

Toxoplasmóza - diagnostická specifika pohledem klinika



*Markéta Geleneky
Infekční klinika 3.LFUK a
Nemocnice Na Bulovce Praha*

Toxoplasmóza

- **Původce:** *Toxoplasma gondii*, intracelulární parazitický prvok
- **Definitivní hostitel:** kočka, mezipřenositel: teplokrevní živočichové
- **Přenos:** požitím infikovaných oocyst, transplacentárně z matky na plod, transplantovaným orgánem (D+R-)
- **Prevalence** v ČR: 25-35%
- Až v 75% **asymptomatická forma**, dále: uzlinová, oční, kongenitální, mozková, plicní, srdeční, kloubní, generalizovaná, ...

Diagnostické možnosti - přehled

- **sérologie :**

celkový titr KFR/ NIF, podtřídy: IgM, IgA, IgG, IgE (ELISA), avidita IgG
krev, plodová voda, likvor, nitrooční tekutina, ...

- **komparativní WB IgG, IgM:**

kongenitální toxo (sérum matka/dítě), oční toxo (nitrooční tek./ sérum), mozková forma (likvor/sérum)

- **přímá detekce DNA T.g. – PCR :**

plodová voda, krev, likvor, biopsie – placenta,
myokard, nitrooční tek., BAL, synoviální tek., aj.

- **zobrazovací metody :**

CT, MRI – mozková forma, RTG -plicní f., UZ – gravidní, novorozenci

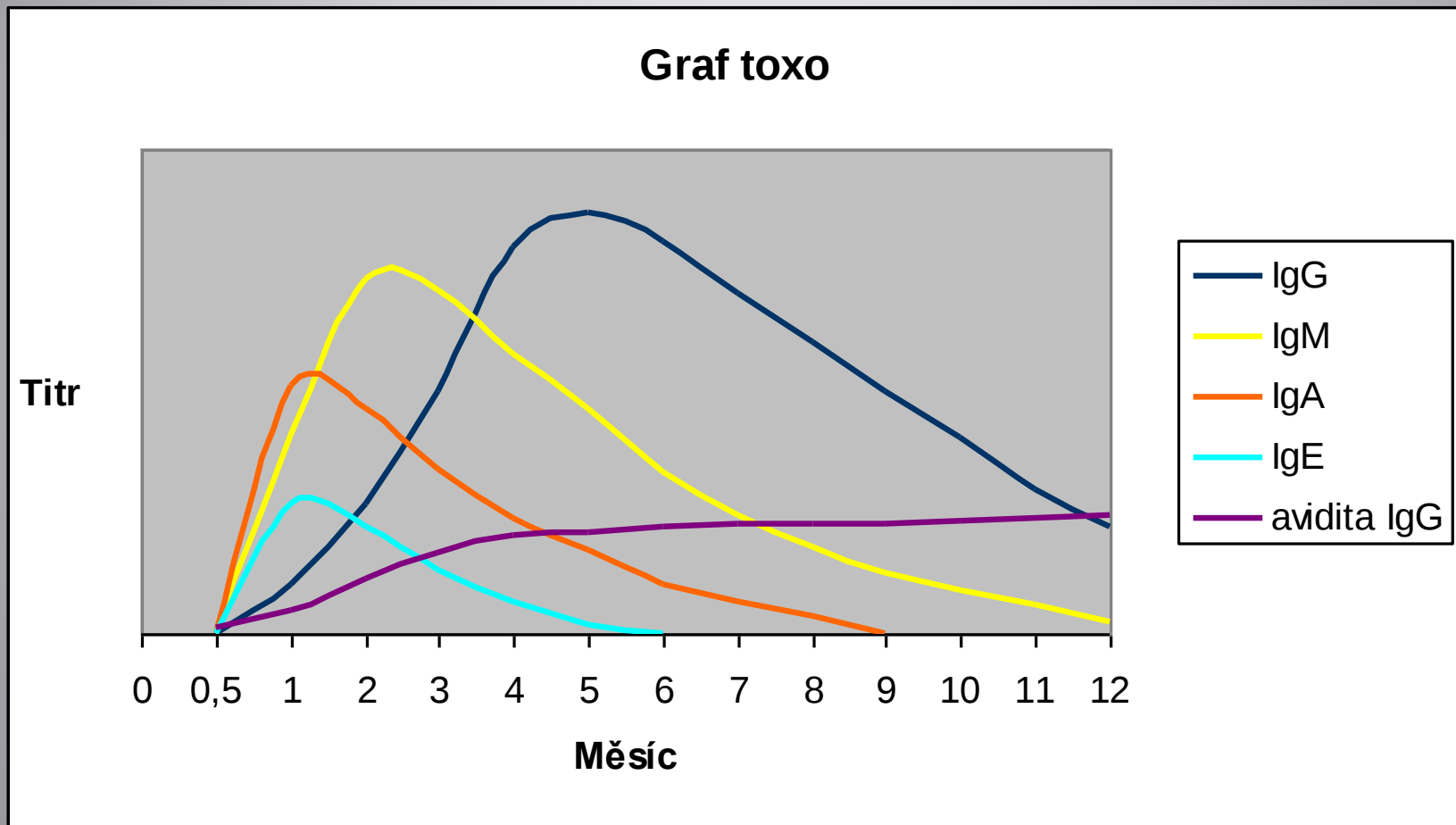
- **klinika, terapeutický pokus :**

imunodeficiency, oční forma

- **ostatní:**

klinická vyšetření novorozence jako doplňující vyšetření (oční, neurologické, UZ mozku), biologický pokus na myši

Vývoj protilátkové odpovědi u primoinfekce



Jednotlivé fáze infekce

- **Akutní**

(první cca 4 měsíce, vzestup titrů, výrazná dynamika, vysoké hladiny, nízká avidita IgG)

- **Subakutní**

(mezi 5.-12. měsícem od nákazy, stabilní a sestupné titry, vysoká avidita IgG)

- **Latentní**

(anamnestické titry, negativita IgM, IgA, IgE, nízké hladiny IgG a KFR)

Někdy hovoříme o tzv. chronické aktivní fázi (dlouhodobá perzistence IgA, IgM spojená s klinickou symptomatologií- artralgie, únava, bolestivá LAP)

- K verifikaci akutní a subakutní fáze infekce je potřeba posoudit dynamiku protilátek – opakované odběry s odstupem 3-4 týdnů
- Za nejcitlivější marker akutní infekce jsou považovány IgE (ne vždy se vytvoří)
- IgG v latentní fázi mohou oscilovat a reagovat na vnější faktory (paralelní infekce, rozvoj přidruženého onemocnění- autoimunity, hormonální dysbalance,...)
– aniž by to značilo reaktivaci!

„Specifické situace“

- Vyšetření novorozence
- Vyšetření jiného materiálu než krve
- Vyšetření imunodeficitních pacientů
- Vztah autoimunitních onemocnění a toxoplasmózy

- *Vyšetření novorozence se susp. kongenitální toxoplasmózou*

... je potřeba citlivě hodnotit i velice **nízké hladiny IgM, IgA**, nepřítomnost IgM, IgA nevylučuje KT!

... nutno **opakovat odběry** k posouzení dynamiky (vzestup IgG, opožděná tvorba IgM, IgA)

... **kontaminace pupečníkové krve** (IgA), lépe odebrat periferní krev

... vhodný **komparativní WB** IgG matka/dítě, případně PCR a v indikovaných případech doplnit klinickými vyšetřeními novorozence

... kongenitální toxo definitivně vyloučena **až při séronegativitě dítěte**, signifikantní je ale: dvakrát negativní WB či vstupně negativní PCR z krve + pokles IgG + fyziologické nálezy z klinických vyšetření

- *Vyšetření jiného materiálu než krve (plodová voda, likvor, nitrooční tekutina,...)*

... velmi **citlivé zpracování**, i hraniční hodnoty nutno brát jako susp. pozitivní, zpracovávat v nižších ředěních

... CAVE! Přenesené IgA v plodové vodě

... v likvoru vždy potřeba vyšetřit **prostupnost HEB**, ověřit intrathekální syntézu, vyloučit kontaminované vzorky

... u nitrooční tekutiny výpočet Goldmann-Witmerova koeficientu

- *Vyšetření imunodeficitních pacientů*

... **selhání** protilátkové odpovědi!

... **reaktivace** je **vzácná** a vzniká pouze v terénu těžké imunodeficience (HIV/AIDS, potransplantační období, vysokodávkovaná kortikoterapie, biologická léčba, chemoterapie) – klinicky nejčastěji jako **mozková toxoplasmóza** se špatnou prognózou

- *Vztah autoimunitních onemocnění a toxoplasmózy*

... toxoplasmóza může parciálně **aktivovat autoimunitní onemocnění**

... autoimunity nespecificky **stimulují** protilátkovou odpověď na toxoplasmózu

Kazuistika I

- 3-měsíční holčička s VV sítnice
- Sérologie toxo: IgG +, IgM negativní – uzavřeno jako anamnestické titry!
- Konfirmace: IgG+, IgM **hraniční**, komparativní WB verifikuje kongenitální toxo
- Klinicky: hydrocefalus, IC kalcifikace, hypotonický sy ...
1rok terapie

Re: Nepřítomnost IgM či IgA nevylučuje možnost kongenitální toxoplasmózy

Kazuistika II

- Dívka 6 let, subj.: únava, artralgie a vypadávající obočí, ddg. nabrána sérologie toxo:
KFR 1:2048, IgG 10,1, IgM 2,9, IgA 2,4, IgE 1,5, avidita IgG 0,38
- Zaléčena bez klinického efektu
- Kontrolní sérologie během 6 měsíců nevykázaly žádnou významnější dynamiku
- Doporučeno imunologické vyšetření, potvrzena tvorba autoprotilátek proti vlasovým folikulům a autoimunitní thyreoiditis

Re: Dlouhodobé vysoké hladiny protilátek akutní fáze bez dynamiky mohou značit přítomnost některého z autoimunitních onemocnění

Kazuistika III

- Matka akutní toxo v graviditě, primoinfekce v prvním trimestru, zajištěna spiramycinem, VP PCR negat.
- Po narození dítěte doporučena vyšetření: komparativní WB IgG matka+dítě, PCR toxo z krve, klinická vyš.
- V laboratoři vyšetřeno **jen sérum dítěte**: IgG pozitivní, **IgA hraniční**, IgM negativní – přínos??interpretace??
- Novorozenec následně kompletně vyšetřen na naší klinice, beze známek kongenitální toxoplasmózy

Re: K vyloučení kongenitální toxoplasmózy u novorozence nestačí základní sérologie, je potřeba verifikovat původ přítomných protilátek komparativním WB, případně vyšetřit PCR DNA původce (ještě lépe oboje) a v indikovaných případech doplnit i klinickými vyšetřeními.

„Typicky atypické nálezy“

- Zbytkové protilátky (IgM, IgA)
- Falešná pozitivita (IgM, IgA, IgE)
- Nespecifická pozitivita (IgM, IgA, příp. IgE)
- Protrahovaně nízká avidita IgG

- **Zbytkové protilátky IgM, IgA**

- ... často i **roky po nákaze**, spíše izolovaně (IgM x IgA)
- ... pomalejší odbourávání, **nízké hladiny, bez dynamiky**
- ... v terénu vysokoavidních IgG značí již latentní fázi infekce, bez aktivity

- **Falešná pozitivita IgM, příp. IgA, IgE**

- ... **chybné zpracování** laboratoří (nastavení citlivosti)
- ... při konfirmaci - **negativní**
- ... **nízké hladiny** (2-3-násobek cut off), bez dynamiky

- **Protrahovaně nízká avidita IgG**

- ... stále častější jev
- ... nutno posuzovat vždy v kontextu ostatních parametrů
- ... spolehlivá je spíše avidita vysoká

- **Nespecifická pozitivita IgM, IgA, příp. IgE**

- ... souvislost s **vnitřními faktory** (RF+, autoimunitní onemocnění, stavy po abortu, gravidita, hematatoonkologičtí pacienti (IgA!), ...)
- ... po confirmaci – **pozitivní**
- ... nízké hladiny (2-3x cut off), bez logické dynamiky
- ... nejčastěji v terénu séronegativity, **neznačí aktivitu infekce**

Kazuistika IV

- Pacientka 11.tt, indikována k UPT na základě jednoho odběru : IgG přes 50 (pozitivní od 7), IgM 2,23 (pozitivní od 0,79)
- Odeslána na naši kliniku k potvrzení správnosti rozhodnutí 5 dní před výkonem
- Konfirmace v NRL: IgG 4,0, IgM negativní, IgA negativní, IgE negativní, avidita IgG 0,38 ... anamnestické titry BEZ rizika kongenitální nákazy plodu
- Pacientka však již pevně rozhodnuta o UPT na základě informací od gynekologa, non-compliance, nedůvěra
- Zhodnocení situace až s odstupem

Re: Prognóza onemocnění se nedá stanovit na základě jednoho nekompletního odběru, v případě nejasností je možno provést konfirmaci v NRL pro toxoplasmózu v Praze (Dr. Kodym).

Kazuistika V

- 5-letý imunokompetentní chlapec s bronchopneumonií a recidivujícím meningeálním sy
- V likvoru obraz aseptické ME, kultivace negativní, PCR scan negativní, MRI negativní, ALE toxo IgM pozitivní, toxo KFR 1:2, potvrzena intrathekální syntéza IgM
- Toxo v krvi KFR 1:64 (64), IgG + (++), IgM 9,6 (11,4), IgE neg., avidita IgG 14%(8,4)
- PCR DNA toxo negativní krev i likvor
- Komparativní WB IgM likvor/krev totožný, pokus na myši negativní , ale i v NRL prokázána pozitivita likvorových IgA, IgM v nízkých hladinách
- Klinicky nově migrující artropatie velkých kloubů
- Nasazena kauzální terapie pyrimethamin+sulfadiazin s okamžitým efektem, pro rozvoj nežádoucích účinků sulfonamid po 2 týdnech měněn na Clinda, celková délka terapie: 6 týdnů

Re: Diagnoza je někdy i přes všechna dostupná vyšetření potvrzena až zpětně, na základě klinického efektu terapie

Kazuistika VI

- Pacientka gravidní, cestovatelská anamnéza na počátku těhotenství
- Screening v 1. trimestru: séronegativní
- Průběh těhotenství bez komplikací
- Kontrola v 16.tt: **IgG +, IgM +** s následnou konfirmací v ZÚ Praha

Vývoj sérologie kazuistika VI

během těhotenství

		KFR	IgG	IgM	IgA	Avidita IgG
12.tt			negat.	negat.		
16.tt CL			25 IU	6 IP		
16.tt ZÚ		1:256	6,5 IU Hra	5,7 IP	negat.	0,4 vysoká
25.tt ZÚ		1:1024	192 IU	6,1 IP	1,3 IP	0,05 nízká
27.tt ZÚ		1:2048	240 IU	5,5 IP	2,1 IP	0,08 nízká
31.tt ZÚ		1:2048	177 IU	4,6 IP	1,0 IP	0,10 nízká

- Určení doby nákazy, stanovení prognózy onemocnění
- Doporučení dalšího diagnostického a terapeutického postupu (spiramycin do konce těhotenství, amniocentézu pacientka odmítla)
- Pečlivé poporodní vyšetření novorozence (UZ mozku, oční, neurologické, opakovaná sérologie včetně komparativního WB IgG a PCR DNA T.g.) – **neprokázano kongenitální toxoplasmózu**
- Vysvětlení nálezu??

Re: Nic není nemožné. Toxoplasmolog musí být stále ve střehu a ničemu se nesmí divit...

Děkuji za pozornost!

marketa.geleneky@gmail.com