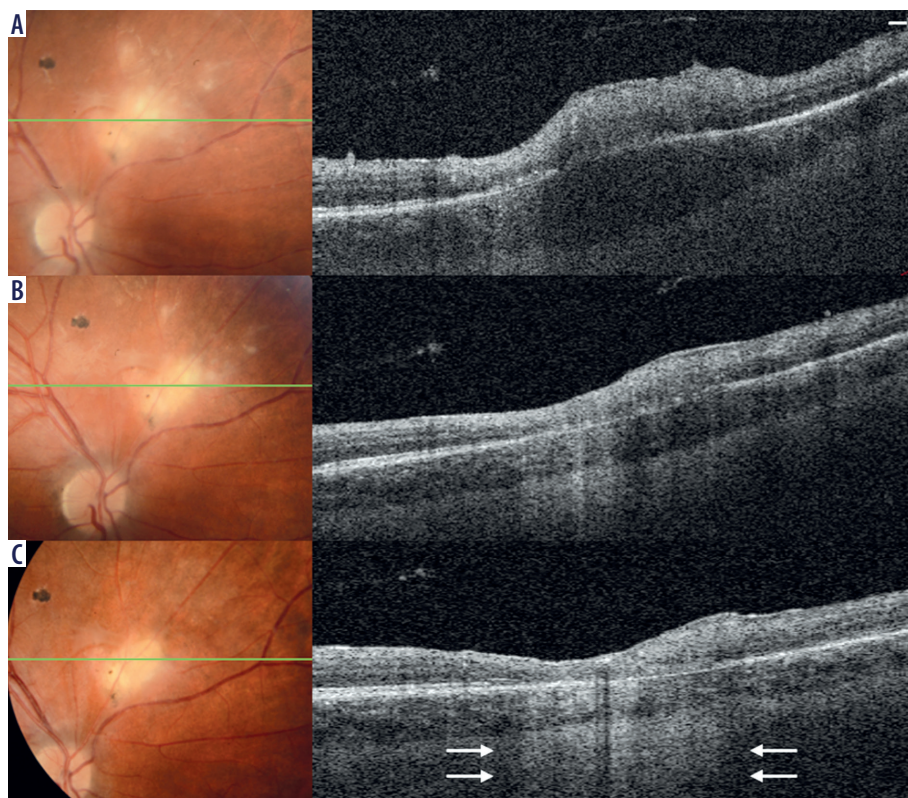
wane na przebiegu tętnicy w odległości jednej średnicy tarczy od tarczy nerwu II (rycina 2A). Obecny był również miernie nasilonny odczyn zapalny w ciele szklistym nad zmianą. Ponadto badanie OCT wykazało zwiększoną grubość siatkówki z zatarciem wszystkich jej warstw oraz pogrubienie naczyń w obszarze ogniska zapalnego (rycina 2A). Miano przeciwciał przeciwko *T. gondii* w surowicy było dodatnio w klasie IgG. Ze względu na lokalizację zapalenia siatkówki, mimo pełnej ostrości wzroku, podano iniekcję doszkliskową klindamycyny (1 mg/0,1 ml). Pacjent nie stosował ogólnej terapii przeciwprzerotniakowej, zalecono jedynie miejscową profilaktykę antybiotykową po zabiegu. W badaniu kontrolnym po 7 dniach uwidoczniło się znaczne zmniejszenie grubości zarówno siatkówki, jak i naczyń (rycina 2B) oraz pojedyncze komórki zapalne w ciele szklistym. Po miesiącu od podania leku obserwowano już bliznę siatkówki o wyraźnych granicach, która w badaniu OCT charakteryzowała się wzmożoną refleksyjnością. Ponadto odwrócony cień optyczny świadczył o utracie komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (rycina 2C). W trakcie 6-miesięcznej obserwacji u pacjenta nie doszło do nawrotu zapalenia ani nie obserwowano efektów ubocznych zastosowanej terapii.

OMÓWIENIE

Systemowe leczenie toksoplazmozy jest zalecane u osób w stanie immunosupresji, w toksoplazmozie wrodzonej oraz w sytuacji pierwotnego zakażenia u kobiety w ciąży [13]. W przypadku reaktywacji zapalenia siatkówki terapia doszkliskowa z zastosowaniem klindamycyny wydaje się mieć przewagę nad standardowym leczeniem, ponieważ pozwala uniknąć możliwych działań niepożądanych podawanych drogą doustną leków. Podanie tą drogą klindamycyny znajduje również zastosowanie u osób z alergią na sulfonamidy oraz u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie systemowe [3, 7, 14]. Opisano także doszkliskowe iniekcje klindamycyny u kobiet z nawrotem zapalenia w trakcie ciąży. W takich przypadkach miejscowa podaż leku redukuje jego niekorzystny wpływ na płód [8, 15]. Wprawdzie nie wykazano jednoznacznie, aby ciąża była czynnikiem wywołującym reaktywację zapalenia siatkówki, lecz



Rycina 1. Zapalenie siatkówki o etiologii *Toxoplasma gondii* u pacjentki z pierwszego opisu przypadku. **A)** Fotografia dna oka przedstawia aktywne ognisko zapalne siatkówki oraz wysyconą barwnikiem bliznę pozapalną. Na skanie OCT widoczne jest pogrubienie i zatarcie wewnętrznych warstw siatkówki w obszarze aktywnego zapalenia ze współistniejącym odczynem zapalnym w ciele szklistym (groty strzałek). **B)** Regresja ogniska zapalnego oraz zmniejszenie grubości siatkówki 7 dni po doszkliskowym podaniu klindamycyny



Rycina 2. Zapalenie siatkówki o etiologii *Toxoplasma gondii* u pacjenta z drugiego opisu przypadku. **A)** Fotografia dna oka przedstawia aktywne ognisko zapalne o nieostrych granicach oraz ubarwioną bliznę siatkówki. Korespondujący skan OCT prezentuje zwiększoną grubość siatkówki z zatarciem wszystkich jej warstw oraz pogrubienie naczyniówki. Obserwowano zmniejszenie grubości siatkówki i naczyniówki w kolejnych badaniach, 7 dni (**B**) oraz miesiąc (**C**) po doszkliskowym podaniu klindamycyny. Na skanie OCT zwraca uwagę odwrócony cień optyczny (strzałki) powstały w wyniku utraty komórek nabłonka barwnikowego siatkówki (**C**)

raportowano nawrót toksoplazmozy ocznej u kobiet w ciąży, a nawet w każdej kolejnej ciąży u poszczególnych pacjentek [16, 17]. W przypadku opisywanej w niniejszej pracy pacjentki nie odnotowano nawrotu zapalenia w okresie ciąży. Jednakże gdyby doszło do takiej sytuacji, podanie klindamycyny w iniekcji doszkliskowej stanowiłoby odpowiednią alternatywę dla standardowej terapii.

W literaturze przedstawiono dwa sposoby doszkliskowego leczenia toksoplazmozy ocznej – stosowano 1 mg klindamycyny w monoterapii [7, 14] lub w połączeniu z 400 µg deksametazonu [8–11]. Jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu klinicznego po iniekcji, wykonywano kolejną. W prospektywnych badaniach z randomizacją jednorazowa podaż klindamycyny z deksametazonem była wystarczająca dla ograniczenia stanu zapalnego siatkówki u 75% pacjentów, natomiast u pozostałych osób konieczne było wykonanie 2–3 iniekcji. Autorzy porównywali również efektywność terapii doszkliskowej z trójlekową terapią klasyczną. Analiza wyników dowiodła, że obie są równie skuteczne w leczeniu toksoplazmozy ocznej. Dodatkowo podanie leku w formie iniekcji może być bezpieczniejsze i bardziej wygodne dla pacjenta oraz nie wymaga wykonywania kontrolnych badań krwi [9, 10]. W przypadku opisywanych w niniejszej pracy pacjentów uzyskano zmniejszenie ogniska zapalnego oraz redukcję grubości siatkówki po jednej iniekcji wyłącznie klindamycyny.

Należy zaznaczyć, że pacjent, u którego wykonuje się iniekcje doszkliskowe, powinien być poinformowany o potencjalnym ryzyku wystąpienia zapalenia wnętrza gałki ocznej czy odwarstwienia siatkówki. Jednakże uwzględniając dane występowania tego typu powikłań w przypadku terapii

anty-VEGF, można założyć, że takie sytuacje są spotykane ekstremalnie rzadko [18, 19].

Podanie klindamycyny bezpośrednio do gałki ocznej z ominięciem bariery krew–siatkówka pozwala uzyskać duże stężenie leku w ciele szklistym. W 2017 r. Habet-Wilner i wsp. przedstawili wyniki badań nad potencjalnie toksycznym działaniem klindamycyny na siatkówkę. W modelu zwierzęcym z wykorzystaniem oczu królików albinosów oceniano morfologiczne i funkcjonalne zmiany zachodzące w siatkówce po doszkliskowym podaniu 1 mg klindamycyny. Po 4 tygodniach od iniekcji badanie elektroretinograficzne oraz wywołane potencjały wzrokowe nie wykazały zmian w oku po podaniu leku w porównaniu z okiem kontrolnym. Również analiza histopatologiczna nie wykazała uszkodzenia siatkówki w oku badanym [20]. Dlatego ciekawym rozwiązaniem w przyszłości może być zastosowanie doszkliskowego, biodegradowalnego implantu uwalniającego klindamycynę [21–23]. Taki sposób podania leku pozwoliłby ograniczyć liczbę wykonywanych w trakcie leczenia iniekcji.

PODSUMOWANIE

Przedstawione w pracy sytuacje kliniczne pokazują skuteczność doszkliskowej terapii klindamycyną w leczeniu aktywnej postaci toksoplazmozy ocznej. Ze względu na możliwość uzyskania dużego stężenia leku w ciele szklistym, taka forma leczenia wydaje się korzystna u pacjentów, u których chce się uniknąć zastosowania terapii ogólnej.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 973-988.
2. Cunningham ET Jr. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8: 251-261.
3. Ozgonul C, Besirli CG. Recent developments in the diagnosis and treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmic Res* 2017; 57: 1-12.
4. Stanford MR, Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 312-315.
5. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1-17.
6. Feliciano-Alfonso JE, Vargas-Villanueva A, Marín MA i wsp. Antibiotic treatment for ocular toxoplasmosis: a systematic review and meta-analysis: study protocol. *Syst Rev* 2019; 8: 146.
7. Sobrin L, Kump LI, Foster CS. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina* 2007; 27: 952-957.
8. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C i wsp. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology* 2010; 117: 1831-1838.
9. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A i wsp. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2011; 118: 134-141.
10. Baharivand N, MahdaviFarid A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol* 2013; 33: 39-46.
11. Bor'i A, Mahrous A, Al-Aswad MA i wsp. Intravitreal clindamycin and dexamethasone combined with systemic oral antitoxoplasma therapy versus intravitreal therapy alone in the management of toxoplasma retinochoroiditis: a retrospective study. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 4160837.
12. Zamora YF, Arantes T, Reis FA i wsp. Local treatment of toxoplasmic retinochoroiditis with intravitreal clindamycin and dexamethasone. *Arq Bras Oftalmol* 2015; 78: 216-219.
13. de-la-Torre A, Stanford M, Curi A i wsp. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 314-320.
14. Hosseini SM, Abrishami M, Mehdi Zadeh M. Intravitreal clindamycin in the treatment of unresponsive zone one toxoplasmic chorioretinitis: a case report. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e15428.
15. Martinez CE, Zhang D, Conway MD, Peyman GA. Successful management of ocular toxoplasmosis during pregnancy using combined intraocular clindamycin and dexamethasone with systemic sulfadiazine. *Int Ophthalmol* 1998; 22: 85-88.
16. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 481-493.
17. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002; 109: 869-878.
18. Cheung CS, Wong AW, Lui A i wsp. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119: 1609-1614.
19. Storey PP, Pancholy M, Wibbelsman TD i wsp. Rhegmatogenous retinal detachment after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology* 2019; 126: 1424-1431.
20. Habet-Wilner Z, Mazza O, Shahar J i wsp. Safety of intravitreal clindamycin in albino rabbit eyes. *Doc Ophthalmol* 2017; 135: 133-146.
21. Fernandes-Cunha GM, Rezende CM, Mussel WN i wsp. Anti-Toxoplasma activity and impact evaluation of lyophilization, hot molding process, and gamma-irradiation techniques on CLH-PLGA intravitreal implants. *J Mater Sci Mater Med* 2016; 27: 10.
22. Fernandes-Cunha GM, Fialho SL, da Silva GR i wsp. Ocular safety of intravitreal clindamycin hydrochloride released by PLGA implants. *Pharm Res* 2017; 34: 1083-1092.
23. Tamaddon L, Mostafavi SA, Karkhane R i wsp. Design and development of intraocular polymeric implant systems for long-term controlled-release of clindamycin phosphate for toxoplasmic retinochoroiditis. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 32.