

Prevence, diagnostika a léčba toxoplasmózy v graviditě

Petr Kodým¹, Markéta Gelenecká²

¹Národní referenční laboratoř pro toxoplasmózu, Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

²Infekční klinika Nemocnice Na Bulovce, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Markéta Gelenecká, Infekční klinika Nemocnice Na Bulovce Praha, Budínova 2, 180 00 Praha 8, tel.: +420 737 616 124, e-mail: marketa.gelenecky@gmail.com

Publikováno: 2. 4. 2012 Přijato: 16. 1. 2012 Akceptováno: 23. 1. 2012
Actual Gyn 2012, 4, 31-38 ISSN 1803-9588 © 2012, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kodým P, Gelenecká M. Prevence, diagnostika a léčba toxoplasmózy v graviditě. Actual Gyn. 2012;4:31-38

PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TOXOPLASMOSIS DURING PREGNANCY

Review article

Abstract

Toxoplasmosis is one of the most common zoonoses in the Czech Republic. *Toxoplasma* infection during pregnancy can affect fetal development and cause multiple damages that often do not manifest until after the birth. The severity of pediatric disability, its variability and the probability of occurrence depend on the time of maternal infection. Serological diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women is performed in two steps: first, total anti-*Toxoplasma* antibodies are detected, most commonly by the complement fixation test (CFT) combined with IgG ELISA. In the case of a negative result, the woman can be retested 1-3 months later. Low CFT titers show latent infection with a minimal risk of primary infection during pregnancy. When CFT titers of 1:64 or higher are obtained, the second step follows. Positivity in the IgM and IgA tests and low IgG avidity can confirm a recent infection. The diagnosis of fetal infection is based on the detection of anti-*Toxoplasma* antibodies, and of IgM antibodies in particular, and/or on the detection of *Toxoplasma* in amniotic fluid by PCR or the mouse test. Other helpful methods are fetal ultrasound or MRI focusing on fetopathy. Each child born from a high-risk pregnancy is thoroughly examined and followed up on a long-term basis. The detection of neonatal anti-*Toxoplasma* IgM antibodies and a neonatal IgG profile differing from the maternal IgG profile in comparative Western blot are the major markers of congenital infection. *Toxoplasma* infection can be treated prenatally and postnatally and the therapeutic outcomes are still being considered.

The first-line options for congenital toxoplasmosis are spiramycin, pyrimethamine and sulfadiazine with folinic acid. The article discusses the indications for screening and recommends best practices for the diagnosis, treatment and prevention of toxoplasmosis during pregnancy. It also addresses in detail the interpretation of the diagnostic results and provides guidance for preventive screening of pregnant women in the Czech Republic.

Key words: congenital toxoplasmosis, diagnosis of toxoplasmosis during pregnancy, interpretation of results, prenatal and postnatal treatment of toxoplasmosis, prevention of toxoplasmosis during pregnancy

Přehledový článek

Abstrakt

Toxoplasmóza je jedna z nejčastějších zoonóz u nás. Patří mezi onemocnění, která mohou při primoinfekci v graviditě ohrozit vývoj plodu či způsobit mnohočetná poškození, často manifestovaná až po narození dítěte. Závažnost postižení, jeho variabilita a pravděpodobnost vzniku závisí na době, kdy se těhotná žena nakazila. V ČR máme k dispozici několik diagnostických metod. Základem je sérologické vyšetření (protilátky celkové i jednotlivých tříd, avidita IgG, komparativní imunoblot), prováděné z krve či plodové vody. Možný je i přímý průkaz DNA *Toxoplasma gondii* pomocí PCR z krve, plodové vody či po porodu z placenty. Prenatálně se provádí izolační pokus na myši (inokulací plodové vody). Pomocnou metodou je také ultrazvuk či MRI v průběhu těhotenství, se zaměřením na případnou fetopatii. Po narození je dítě z rizikové gravidity podrobně vyšetřeno a dlouhodobě sledováno. Terapii lze podat prenatálně i postnatálně, o jejím efektu se vedou diskuze. Základními preparáty jsou spiramycin, pyrimethamin a sulfadiazin (doplňeny kyselinou folinovou). V článku jsou probrány indikace k jednotlivým vyšetřením a doporučeny nevhodnější postupy v diagnostice, léčbě a také prevenci tohoto onemocnění u těhotných. Text se podrobně věnuje i interpretaci možných výsledků a obsahuje vyjádření k preventivnímu vyšetření těhotných žen u nás.

Klíčová slova: kongenitální toxoplasmóza, diagnostika toxoplasmózy v těhotenství, interpretace výsledků, prenatální a postnatální terapie toxoplasmózy, prevence toxoplasmózy v graviditě

Úvod

Toxoplasmóza je společně s rubeolou, cytomegalovirem a herpesvirem řazena do skupiny TORCH, která zahrnuje nebakteriální infekce ohrožující plod. První případ kongenitální toxoplasmózy a současně i první případ toxoplasmózy u člověka popsal v roce 1923 český oftalmolog Josef Janků (1).

Toxoplasma gondii a toxoplasmóza

Původcem toxoplasmózy, nejčastější závažné parazitární infekce v České republice, je obligátně intracelulární prvok *Toxoplasma gondii* (Apicomplexa; Eimeriidae). Jeho definitivním hostitelem je kočka domácí a další kočkovité šelmy. Člověk se může zapojit do životního cyklu parazita jakožto mezipositel. Po uplynutí asi dvoutýdenní inkubační doby propukne akutní fáze infekce. Vzhledem k nepřítomnosti specifické imunitní odpovědi může parazit, který je zde v proliferativním stadiu tachyzoitů, pronikat krevní cestou do orgánů hostitele a způsobovat histopatologické změny, proniká i přes placentu a může tedy infikovat plod. Během několika týdnů až měsíců po infekci se postupně vytvoří velmi účinná specifická buněčná imunita i vysoké hladiny protilátek proti *Toxoplasma gondii*, a tachyzoity jsou tak prakticky eliminovány. Toxoplasmy však přežívají i nadále v dormantním stadiu bradyzoitů skrytých ve tkáňových cystách, které jsou vůči nepříznivým vlivům, jako jsou imunitní reakce či chemoterapie, velice odolné. Infekce tak přechází do latentní fáze (někdy označována jako chronická fáze), ve které jsou toxoplasmy prakticky neaktivní (nemohou ani překonat placentu a infikovat plod) a pouze v minimální míře stimulují imunitní odpověď, která stejně tkáňové cysty nedokáže zničit. Mezipositel se tak latentní toxoplasmózy nadsmrti nezbaví, udržuje si však protektivní imunitu, která jej uchrání před reaktivací (zopakováním akutní fáze) a v drtivé většině případů i před reinfekcí. Nepociťuje žádné klinické příznaky, infekce se projeví jen přítomností nízkých hladin antitoxoplasmických protilátek třídy IgG a pozitivitou testů buněčné imunity proti antigenu *T. gondii*. V literatuře uváděné vlivy latentní toxoplasmózy na fe-

notyp mezipositelů jsou od poloviny 90. let předmětem vědeckých diskusí (5). Klinicky manifestní toxoplasmóza je poměrně málo častá, o to však může být závažnější. Vážné ohrožení zdraví představuje reaktivace toxoplasmózy při těžkém oslabení imunity (imunosuprese navozená při terapii či transplantacích nebo způsobená některými chorobami, například virem HIV), akutní toxoplasmóza s těžkým či protražovaným průběhem, oční forma toxoplasmózy a především toxoplasmóza kongenitální.

Zdroje infekce

Jsou čtyři způsoby, jak se může člověk infikovat:

1. **oocystami *Toxoplasma gondii***, které vylučuje kočka ve stolici. Oocysty získají infekčnost až několik dní po vyloučení, až proběhne sporulace. Kočka vylučuje oocysty zpravidla jen jednou za život a to po dobu 1-3 týdnů. Kočky chované trvale v domácnosti a krmené výhradně komerčními krmivky se zpravidla toxoplasmózou nenakazí; z těchto důvodů je riziko přenosu infekce od domácí kočky nízké a dle evropské multicentrické studie není kontakt s kočkou rizikovým faktorem (6). Větší riziko představují kočky toulavé a obzvláště jejich kořata. Jelikož si oocysty zachovávají infekčnost po řadu měsíců i let a jelikož v průběhu akutní infekce vylučuje kočka miliony oocyst denně, je významným rezervoárem toxoplasmózy hlína záhonů či písek pískovišť kontaminovaných kočičími exkrementy.
2. **bradyzoity v tkáňových cystách *Toxoplasma gondii***, které se mohou nacházet v maso králičích a skopové, méně vepřové a drůbeží, nejméně rizikové je maso hovězí. Rozhodující může být způsob chovu zvířat; rizikové jsou malochovy s přístupem koček a hlodavců, zatímco zvířata chovaná v uzavřených velkochovech a krmená umělou stravou jsou obvykle toxoplasmózy prosta. Člověk se může infikovat buď požitím nedostatečně tepelně upravených masných výrobků, nebo výjimečně i přes oděrky kůže při zabijačkách a zpracování syrového masa.

3. **při transplantaci** – pokud je neimunní člověk příjemcem orgánu, který obsahuje alespoň jednu **tkáňovou cystu** *Toxoplasma gondii*.
4. **kongenitálním přenosem tachyzoitů** – pokud se těhotná žena infikuje v průběhu těhotenství, případně krátce před otěhotněním.

Dle evropské multicentrické studie případů a kontrol předstává pro těhotné ženy riziko požívání nedostatečně upraveného masa – skopového, hovězího a zvěřiny, dále kontakt s půdou a cestování mimo průmyslové země Evropy a Severní Ameriky (6).

Prevalence a incidence toxoplasmózy v České republice

V minulých dvou desetiletích byla zjištěna séroprevalence u mužů 26,3 % a 34,1 % u žen (2), u těhotných žen je udávána prevalence od 20,1 % (3) do 44,8 % (4). Počty případů klinické toxoplasmózy hlášené do EPIDATu poklesly ze 670 (425 žen a 245 mužů) v roce 2000 na 231 (156 žen a 75 mužů) v roce 2009. Mezi hlášenými případy v posledních dvou desetiletích převládá uzlinová forma (73,7 %); primoinfekce v graviditě (4 %), oční (3,7 %) a kongenitální (0,4 %) toxoplasmóza jsou méně časté (zdroj: Státní zdravotní ústav, Praha). Počet hlášených případů může být však zatížen výraznou chybou a je pravděpodobně nižší než odpovídá skutečnosti.

Klinický obraz onemocnění

Nejčastěji se setkáváme s průběhem inaparentním (21), což velmi komplikuje možnost včasného zachytu onemocnění zejména u gravidních pacientek. Poměrně časté jsou i formy abortivní, v tomto případě vidáme jen mírné chřipkovité příznaky (myalgie, cefalea, subfebrilie). Jedním z typických příznaků může být i výrazná únava, která mnohdy perzistuje po dobu několika týdnů až měsíců. Pokud dojde k rozvoji uzlinové formy, pak nejčastější lokalizací je oblast okcipitální, nuchální, submandibulární, submentální, zvětšené bývají i uzliny podél m. sternocleidomastoideus, výjimkou není ani lymfadenopatie axilární či inguinální. Uzliny dosahují často až velikosti několika centimetrů, jsou volné, palpačně bolestivé či alespoň citlivé a nemají tendenci ke kolikvaci. Zvětšené bývají po dobu několika měsíců, někdy i let. Oční forma onemocnění probíhá pod obrazem chorioretinitidy, typické částými recidivami a její prognóza závisí zejména na lokalizaci a velikosti lézí a přidružených komplikacích (vitritis, hemorhagie, ...). U pacientů s významným imunodeficitem (onemocnění HIV/AIDS, transplantační program, vysokodávkovaná imunosupresivní terapie, nádorová onemocnění, chemoterapie, ...) může recentní nákaza proběhnout velmi dramaticky, i pod obrazem generalizovaného onemocnění. U těchto pacientů, pokud onemocnění prodělali v minulosti a do imunodeficitního stavu se dostali až v latentní fázi infekce, hrozí i riziko reaktivace, která se projevuje nejčastěji jako mozková forma toxoplasmózy, typická fokálním neurologickým nálezem provázeným kvalitativními i kvantitativními příznaky poruchy vědomí. Spíše raritně se v klinické praxi setkáváme s projevy toxoplasmové myositidy, hepatitidy, pneumonie a jiných. Specifickým souborem symptomů se pak vyznačuje toxoplasmóza kongenitální.

Přenos toxoplasmózy z matky na plod

Jelikož proniknout přes placentu dokáží pouze tachyzoity *Toxoplasma gondii*, může k infekci plodu dojít pouze tehdy, když toxoplasmóza gravidní ženy je v akutní fázi. Riziko kongenitální toxoplasmózy tedy hrozí, jestliže došlo k infekci neimunní matky v době těhotenství nebo těsně před otěhotněním. Zároveň platí, že s pokročilostí těhotenství sice roste výše rizika transplacentárního přenosu infekce, ale klesá tíže možného postižení plodu. Při primoinfekci **v prvním trimestru** je riziko fetální infekce poměrně malé, její následky ale bývají nejtěžší. U infikovaných plodů se rozvíjí embryopatie (22), často končící smrtí plodu, potratem nebo různorodým těžkým postižením zejména CNS a smyslových orgánů (hydrocefalus, mikrocefalie, intrakraniální kalcifikace, mikroftalmus provázený slepotou, postižení sluchu aj.). Pokud se žena nakazí **v druhém trimestru**, plod je již chráněn placentou, obaly i plodovou vodou. Pokud ke vzniku fetální infekce dojde, následky bývají rozmanité a prognóza onemocnění je v tomto období nejméně jasná. Přestože závažnější morfologické odchylky již nevidáme, může dojít k hypotrofii plodu či předčasnému porodu a u novorozence může vzniknout poměrně široká škála symptomů (postižení CNS – různé stupně mentální a psychomotorické retardace, hydrocefalus, kalcifikace, epilepsie, encefalitida, dále např. chorioretinitida, strabismus, anémie, trombocytémie, petechiální exantém, intersticiální pneumonie, myokarditis, hepatosplenomegalie, ikterus, lymfadenopatie, průjem, hypotermie a mnoho dalších nespecifických příznaků). Při primoinfekci **v třetím trimestru** je riziko fetální infekce velmi vysoké, ale následky bývají nejmírnější. Nejčastěji dochází k narození novorozence s asymptomatickou formou kongenitální toxoplasmózy (klinicky bez příznaků, sérologicky pozitivní). Až u 85 % těchto pacientů, kteří nebyli včas diagnostikováni a léčeni, se však s latencí několika let od narození může rozvinout chorioretinitida či známky psychomotorické retardace, která je v tomto pozdním období již terapeuticky neovlivnitelná. Rozlišení na formu symptomatickou a asymptomatickou se děje na základě klidného stavu novorozence v prvních týdnech po narození. Riziko fetální infekce není v korelaci s tím, jestli probíhá onemocnění u matky symptomaticky či nikoliv. **Pravděpodobnost infekce plodu** při primoinfekci v graviditě je v průměru nižší než 50 %; velmi výrazně však stoupá s pokročilostí těhotenství. Zatímco v čase otěhotnění je riziko pod 5 % a ve 13. týdnu 15 %, při infekci ve 26. týdnu těhotenství hrozí kongenitální toxoplasmóza u 44 % případů a ve 36. týdnu je riziko až 71 % (8). Mezi faktory, které tuto pravděpodobnost mohou ovlivňovat, patří také například genotyp původce, související úzce s jeho virulencí. Výše tohoto rizika se může odlišovat též podle toho, zda byla u matky nasazena prenatální terapie či nikoliv. U těhotných žen, které toxoplasmózu prodělaly před otěhotněním, nacházejí se v latentní fázi infekce a jsou imunokompetentní, přenos infekce na plod nehrozí.

DIAGNOSTIKA

Diagnostika toxoplasmózy u těhotných žen a novorozenců

Diagnostika toxoplasmózy je v naprosté většině případů založena na průkazu protilátek proti *Toxoplasma gondii* v séru, případně v plodové vodě. Cílem vyšetření je zjistit,

zdali je žena infikována *Toxoplasma gondii* a pokud ano, v jaké fázi infekce se nalézá. Vyšetřením plodové vody, pupečnickové krve a krve novorozence se snažíme zjistit, zdali plod či novorozenec tvoří protilátky proti *Toxoplasma gondii*, či zda obsahuje živé tachyzoity a/nebo DNA *Toxoplasma gondii*, což svědčí pro toxoplasmovou infekci.

Metody sérologické diagnostiky toxoplasmózy

- Stanovení celkových protilátek:** ke stanovení úhrnné hladiny antitoxoplasmických protilátek se v České republice nejčastěji používá komplement–fixační reakce (KFR) (9,12) nebo nepřímá imunofluorescence (NIFR) (9). Jsou to klasické metody založené na titraci séra, a tudíž poskytují spolehlivý výsledek nejen kvalitativní, ale i semikvantitativní v podobě titru protilátek. Výhodou těchto testů je jejich relativní odolnost vůči nespecifitám a principiální odlišnost od imunoenzymatických testů.
- Stanovení specifických protilátek tříd IgG, IgM, IgA a IgE:** hladiny protilátek jednotlivých tříd v séru či plodové vodě se nejčastěji stanovují imunoenzymatickými testy (15). Jejich nevýhodou je vyšší nespecifická reaktivita v důsledku faktorů, které mohou být přítomny v séru, ale nemají žádnou souvislost s toxoplasmózou (antinukleární protilátky, reumatoidní faktor, „vrozené protilátky“, ...) (16,17). Výsledky stanovení IgG se někdy uvádějí v mezinárodních jednotkách (IU/ml), u ostatních testů v indexech positivity, které se počítají jako poměr absorbance vyšetřovaného séra k absorbanci hraničního (cut-off) séra.
- Stanovení avidity antitoxoplasmických IgG:** test sloužící k určení fáze (stáří) infekce je založen na poznatku, že avidita (tj. souhrnná pevnost vazby protilátek na jejich příslušné antigenní determinanty) antitoxoplasmických IgG je zpočátku nízká a v průběhu prvních 4 měsíců toxoplasmózy stoupá (18). Avidita je chápána jako veličina kvalitativní; číselná hodnota není příliš důležitá. Rozhodující je, zdali je avidita vysoká nebo nízká, tedy jestli je index avidity vyšší nebo nižší než stanovená mez, která bývá u různých testů nastavena zpravidla mezi 20–30 %.
- Komparativní Western blot:** metoda slouží k porovnání profilu protilátek ze séra matky s profilem z plodové vody, pupečnickové krve či krve novorozence. Na elektroforeticky rozloženém antigenu *Toxoplasma gondii* srovnáváme reaktivitu protilátek tříd IgG nebo IgM na jednotlivých antigenních determinantách (20).

Metody přímého průkazu toxoplasem

Přímý průkaz má klíčový význam při vyšetřování plodové vody, mozkomíšního moku, oční tekutiny, méně často i novorozenecké či pupečnickové (nesrážlivé) krve. Naopak plná krev matky bývá vyšetřována jen výjimečně, jelikož vzhledem k epizodické povaze parazitémie při toxoplasmóze u dospělých osob nemá toto vyšetření velkou výpovědní hodnotu. Přítomnost toxoplasmové DNA ve vzorku se prokazuje PCR. Živé tachyzoity lze prokázat isolačním pokusem: vzorek se injikuje laboratorní myši a po nejdříve 2–3 týdnech se zjišťuje, zdali se myš nakazila.

Postupy vyšetřování těhotných žen

Dle platných standardních metodik (10,11) se vyšetření provádí dvojestupňově. Prvním stupněm („základní vyšetření“) je stanovení celkových protilátek anti-*T. gondii*, pokud možno semikvantitativně titrační metodou. V České republice se nejčastěji používá buď komplement – fixační reakce (KFR) nebo nepřímá imunofluorescence (NIFR); u těhotných žen bývá screeningový test doprovázen reakcí na stanovení antitoxoplasmických IgG a IgM. Zatímco v případě negativního výsledku nebo nízkých titrů celkových protilátek zpravidla postačí pro vyslovení závěru základní vyšetření, musí v případě vyšších titrů následovat druhý stupeň – „nadvýškové vyšetření“. Je třeba určit hladiny antitoxoplasmických IgM a případně i IgA a IgE a v případě potřeby stanovit hladinu antitoxoplasmických IgG.

Pokud lékař rozhodne o provedení amniocentézy, je třeba provést průkaz toxoplasem v plodové vodě isolačním pokusem nebo průkazem DNA metodou PCR. Rovněž je užitečné stanovit hladiny antitoxoplasmických protilátek jak celkových, tak tříd IgG, IgM, IgA a případně i IgE. Jsou-li přítomny antitoxoplasmické IgG, můžeme porovnat profil IgG z plodové vody s protilátkami ze séra komparativním Western blotem.

Interpretace výsledků sérologického vyšetření těhotných žen

Ve více než 90 % případů vyšetřování těhotných žen jsou závěry vyšetření zcela jednoznačné – jedná se buď o toxoplasmózu prodělanou před otěhotněním nebo o negativitu. Negativní výsledek všech provedených testů vylučuje toxoplasmózu u těhotné ženy, znamená však též nepřítomnost specifické imunity a tudíž i potenciální riziko pozdější infekce. Proto se doporučuje vyšetření zopakovat přinejmenším každý trimestr. Pozitivní celkové protilátky (KFR, NIFR) s pozitivitou IgG, avšak bez přítomnosti IgM svědčí pro toxoplasmózu prodělanou před otěhotněním a pro protektivní imunitu. Kongenitální toxoplasmóza nehrozí, další vyšetřování zpravidla není třeba.

I právě probíhající akutní toxoplasmóza se dá poznat zcela jednoznačně dle vysokých hladin antitoxoplasmických IgM, IgA i IgE. Za hlavní marker akutní toxoplasmózy je považováno IgM. Jeho hladiny po překonání akutní fáze infekce, na rozdíl od IgG, postupně klesnou až pod detekční limit metod (13). V mnoha případech však mohou určité hladiny IgM přetrvávat rok, ba i několik let po infekci, kdy akutní toxoplasmóza již dávno proběhla. Ve skutečnosti pouze v méně než 50 % případů s pozitivním IgM se skutečně jedná o akutní toxoplasmózu (14). Důležitá je i (semi)kvantitativní stránka věci – nízké hladiny IgM těsně nad cut-off (formální hranicí positivity) testu jsou v pozdní fázi infekce zbytkovými hladinami protilátek, které mohou přetrvávat po proděláním akutní toxoplasmózy po řadu měsíců i let. Problémy může činit interpretace v případech, kdy je sérologický obraz nevýrazný. V akutní fázi jsou v séru přítomny i antitoxoplasmické protilátky tříd IgA a IgE, které mají kratší průměrnou dobu přetrvávání než IgM a jsou tudíž zpřesňujícím markerem akutní toxoplasmózy. Dobu trvání infekce lze odhadnout podle avidity antitoxoplasmických IgG. Jestliže je avidita nízká, předpokládá se, že k infekci došlo před časem kratším než 4 měsíce. Při interpretaci výsledků je však třeba mít na pa-

měti, že u několika procent pacientů, kteří prodělali toxoplasmózu, zůstává avidita IgG nízká po mnohem delší dobu. V případě, že výsledky prvního vyšetření těhotné ženy nejsou jednoznačné, je užitečné požádat o zopakování odběru s odstupem cca 2–3 týdnů a sledovat dynamiku protilátek. V případě akutní toxoplasmózy zaznamenáme průkazný vzestup hodnot alespoň jednoho markeru – nejčastěji titru celkových protilátek a/nebo hladiny IgG. Jestliže je infekce v postakutní fázi, budou hladiny protilátek všech tříd stabilní nebo budou mírně klesat.

Interpretace se může zkomplikovat, jestliže máme k dispozici pozitivní výsledky jediného vyšetření materiálu odebraného až ve druhé polovině těhotenství. V takovém případě potřebujeme zjistit, nejen jestli u pacientky probíhá akutní toxoplasmóza právě teď, ale i v jaké fázi byla infekce v čase prvního trimestru gravidity, tedy před několika měsíci, což bývá někdy obtížné odhadnout. Naopak pokud jsou známy výsledky předchozích vyšetření (např. v rámci screeningu těhotných), lze snadno určit, jestli mezitím nedošlo k sérokonverzi v důsledku toxoplasmové infekce.

Pokud se podaří prokázat primoinfekci v graviditě, je třeba případ neprodleně předat do péče infekcionistů. V případě, že i po provedení všech dodatečných testů zůstává výsledek nejednoznačný, je lepší raději počítat s horší variantou (i když je nepravděpodobná) a případ rovněž postoupit na infekci. Velice důležité je, co nejvíce minimalizovat stres budoucí matky a ohleduplně ji seznámit s mírou reálného rizika, která je ve skutečnosti zpravidla mnohem menší, než se těhotná žena obává. Adekvátně poučená žena nebude propadat panice pod vlivem z kontextu vytržených, zkreslených či zcela nesprávných poplašných zpráv šířených ústním podáním, populárním tiskem či internetem.

V případě prokázané nebo suspektní primoinfekce v graviditě se doporučuje provést paralelní vyšetření matky s dítětem, až se narodí. Sérologické testy (IgM, IgA, komparativní Western blot) pomohou určit, zdali dítě tvoří protilátky proti *Toxoplasma gondii*. V některých případech je třeba vyšetření opakovat až do vymizení protilátek u dítěte (obvykle do 6–12 měsíců).

Interpretaci výsledků vyšetření by měla provádět laboratoř, která testy provedla. Může při tom vycházet z dlouhodobých zkušeností s používanými testy, jejich citlivostí a kvalitativními i kvantitativními výsledky, které v jednotlivých případech poskytují. Názor laboratoře poslouží ošetřujícímu lékaři jako důležitý podklad pro stanovení diagnózy. V případě nejasnosti a/nebo suspektní primoinfekce v graviditě je třeba výsledky ověřit v některé z laboratoří s velkými zkušenostmi s diagnostikou toxoplasmózy anebo lépe v Národní referenční laboratoři pro toxoplasmózu.

Interpretace vyšetření plodové vody, novorozenecké a pupečnickové krve

Zatímco průkaz toxoplasem v krvi novorozence je absolutním důkazem kongenitální toxoplasmózy, přítomnost toxoplasem v plodové vodě potvrzuje infekci plodu na více než 90 %. Pokud se provádí sérologické vyšetření plodové vody, je vhodné paralelně provést i vyšetření séra matky. Pro tvorbu protilátek proti *Toxoplasma gondii* a tím i pro kongenitální toxoplasmózu svědčí i přítomnost anti-toxoplasmických IgM a/nebo IgA v plodové vodě či novorozenecké krvi. Zjištění IgM v pupečnickové krvi bývá

někdy vzhledem k možné kontaminaci mateřskou krví považováno za nespolehlivé. Na rozdíl od IgM a IgA, procházejí protilátky třídy IgG přes placentu. K odlišení, jestli se jedná o protilátky vlastní nebo přenesené od matky, slouží komparativní Western blot. Pokud se proužek dokládající reaktivitu na příslušné antigeny determinantě objeví pouze na profilu plodové vody, pupečnickové či novorozenecké krve, znamená to, že protilátky nebyly přeneseny od matky, ale že si je plod/novorozenec tvoří sám jako odpověď na toxoplasmovou infekci.

Ostatní diagnostické metody používané u gravidních žen a novorozenců

Dalším důležitým, byť doplňkovým, vyšetřením je prenatální ultrazvuk plodu. I přes relativně malou senzitivitu (některé patologie mohou být přehlédnuty) a specifitu (vývojové odchylky nemusí souviset pouze s kongenitální toxoplasmózou), má v dlouhodobém monitoringu vývoje plodu důležitou roli. Lze odhalit růstovou retardaci, hydrops, polyhydramnion, ascites, poškození CNS (hydrocefalus, mikrocefalii, intrakraniální či hepatální kalcifikace), hepatosplenomegalii, větší patologii placenty (23, 24). Frekvence vyšetření je v ideálním případě 1× za 2–4 týdny. V případě nejasností na ultrazukovém nálezu lze zvážit vyšetření magnetickou rezonancí (25).

Po narození dítěte z rizikové gravidity je potřeba provést klinická vyšetření určující pravděpodobnost symptomatické či asymptomatické formy kongenitální toxoplasmózy. Mezi základní patří oční (k vyloučení chorioretinitidy), neurologické (motorické poruchy, tonus, lateralizace), UZ mozku (kalcifikace, hydrocefalus). Koncem prvního roku je pak vhodné doplnit ještě vyšetření sluchu. Klinická vyšetření je potřeba opakovat, jednak kvůli možnosti pozdní manifestace symptomů, jednak kvůli monitoraci vývoje příznaků již přítomných.

Zejména v zámoří se u novorozenců s rizikem kongenitální toxoplasmózy provádí i odběr likvoru a vyšetření placenty. V Evropě jsou tyto metody využívány méně často.

TERAPIE KONGENITÁLNÍ TOXOPLASMÓZY

V současné době neexistuje univerzální schéma terapie kongenitální toxoplasmózy. Jednotlivá schémata a kombinace se liší stát od státu, často i v rámci jednotlivých regionů jedné země (např. Francie). Určité rozdíly lze vidět i mezi strategiemi evropských center vůči těm zámořským. Je však shoda v základním bodě, a to jsou užívané preparáty. Patří sem: pyrimethamin (základní lék v terapii toxoplasmózy), sulfadiazin, spiramycin a Fansidar (pyrimethamin + sulphadoxin).

Prenatální terapie

Pokud je u pacientky suspekce na primoinfekci toxoplasmózou v graviditě, je na místě preventivní zajištění antibiotikem spiramycin (Rovamycin 3MIU 1 tbl. po 8 hod.) (31). Tento preparát nepřestupuje přes placentu, ale koncentruje se v ní, a to v daleko vyšších hladinách, než v séru. Jeho úkolem je tedy snaha o zábranu přestupu tachyzoitů k plodu neboli prevence kongenitální nákazy. Je dobře tolerován, má minimum nežádoucích účinků (nauzea, zvracení, průjem) a může se užívat v jakékoliv fázi gravidity. Pokud je však fetální infekce již verifikována (amniocentézou) či vysoce pravděpodobná (např. dle ultrazukového nálezu), stejně tak v případě, že došlo k ná-

kaze v pozdějších fázích gravidity (po 16.–18. tt), je indikována terapie razantnější, a to tzv. **kauzální dvojkombinací** (25, 26). Jedná se o paralelní užití dvou antimalarik – **pyrimethaminu a sulfadiazinu**, doplněných kyselinou folinovou (Leucovorin Ca, Calciumfolinát) k prevenci možné myelosuprese. Tyto preparáty nejsou registrovány v ČR, dováží se ze zahraničí a jejich indikace spadá striktně do rukou infektologa, u kterého by měla být taková pacientka sledována. Při terapii touto dvojkombinací vzniká riziko nežádoucích účinků (myelosuprese, krystalurie po sulfadiazinu, alergická reakce na sulfonamid, hepatopatie po pyrimethaminu) a je potřeba průběh léčby monitorovat. Dvojkombinace by neměla být podána v prvních 16–18 týdnech těhotenství, a to z důvodu možné teratogenity pyrimethaminu. Oba preparáty prochází přes placentu a neměly by být užity před provedením amniocentézy, a to z důvodu možnosti falešně negativního výsledku. Při včasné nasazení terapie lze již prenatálně redukovat možnou symptomatologii u plodu, a tím výrazně zlepšit prognózu onemocnění. Ve světě se v současné době sice o efektu prenatální terapie diskutuje, ale v této podobě je ve většině center stále doporučována.

Postnatální terapie

Zatímco efekt prenatální terapie bývá diskutován, terapie postnatální je celosvětově považována za výrazně přínosnou (27). Její efekt spočívá v možné redukci některých z přítomných symptomů (intrakraniální kalcifikace, pneumonie, lymfadenopatie, chorioretinitida, ikterus, epileptické projevy aj.), jednak má efekt v prevenci pozdní manifestace symptomů u novorozenců vstupně asymptomatických. Terapie novorozence by měla být zahájena co nejdříve po narození a základními preparáty jsou opět pyrimethamin, sulfadiazin a kyselina folinová. Existují různá schémata léčby, za optimální délku terapie se považuje 1 rok a může být vedena buď jen základní dvojkombinací, či s použitím alternujících cyklů monoterapie spiramycinem. V Evropě bývají rozlišována schémata pro formu symptomatickou a asymptomatickou.

JAK POSTUPOVAT U PACIENTKY S AKUTNÍ TOXOPLASMÓZOU V GRAVIDITĚ

Pokud z výsledků odběru vyplývá suspekce na akutní fázi toxoplasmózy (pozitivita IgM, IgA, ev. IgE a nízká avidita IgG protilátek), měla by být zahájena série diagnosticko-terapeutických opatření, která upřesní fázi a tím i prognózu onemocnění. Jde o včasnou prevenci fetální infekce. Co by tedy měl gynekolog udělat, pokud se setká s takovou pacientkou?

1. Z jednoho odběru nelze v tomto případě diagnózu stanovit, je potřeba odběr zopakovat, a to ideálně v odstupu cca 2–3 týdnů od předchozího. Krev je vhodné odeslat buď do stejné laboratoře jako předtím (kvůli hodnocení dynamiky), s výhodou je zaslat ji rovnou ke konfirmaci do NRL pro toxoplasmózu v Praze (Národní referenční laboratoř), a to z důvodu velmi vysokého procenta nespolehlivých výsledků z méně zkušených laboratoří, s kterými se v klinické praxi setkáváme (30).
2. Pacientku odeslat na infekční oddělení či kliniku v místě bydliště. Infektolog by si měl pacientku přebrat a zajistit další diagnostiku i terapii. V případě včasného odeslání může zajistit i druhý kontrolní odběr.

3. Při suspekci na akutní fázi toxoplasmózy v graviditě by měla být pacientka co nejdříve preventivně zajištěna spiramycinem (Rovamycin 3MIU po 8 hod.). Předepsat jej může gynekolog, infektolog, ev. praktický lékař. Podstatné je zahájit terapii co nejdříve.
4. Velmi vhodné je provedení podrobnějšího vstupního ultrazvukového vyšetření k monitoraci ev. patologických změn u plodu. Pravidelné ultrazvukové kontroly pak probíhají v intervalu 2–4 týdnů.
5. Pokud bude pacientka doporučena k prenatální diagnositice amniocentézou a s výkonem bude souhlasit, měl by gynekolog zajistit genetické vyšetření a následné provedení tohoto výkonu. Pacientce by měl vysvětlit všechna rizika s tím spojená. Doporučení k amniocentéze dává infektolog, indikuje většinou genetik.
6. Další postup je pak veden infektologem dle aktuálního vývoje onemocnění (další diagnostické možnosti, prenatální či postnatální terapie i poporodní vyšetření novorozence). Spolupráce infektologa, gynekologa a genetiky je nezbytným základem.

Poznámky z praxe

Pacientce není vhodné sdělovat negativní prognózu onemocnění včetně všech nejzávažnějších symptomů, které se mohou u plodu objevit, pokud nemáme jasně stanovenou dobu primoinfekce a nemůžeme tedy riziko konkretizovat. Tato informace může být zavádějící. Strach o dítě bývá enormní a vzniklý stres může být závažnější, než případné riziko spojené s kongenitální toxoplasmózou. Taktéž indikace UPT na základě jednoho suspekčního odběru je postupem non lege artis, přesto se s ním v klinické praxi setkáváme. Na druhou stranu bagatelizace tohoto problému se také nevyplácí, neboť pozdní diagnostika onemocnění může mít závažné a nevratné následky.

Indikace UPT

UPT by mělo být zváženo v případě, že se jedná o prokázanou fetální infekci na základě prenatální diagnostiky a doba primoinfekce spadá do prvního trimestru. Tíže postižení plodu v tomto případě bývá velmi vysoká. Samotná primoinfekce matky v prvním trimestru však důvodem pro přerušení těhotenství není. Prognosticky nejméně jasné je období druhého trimestru. Pokud dojde k primoinfekci v tomto údobí, nelze možnost závažnějšího postižení zcela vyloučit, ale před indikací UPT by měla být fetální infekce jasně potvrzena (amniocentézou či ultrazvukem detekovanou fetopatií).

Prenatální screening

Z klinické praxe vyplývá, že pacientky, které jsou v průběhu těhotenství včas diagnostikovány a léčeny, rodí v naprosté většině zdravé novorozence. Tudíž všechny děti, které se narodí se symptomatickou formou kongenitální toxoplasmózy, pochází z gravidit, které sledovány nebyly, či byl záchyt pozdní na základě patologického nálezu na ultrazvuku. Prognóza těchto pacientů bývá nejistá. K problematice prenatálního screeningu se staví jednotlivé státy Evropy i zámoří ryze individuálně. Zvažovány jsou faktory zejména finanční a organizační, a to hlavně z důvodu nižší četnosti výskytu tohoto onemocnění v graviditě a nákladnosti těchto programů. Přesto lze potvrdit, že v zemích, kde byl rutinní screening zaveden, se také

osvědčil. Hlavním reprezentantem je v tomto ohledu jistě Francie, ve které byl efekt tohoto národního programu několik let sledován a před nedávnem vyhodnoceny první statistiky, které potvrzují jeho benefit. Konkrétní podoba screeningových programů se liší dle jednotlivých zemí. Např. v již zmiňované Francii jsou séronegativní ženy vyšetřovány 1× každý měsíc, v Rakousku pak 1× v každém trimestru, v Itálii 1× za 1-3 měsíce. Ve Švédsku, Dánsku či Polsku, stejně tak jako v některých státech USA (Massachusetts, New Hampshire, Vermont) pak je zaveden alespoň screening neonatální (28,29). Lze konstatovat, že zemí, které tento screening zavádějí, přibývá, v našem regionu je to např. Slovensko. U nás patří vyšetření toxoplasmózy k doporučeným odběrům, ale již nejsou určeny další podrobnosti. Následkem toho pak často dochází k situaci, kdy séronegativní ženy již nejsou v dalším průběhu těhotenství sledovány, naopak pacientky s anamnestickými titry jsou opakovaně odebírány a v neposlední řadě mnohé pacientky nejsou vyšetřovány vůbec (není to považováno za důležité). Infikovaný novorozenec je pak diagnostikován až na základě přítomné symptomatologie, v případě asymptomatické formy identifikován nebývá vůbec, čímž je vystaven vysokému riziku pozdní manifestace onemocnění, které již nebude terapeuticky ovlivnitelné. V podmínkách ČR lze doporučit provádění odběrů u séronegativních pacientek v intervalu 1x za trimestr.

Závěr

Kongenitální toxoplasmóza je závažné onemocnění, které může mít na jedince celoživotní dopad. Vzhledem k tomu, že se u nás neprovádí povinný screening těhotných žen a většina případů je při narození bezpříznakových, zůstává značná část kongenitálních toxoplasmóz neodhalena. Proto je nesmírně důležitá správná a včasná diagnostika (největší profit je vykazován u žen testovaných na samém počátku těhotenství) a terapie, díky nimž většina případů proběhne bez vážných následků. Opačným extrémem je zbytečné stresování těhotných žen a někdy dokonce i snaha o ukončení těhotenství v důsledku nesprávně provedených či interpretovaných diagnostických testů. Pro zdárné řešení případů toxoplasmózy u těhotných žen je klíčová spolupráce gynekologa, infekcionisty a diagnostické laboratoře.

Literatura

- Janků J. Pathogenesis a patologická anatomie tak nazvaného vrozeného kolobomu žluté skvrny v oku normálně velkém a mikrophthalmickém s nálezem parazitů v sítnici. *Časopis lékařů českých*. 1923;62(39):1021-1027; 62(40):1054-1059; 62(41):1081-1085 62(42):
- Kodym P, Malý M, Švandová M, Ležatková H, Bažoutová M, Vlčková J, Beneš Č, Zástěra M. Toxoplasmosis in the Czech Republic 1923-1999: First case to widespread outbreak. In: Petersen E, Pollak A, Reiter-Owona I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*. 2011; 31(2):125-132
- Kaňková Š, Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. *BMC Infectious Diseases*. 2007;7:114
- Zitek K. Prevence kongenitální toxoplasmózy. *Čes Gynek*. 1998;63:58-64
- Flegr J. Influence of latent toxoplasmosis on the phenotype of intermediate hosts. *Folia parasitologica*. 2010;57(2):81-87
- Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *British Medical Journal*. 2000;321(7254):142-147
- Palička P, Slabá H, Zitek K. Active control of congenital toxoplasmosis in the population. *Centr Eur J Public Health*. 1998;6(4):265-268
- Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-22
- Zástěra M, Pokorný J, Jíra J, Valkoun A. Doplněk standardních metodik laboratorní diagnostiky toxoplasmózy. *Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica*. 1987; příloha 3/1987
- Kodym P, Tolarová V. Návrh standardních diagnostických metodik: schémata postupů vyšetřování na toxoplasmózu. *Zprávy CEM*. 1997;6(9):27-28
- Kodym P, Tolarová V. Vyšetřování na toxoplasmózu a interpretace výsledků: komentář k návrhu standardních metodik. *Zprávy CEM*. 1997;6(10):26-29
- Ondriska F, Čatár G, Vozarová G. The significance of complement fixation test in clinical diagnosis of toxoplasmosis. *Bratisl Lek Listy*. 2003;104:189-196
- Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1980;142:757-766
- Kodym P, Machala L, Roháčková H, Širocká B, Malý M. Evaluation of a commercial IgE ELISA in comparison with IgA and IgM ELISAs, IgE avidity assay and complement fixation for the diagnosis of acute toxoplasmosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007;13(1):40-47
- Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? *J Clin Pathol*. 1998;51:312-315
- Fuccillo DA, Madden DL, Tzan N, Sever JL. Difficulties associated with serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infections. *Diagn Clin Immunol*. 1987;5(1):8-13
- Konishi E. A pregnant woman with a high level of naturally occurring immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(4):832-833
- Laplainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ämälä P, Hillesmaa V, Teramo K, Raivio KO, Remington JS, Hedman K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *Journal of Infectious Diseases*. 1993;167(3):691-697
- Kodym P, Tolarová V. Triplet IgG-avidity test for diagnosis of toxoplasmosis. Abstract. VIII. European Multicolloquium of Parasitology. *Acta Parasitologica*. 2000;45:136
- Di Carlo P, Casuccio A, La Chiusa S, Mazzola A, Pampinella D, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Mancuso G. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: pre-

- and post-natal evaluation in Sicilian (Italy) epidemiological area. Preliminary data. *Parassitologia*. 2007;49(1-2):39-41
21. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):564-71
 22. Beneš J. *Infekční lékařství*. 1st ed. Praha: Galén; 2009:538-539
 23. Remington J, et al. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:947-1091
 24. Vokt CA, Visca E, Tercanli S. Ultrasound findings in fetal infection. *Ther Umsch*. 2008;65(11):667-74
 25. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554-66
 26. McMillan J, et al. *Oski's pediatrics: principles & practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
 27. Di Carlo P, et al. Materno-fetal *Toxoplasma gondii* infection: critical review of available diagnostic methods. *Le Infezioni in Medicina*. 2008;16(1):28-32
 28. Schmidt D, et al. The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):661-5
 29. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1858-63
 30. Geleneky M. Toxoplasmóza – nejčastější chyby v diagnostice a terapii onemocnění. *Klin. mikrobiol*. 2011;17(3):96-99
 31. Prášil P. Současné možnosti diagnostiky a terapie toxoplasmózy u HIV negativních pacientů. *Klin. mikrobiol*. 2009;15(3):83-90

Autoři děkují za podporu Interní grantové agentuře Ministerstva zdravotnictví České republiky (NT/11429-5).