

Vybrané virové a bakteriální perinatálně přenosné infekce – 3. část: Toxoplazmóza

doc. RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, MUDr. Petr Prášil, Ph.D.², doc. MUDr. Miloslav Salavec, Ph.D.³,
prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.¹

¹Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Hradec Králové

²Klinika infekčních nemocí, Karlova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

³Klinika nemocí kožních, Karlova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Toxoplazmóza je parazitární onemocnění člověka a zvířat, které způsobuje prvok *Toxoplasma gondii*. Na našem území se vyskytuje velmi často. V našem přehledovém článku se postupně zabýváme problematikou jejích klinických projevů, diagnostickými metodami, léčbou. Rozebrány jsou i otázky primární prevence, coby důležitého přístupu v boji s tímto nebezpečným onemocněním.

Klíčová slova: toxoplazmóza, *Toxoplasma gondii*, kongenitální toxoplazmóza, diagnostika, léčba.

Selected viral and bacterial infections transmitted perinatally – part three toxoplasmosis

Toxoplasmosis is a parasitic disease of humans and animals caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. In our area it occurs very often. In this review article, we discuss with the issue of its clinical manifestations, diagnostic methods, treatment. We also discuss issues of primary prevention as an important approach in the fight against this dangerous disease.

Key words: toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, congenital toxoplasmosis, diagnostics, treatment.

Toxoplazmóza

Toxoplazmóza je protozoální onemocnění lidí a zvířat. Původcem této choroby je *Toxoplasma gondii*. Séropozitivita u české populace mírně převažuje u žen – 34,1 % z celkové populace, muži vykazují séropozitivitu ve 26,3 %. Ve srovnání s lidmi žijícími v městských aglomeracích byla prokázána větší prevalence u obyvatel venkova, což pravděpodobně souvisí s odlišným životním stylem (1). Nejvyšší incidence je udávána ve věku 16–25 let (2). První záznam o této nemoci se datuje do roku 1923, kdy český oftalmolog dr. Janků v Praze na Vinohradech popsal oční formu kongenitální toxoplazmózy (3). *Toxoplasma gondii* prodělává poměrně složitý životní cyklus. Definitivním hostitelem jsou malé kočkovité šelmy, člověk či jiný teplokrevný obratlovec je mezipositel. Jsou popsány tři životní for-

my. Oocysta, která vzniká po sexuálnímu množení ve střevním epitelu finálního hostitele, se spolu s výkaly dostává do zevního prostředí. Touto formou se nejčastěji nakazí člověk. Trofozoit je invazivní forma se schopností intenzivního intracelulárního množení a lze ji prokázat u člověka v akutní fázi onemocnění. Postupně vznikají tkáňové cysty ve tkáních mezipositelů – především v kosterním a srdečním svalstvu a v mozku. O možnosti reaktive infekce z těchto cyst se přesvědčujeme u endogenních reinfekcí imuno-deficientních nemocných. Člověk se nejčastěji nakazí alimentárně při požití kontaminovaného ovoce, zeleniny či nedostatečně tepelně upraveného masa a masných výrobků, nebo přímo od infikovaných koček. Vzácnější cesta přenosu je kapénkovou infekcí, spojivkovým vakem, kožními oděrkami, při pokousání zvířetem, případ-

ně i transfuzí. Nejzávažnější forma přenosu je transplacentární – přenos z matky na plod. Tento přenos se děje ve dvou fázích. V první fázi dojde k pomnožení trofozoitu v placentě a ve druhé fázi po určité době (asi za 4–6 týdnů) parazit infikuje plod (2).

Klinické formy toxoplazmózy

Závažnou formou toxoplazmózy jsou ohrožení především imunokompromitovaní nemocní, osoby na imunosupresivní terapii, gravidní ženy, novorozenci a pacienti s toxoplazmovou chorioretinitidou. Klinické projevy jsou velice pestré. Asi 80–90 % akutních onemocnění probíhá asymptomatičt. Tyto latentní formy jsou proto vysoce rizikové u gravidních, kdy akutní infekce zůstane nepoznána a může dojít k poškození plodu. Z našich zkušeností víme, že prak-

tický všechny gravidní ženy s akutní toxoplazmóvou infekcí nevykazují žádnou symptomatologii. Většinou bývá nejvíce postižen jeden systém, přestože při této chorobě dochází k multiorgánové diseminaci. Uzlinová forma onemocnění je u imunokompetentních osob nejfrekventovanější. Dále rozlišujeme formy: oční, akutní toxoplazmózu u imunokompromitovaných, kongenitální toxoplazmózu a řadu dalších. Uzlinová forma je charakteristická chřipkovitým onemocněním s lymfadenopatií. Uzlinový syndrom je vedoucím příznakem nemoci. Uzliny neklíkují a předilekčně je nacházíme v krční oblasti. Onemocnění většinou odezní spontánně a může být spojeno s protrahovaným syndromem únavy. Často je provázáno recidivami benigních infekcí horních cest dýchacích (4–7). Oční forma probíhá pod obrazem akutní či recidivující chorioretinitidy (většinou jednostranné). Subjektivně nemocný udává zhoršení zraku, při objektivním vyšetření se diagnostikují výpadky zorného pole (8). Při nálezu chorioretinitidy se uvažuje o nepoznané formě vrozené toxoplazmózy, která se může manifestovat jak v dětství, tak v dospělosti, nebo v sekundárních imunopatologických mechanismech bez vztahu k recentně získané infekci (4–7). Toxoplazmóza u imunokompromitovaných nemocných (krevní malignity, HIV/AIDS infekce) znamená vždy závažnou komplikaci. Může se manifestovat pod obrazem mozkové toxoplazmózy s nálezem nekrotizující, většinou víceložiskové encefalitidy, která je obávanou oportunní infekcí (9, 10). Toxoplazmová myokarditida či pneumonitida je raritní.

Vrozená toxoplazmóza

Vrozená toxoplazmóza je klinicky nejzávažnější forma. Jde o důsledek akutní infekce matky. Stupeň postižení plodu je přímo závislý na době gestace. Akutní infekce v I. trimestru může znamenat těžké plodové anomálie a největší riziko spontánního abortu. Ve II. a III. trimestru se rozsah defektů progresivně snižuje, klesá riziko abortu, ale plod je k infekci vnímavější. Plný rozsah postižení je znám pod obrazem Sabinovy triády: chorioretinitida, hydrocefalus, mozkové kalcifikace. Tato triáda však nemusí být kompletní. Může dojít i k jiným defektům jako jsou např. mikroftalmus, strabismus atd. Nákaza poté může dospět do psychomotorické, eventuálně mentální retardace či demence. Sekundární epileptický syndrom nebývá vzácností (2, 4–6).

Diagnostika toxoplazmózy

Diagnóza se stanoví z epidemiologických souvislostí a klinického stavu s nezbytným doplněním laboratorních vyšetření. Možnosti laboratorní diagnostiky jsou značně rozsáhlé. Žádná z metod není ideální a je nezbytné používat jejich kombinace pro kompenzaci nedostatků. Základem je stanovení vazby celkových protilátek metodou komplement fixační reakce (KFR). Pro diagnostiku akutní fáze onemocnění používáme stanovení protilátek IgE, IgM a IgA většinou metodami enzymoimunoanalýza. Pozitivita IgG protilátek, při absenci nebo poklesu „akutních“ protilátek při opakovaném vyšetření, svědčí pro anamnestický titr, popř. pro recentní infekci již odeznívající. Výhodným testem pro posouzení akutní infekce je rovněž test avidity IgG, který vypovídá o stáří IgG protilátek. Čím je avidita vyšší, tím jsou IgG protilátky starší („vyzrálejší“ – je vyšší síla vazby antigen – protilátka) a výsledek vysoké avidity hovoří proti akutní infekci. Tato metoda je indikována především u gravidních žen. Pro přímý průkaz deoxyribonukleové kyseliny (DNA) *Toxoplasma gondii* je používána PCR. Toto vyšetření se provádí k vyloučení infekce plodu z plodové vody či z krve plodu, nebo z mozkové tkáně k potvrzení mozkové toxoplazmózy u imunokompromitovaných, případně z krve či biotických materiálů (například z uzliny). Stanovení DNA PCR *Toxoplasma gondii* z likvoru je metodou velmi nespolehlivou. Vyšetření Western Blot je další laboratorní metodou, která zpřesňuje diagnostiku kongenitální toxoplazmózy. Vyšetřují se párová séra matka/plod nebo matka/novorozенец. Pro pozitivitu svědčí nález protilátek proti jiným „epitopům“ prvoka v séru novorozence (či plodu) ve srovnání s matkou. Pro zpětnou kontrolu se doporučuje provádět biologický pokus na sajících myších. Cestou k diagnóze uzlinových forem je histologické nebo PCR vyšetření chirurgicky získané tkáně (extirpovaná uzlina, mozková tkáň). Od intradermálního toxoplazminového testu se již prakticky upustilo. Další laboratorní testy, jako jsou např. Sabin-Feldman test, nepřímá imuno fluoresce (NIFR), nepřímá hemaglutinace (IHAT) nejsou v České republice rutinně zavedeny. Obtížné může být hodnocení sérologií u imunokompromitovaných nemocných. Jde především o nemocné s infekcí HIV, kde je syntéza specifických protilátek potlačena. U pacientů s hematologickými malignitami, především pak

u nemocných po transplantaci periferních kmenových buněk, je naštěstí produkce protilátek zčásti zachována (imunodeficit není tak hluboký) a umožňuje alespoň hrubou orientaci v dynamice titrů specifických protilátek (11).

Léčba toxoplazmózy

Terapeutická schémata u gravidních žen a pacientů s kongenitální toxoplazmózou: Celosvětově nejsou terapeutická schémata jednotná a liší se nejen v rámci kontinentů, ale i v jednotlivých zemích. Léčba je závislá na úrovni zdravotní péče, dále pak na aktuálních epidemiologických přehledech incidence a prevalence toxoplazmózy v regionech. Přesto obecné principy léčby jsou obdobné. Vzhledem ke geografické poloze ČR musíme brát na zřetel především evropská doporučení, která vycházejí z klinických a epidemiologických dat.

Gravidní ženy: V případě podezření na akutní toxoplazmózu v graviditě panuje celosvětově jednotná shoda o zahájení časně terapie (12, 13). Léčba se zahajuje podáním spiramicinu v dávce 50 mg/kg/den (obvykle 3 g/den) rozdělené do 3–4 denních dávek. Podání spiramicinu má redukovat riziko přenosu infekce z matky na plod a díky afinitě k placentě ji „sterilizovat“ (14). Zahajujeme co nejčasnější prenatální diagnostiku. Infekce plodu je definována pozitivitou DNA PCR *Toxoplasma gondii* z plodové vody, či fetální krve. Prokázaná infekce plodu je pak jednoznačnou indikací k vysazení spiramicinu a podání pyrimethaminu (25–75 mg/den v jedné dávce) v kombinaci se sulfadiazinem (2 000–4 000 mg/den rozdělené do 4 dávek). Tuto léčbu udržujeme po celou dobu gravidity a doplňujeme ji o 5–10 mg acidum folinicum pro redukci myelotoxicity. Popsanou terapii zahajujeme nejdříve od 12. týdne gravidity, podle evropských doporučení až od 15. týdne gravidity pro diskutovanou teratotoxicitu pyrimethaminu (15–17). Jiná léčebná schémata jsou brána jako hrubě alternativní a nejsou všeobecně doporučována. Stejně léčebné schéma volíme u pacientek s vysoce suspektní infekcí plodu, kdy PCR diagnostika nebyla provedena (nebo byla i negativní) a jsou přítomny jiné známky svědčící pro možnost fetální infekce (kompatibilní ultrasonografická patologie plodu, vysoce pozitivní „akutní“ sérologie, DNA PCR pozitivita z krve matky).

V ČR, ve shodě s literaturou, zvažujeme v některých případech střídavé podávání dvoj-kombinace pyrimethamin + sulfadiazin se spiramicinem (3–12 týdnů). Jedná se o případy, kdy je prenatální diagnostika provedena a je negativní, matka nevykazuje pozitivitu PCR DNA *Toxoplasma gondii* z krve, ale sérologie svědčí pro akutní toxoplazmózu. Takové vedení léčby patří do rukou zkušeného odborníka zabývajícího se danou problematikou. Takzvanou „zajišťovací“ terapii spiramicinem volíme u matek, kde nemáme podezření na infekci plodu (nebo jsme ji vyloučili) a sérologie matky nesvědčí pro jasnou akutní infekci. Tuto léčbu po ozřejnění situace neřídka vysazujeme.

Kongenitální toxoplazmóza

Terapie kongenitální toxoplazmózy je indikována v těchto případech: 1. u kongenitální toxoplazmózy nově diagnostikované u novorozence (s neznámým stavem infekce matky, kterou je vhodné následně dovyšetřit sérologicky), 2. u novorozence, u kterého byla prenatálně prokázána toxoplazmová infekce (nebo byla intrauterinní infekce vysoce suspektní) a matka byla léčena v graviditě. Děti matek s neprokázanou infekcí plodu a nevykazující klinické či laboratorní známky toxoplazmózy se sledují po dobu minimálně prvního roku

života, léčba u nich není obvykle zahajována. Celosvětové doporučení je zahájit léčbu kongenitální toxoplazmózy co nejdříve a jako kombinaci první volby zvolit sulfadiazin s pyrimethaminem. Názor na délku terapie a možnost střídání dvojkombinace pyrimethamin a sulfadiazin versus spiramicin (event. doplněný o cotrimoxazol) není jednotný. Ve většině zemí jsou děti léčeny první rok života. Co se týká střídání terapie pyrimethamin a sulfadiazin versus spiramicin lze konstatovat, že evropské prameny doporučují spíše toto střídání léčby na rozdíl od zámořských zemí (18–21). Na druhou stranu mají evropské země nejméně jednotné postupy, a to především v délce terapie (Dánsko – 3 měsíce, Francie – 24 měsíců) (22). Existuje vzácná shoda v dávkování antiprototozálních přípravků (20–22) pyrimethamin u dětí do 9 měsíců 6,25 mg/den, od 10 měsíců 1 mg/kg/den (max. 25 mg), sulfadiazin u dětí do 9 měsíců 100 mg/kg/den (max. 750 mg u dětí do 3 měsíců a max. 1 000 mg u dětí do 9 měsíců), od 10. měsíce věku 150 mg/kg/den (max. 1 500 mg). Spiramicin dáváme 100 mg/kg/den ve 2–4 dávkách. Léčbu pyrimethaminem vždy doplňujeme podáním acidum folinicum. Jiná léčebná schémata jsou opět hrubě alternativní.

Vzhledem k našim zkušenostem se řídíme především klinickými, laboratorními a ultraso-

nografickými nálezy. Léčbu vždy zahajujeme kombinací pyrimethamin a sulfadiazin, dále zvažujeme i možnost střídání terapie spiramicin versus pyrimethamin a sulfadiazin v pravidelných intervalech 4–12 týdnů do dosažení jednoho roku života. Terapie (ať již v jakémkoliv schématu) vyžaduje pravidelné kontroly jak klinického stavu, tak i laboratoře (krevní obraz, jaterní testy).

Sledování a délka léčby dětí s kongenitální toxoplazmózou je dána doporučeními jednotlivých zemí. Doba a schéma sledování dětí, u kterých nebyla prokázána kongenitální toxoplazmóza ani infekce in utero, ale na druhou stranu jejichž matky byly po dobu gravidity léčeny, není spolehlivě řešeno. Většinou se řídí vágními doporučeními o sledování klinickém a sérologickém. Tato schémata se v jednotlivých zemích opět liší. Nejčastěji bývá doporučováno sledování po dobu jednoho roku od porodu (18–22).

Závěr

Toxoplazmóza coby představitelka antropozoonozového onemocnění se v České republice vyskytuje velmi často. Její kongenitální forma je pak velmi nebezpečná pro vývoj lidského plodu. Primární prevence je velmi důležitou součástí předcházení negativním dopadům tohoto onemocnění.

Práce byla podpořena grantem P304-10-11.

LITERATURA

- Theler B, Lächli S. Sexually transmitted infections. *Ther Umsch.* 2007; 67(4): 187–194.
- Rompalo A. Preventing sexually transmitted infections: back to basics. *J Clin Invest.* 2011; 121(12): 4580–4583.
- Ho EL, Lukehart SA. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest.* 2011; 121(12): 4584–4592.
- Dostál V. Toxoplazmóza. In: Dostál V, et al. *Infektologie*. Praha: Karolinum; 2004; 272–275.
- Rabadan PM, Bouza E. Toxoplasmosis. In: Cohen J, et al. *Infectious Diseases*. 2nd edition. Edinburgh: Mosby; 2004; 2448–2453.
- Dostál V, Boštík P, Prášil P, et al. Toxoplazmóza stále aktuální. *Medica Revue.* 2000; 8: 13–16.
- Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2005; 3170–3193.
- Moshfeghi D, Dodus E, Couto C, et al. Diagnostic approaches to severe, atypical toxoplasmosis mimicking acute retina necrosis. *Ophthalmology.* 2004; 111: 716–725.
- Machala L, Kodym P, Rozsypal H, et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie toxoplazmózy u osob s HIV infekcí. *Klin Mikrobiol Inf Lék.* 2007; 16(6): 248–252.
- Cibickova L, Horacek J, Prasil P, et al. Cerebral toxoplasmosis in an allogenic peripheral stem cell transplant recipient: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9(4): 332–335.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004; 363: 1965–1976.
- Pratlong F, Boulout P, Villena I, et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of the biological parameters in a cohort 286 patients. *Br J Obst Gyn.* 1996; 130: 552–557.
- Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, et al. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 2893–2898.
- Kodym P, Tolarová V. Návrh standardních diagnostických metodik: schéma postupů vyšetřování na toxoplazmózu. *Zprávy ČEM.* 1997; 6: 27–28.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(4): 554–566.
- Stray – Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993; 7(1): 107–137.
- Habib FA. Post-treatment assessment of acute Toxoplasma infection during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(6): 593–595.
- Elsheika HM. Congenital toxoplasmosis: priorities for further health promotion action. *Public Health.* 2008; 122(4): 335–253.
- Chrisoph J, Kattner E, Seitz HM, et al. Strategies for the diagnosis and treatment of prenatal toxoplasmosis – a survey. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2004; 208(1): 10–16.
- Petersen E. Prevention and treatment of congenital toxoplasmosis. *Expert Rev Infect Ther.* 2007; 5(2): 285–293.
- Mazzola A, Casuccio A, Romano A, et al. Diagnostic problems and postnatal follow-up in congenital toxoplasmosis. *Minerva Pediatr.* 2007; 59(3): 207–213.221.
- Freeman K, Tan HK, Prusa A, et al. Predictors of chorioretinitis in children with congenital toxoplasmosis. *European, prospective cohort study. Pediatrics.* 2008; 121(5): 1215–1222.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. Toxoplasmosis In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; 2001; 205–346.