

## Je vždy účelná liečba sérologicky pozitívnych žien na toxoplazmózu?

Gustáv Čatár, Michal Valent

### Is Therapy of Serologically Positive Women to Toxoplasmosis Recommended in All Cases?

#### Súhrn

Toxoplazmóza patrí medzi najaktuálnejšie parazitické choroby. Autori upozorňujú najmä na význam kongenitálnej toxoplazmózy, jej diagnostiku a taktiež, že pri nedostatočnej alebo málo špecifickej sérologickej diagnostike dochádza často k prípadom neadekvátnej a nepotrebnnej liečbe žien, ktoré prekonalí toxoplazmovú nákazu viac mesiacov až rokov pred otehotnením a získaná imunita chráni dieťa pred vrodenu nákazou. A my ju liečime nie celkom „lahostajnými“ preparátmi pre organizmus ťarchavej ženy a najmä plodu. Autori odporúčajú opätovne zaviesť do praxe povinné vyšetrenie ťarchavých žien osvedčenými sérologickými reakciami, najmä dôkaz špecifických IgM protilátok (*obr. 1, cit. 12*).

**Kľúčové slová:** toxoplazmóza, kongenitálna toxoplazmóza, gravidita, povinné vyšetrenie ťarchavých žien, sérologické reakcie, IgM protilátky.

Desiatky rokov toxoplazmóza patrí medzi najaktuálnejšie parazitické choroby. V ostatnom čase sa jej aktuálnosť stupňuje so zvýšeným počtom imunokompromitovaných osôb s výskytom toxoplazmózy ako oportúnnej nákazy. Významnou však ostáva kongenitálna toxoplazmóza. V našich podmienkach predpokladáme 1-2 prípady vrodenej toxoplazmózy na tisíc pôrodov. Pritom manifestné prejavy nákazy sa prejavajú len u 20-30 % z nich (Čatár a Valent, 1994).

Aj v súčasnosti je dôležité rozhodnúť, kedy ťarchavú ženu s pozitívnymi testami na toxoplazmózu liečiť. Súčasná nepriaznivá finančná situácia v zdravotníctve s obmedzenými možnosťami správnej sérologickej diagnostiky toxoplazmó-

#### Summary

Toxoplasmosis belongs to the most topical parasitic illnesses. Authors warn particularly about the importance of the congenital toxoplasmosis, its diagnostics and also that in case of the lack of specific serologic diagnostics it leads often to the case of inadequate or useless treatment of women, whom toxoplasmosis disease protects the child from inborn disease for months or years before the pregnancy. And we cure it with not quite indifferent preparations for organism of pregnant woman and the fetus. It is recommended to bring back to the practice the obligatory examination of pregnant women by well proved serological reactions, particularly the proof of specific IgM antigens (*Fig. 1, Ref. 12*).

**Key words:** toxoplasmosis, congenital toxoplasmosis, pregnancy, obligatory examinations of pregnant women, serological reactions, specific IgM antigens.

*Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 3.*

zy často nedovoľuje rozhodnúť o tom, či ide o nákazu ženy viac mesiacov až rokov pred otehotnením alebo počas gravidity.

Jediná sérologická reakcia s dôkazom špecifických Ig protilátok nedovoľuje rozhodnúť o tom, či ide o čerstvú nákazu tesne pred otehotnením alebo počas gravidity, alebo ide o latentnú infekciu získanú pred mesiacmi, či rokmi.

Preto sa zvyšujú počty prípadov neadekvátnej a nepotrebnnej liečby žien, ktorých nákaza pred graviditou chráni plod pred vrodenu toxoplazmózou. Aj my ju liečime nie celkom neškodnými preparátmi pre organizmus matky a najmä plodu. Pritom finančné náklady tiež nie sú zanedbateľné (Aspöck, 1994; Bessieres a Séguéla, 1985; Čatár a Valent, 1994; Čatár, 1998; Frenkel, 1993; Friese a spol., 1993).

Na druhej strane sme upustili už od dávnejšie zaužívanej praxe sérologického vyšetrenia gravidných žien aspoň trikrát počas ťarchavosti. Vo Francúzsku, Rakúsku a Nemecku majú

Ústav lekárskej biológie LFUK v Bratislave

Address: Prof. MUDr. G. Čatár, DrSc., Ústav lekárskej biológie LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovakia

už viac rokov skriningový program pre dôkaz protilátok proti toxoplazmóze, čo viedlo k zníženiu incidencie kongenitálnej toxoplazmózy v Rakúsku z 0,5 % na 0,1 % (Aspeck, 1994; Bessieres a Séguéla, 1985; Friese, 1994).

V Nemecku robí sérologické vyšetrenie na toxoplazmózu okolo tisíc laboratórií, využívajú pritom asi 80 komerčných setov na toxoplazmózu. V roku 1985 založili Ústav pre štandardizáciu a dokumentáciu v lekárske laboratóriách (IN-STDAND), ktorý je k dispozícii pre štandardizáciu toxoplazmových diagnostických metód. Na báze dobrovoľnosti posúdi kvalitu sérologických reakcií a metodicky ujednocuje (Friese, 1994). V Čechách to robilo referenčné laboratórium (Zitek, osobná informácia).

Áká je súčasná situácia pri sérologickej a molekulárnej biologickej diagnostike na toxoplazmózu na Slovensku?

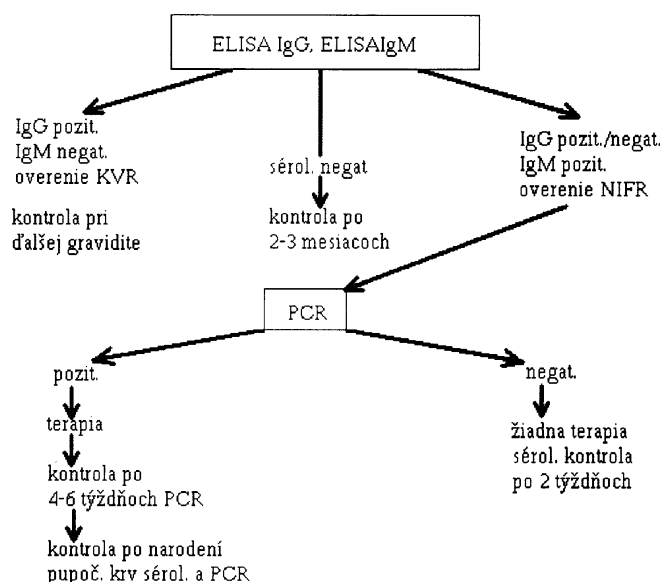
Podľa prístupných informácií väčšina laboratórií robí z úsporných dôvodov jedinou reakciu, zvyčajne reakciu viažúcu komplement (RVK) alebo nepriamy imunofluorescenčný test (NIFT), či ELISA test. Dôkaz špecifických IgM, resp. IgA protilátok sa robí len v niektorých laboratóriách, s nie vždy porovnateľnými výsledkami. Ondriska a spol. (1998) zaviedli test avidity špecifických IgA protilátok, ktorý umožňuje odlišiť staršiu od čerstvej nákazy na základe protilátkovej väzby k antigénu.

Zdá sa, že tento test by mohol byť úspešne zavedený do praxe. Vysoko špecifickou, citlivou a rýchlou metódou je polymerázová reťazová reakcia (PCR) na dôkaz špecifickej DNA. Táto metóda je založená na amplifikácii fragmentov DNA za pomoci enzýmu Taq-DNA-polymerázy. Pri PCR na

toxoplazmózu je to 120 bp dlhý fragment DNA, obsahujúci gén B1, ktorý sa amplifikuje a je vymedzený párom primérov – syntetických jednoreťazových oligonukleotidov (Čatár a Valent, 1994; Grover a spol., 1990; Knerer a spol., 1995; Savva a spol., 1990). PCR sa žiaľ, zatiaľ u nás v rutinej praxi nevyužíva. Je našou snahou ju zaviesť ako skriningovú metódu diagnostiky toxoplazmózy v gravidite (obr. 1).

Friese a spol. (1992) vyšetřili 512 gravidných žien a ich novorodencov. IgG pozitivitu zistili u 36 % vyšetřených žien. IgM protilátky dokázali iba u 5,6 % žien uvedeného súboru, čo nasvedčuje pre čerstvú toxoplazmovú nákazu získanú počas gravidity. Všetkých 29 detí od IgM pozitívnych žien malo špecifické IgG protilátky. Avšak iba jedno dieťa malo pozitívny test na dôkaz IgM protilátok. Celkovú incidenciu kongenitálnej toxoplazmózy u detí v Manheime zistili iba v 0,2 %. Prekvapujúce však bolo zistenie, že k abortom dochádzalo častejšie u gravidných – na toxoplazmózu pozitívnych – žien. Zistili taktiež, že novorodenci IgM pozitívnych žien mali nižšiu pôrodnú hmotnosť (pod 2500 g).

Pre čerstvú diagnostiku toxoplazmózy u gravidných žien nasvedčuje sérokonverzia, signifikantný titer protilátok, najmä prítomnosť špecifických IgM, resp. IgA protilátok a nie zriedkavo prekonaná adenopatia. Pri laboratórnej diagnostike kongenitálnej toxoplazmózy sa opierame o prítomnosť špecifických IgM protilátok v pupočnej krvi ako aj v sére dieťaťa v prvých dňoch a týždňoch života. Odporúča sa robiť izolačný pokus toxoplazmami z placenty na myšiach alebo tkanivových kultúrach. Treba však vylúčiť transplacentárny prenos IgG protilátok od matky na dieťa počas prvých mesiacov života.



Obrázok 1. Skrining toxoplazmózy v gravidite (Tuma a spol., 1994)

#### Vzhľadom na veľké riziko nákazy žien počas gravidity odporúčame nasledovné preventívne opatrenia pred toxoplazmovou nákazou:

1. Nekonzumovať žiadne surové, alebo tepelne nedostatočne upravené mäso.
2. Čerstvú zeleninu a ovocie pred konzumáciou dôkladne umyť pod tečúcou vodou.
3. Ruky po príprave surového mäsa, po kontakte s pôdou v záhrade, či na poli alebo iných kontaktoch so zemou, dôkladne vyumývať mydlom a kefkou.
4. Zákaz kontaktu s mačkami a ich výkalmi.

V našich podmienkach predpokladáme incidenciu vrodenej toxoplazmózy v pomere 1-2 prípady na tisíc pôrodov, pričom však iba v 20-30 % z nich dochádza k manifestným prejavom nákazy. Významné sú zistenia neskorej manifestácie vrodenej toxoplazmózy prejavujúcej sa najmä chorioretinitídou, mentálnou retardáciou, prípadne ďalšími typickými prejavmi (Čatár a Valent, 1994). Okrem uvedených preventívnych opatrení odporúčame zaviesť skriningové vyšetřovanie tehotných žien na toxoplazmózu a to v negatívnom prípade prvého vyšetřenia robiť sérologické testy v každom ďalšom trimestri. Dôležitá je však štandardizácia sérologických tes-

tov, najmä možnosti dôkazu IgM protilátok (ELISA-test, NIFT), prípadne zavedenie do rutinej praxe test IgG avidity, ktorý by umožnil odlíšiť staršiu nákazu od novšej nákazy. Dôkaz DNA pomocou PCR zatiaľ bude možné využívať iba vo vybraných laboratóriách.

Je našim želaním zaviesť do sérologickej diagnostiky toxoplazmózy automatický analyzátor, napr. IMxEIA firmy Abbott, ktorý by umožnil rýchlu, špecifickú a úspornú sérologickú diagnostiku a evidenciu.

Terapiu gravidných žien odporúčame iba v prípadoch pretrvávajúcich IgM protilátok a to do 15. týždňa gravidity. Odporúčame podávať spiramycín (Rovamycine<sup>R</sup>, Selectomycine) v dávke 3,0 g denne (rozdelené do troch dávok). Od 16. týždňa tehotnosti možno podávať sulfadiazín denne v dávke 50 mg/kg hmotnosti (rozdelené do 4 denných dávok) a pyrimetamín (Daraprim<sup>R</sup>) prvý deň 50 mg a potom 25 mg denne a to počas 4 týždňov. Pri podávaní sulfonamidov a pyrimetamínu vzhľadom na možnosti poruchy hemopoézy odporúčame podávať denne 10 mg kyseliny listovej.

Z ďalších preparátov, ktoré sa zvyčajne podávajú pri akútnej získanej toxoplazmóze, sa začali užívať trimetrexate, Dapsone<sup>R</sup>, makrolidové antibiotiká Azithromycin<sup>R</sup>, Clarithromycine<sup>R</sup> a iné preparáty – zatiaľ len v malých súboroch pacientov.

## Záver

Záverom možno konštatovať, že toxoplazmóza nestratila na svojej aktuálnosti – a to kongenitálna, akvirovaná ako aj aktivovaná akútna forma najmä u osôb s imunodeficitnými stavmi.

**Preceňovanie významu toxoplazmózy je rovnako škodlivé, ako jej podceňovanie.**

## Literatúra

**1. Aspöck H.:** Toxoplasmose bei Tieren. S. 24–30. In: Pohle H.D., Remington J.S. (Eds.): Toxoplasmose-Erreger und Krankheit. Upjohn, Heppenheim, Germany, 1994.

**2. Bessieres M.H., Séguéla J.P.:** La toxoplasmose: une maladie toujours d'actualité. Nouv. Rev. Med. Toulouse, 3, 1985, s. 199–200.

**3. Čatár G., Valent M.:** Toxoplazmóza a jej význam v pôrodníctve a gynekológii. Prakt. Gynek., 2, 1994, č. 1, s. 4–7.

**4. Čatár G.:** Metódy priameho a nepriameho dôkazu toxoplazmózy. Bratisl. lek. listy, 99, 1998, č. 5, s. 276–277.

**5. Frenkel J.K.:** Congenital toxoplasmosis: Prevention or palliation? Amer. J. Obstet. Gynecol., 141, 1993, č. 4, s. 359–361.

**6. Friese K., Schroeder G., Beichert M., Melchert F.:** Prevalence of antibodies against Toxoplasma gondii in pregnant women and their newborns. Internat. J. Feto-Maternal Medicine, 6, 1992, č. 1, s. 21–25.

**7. Friese K., Weigel M., Melchert F.:** Diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. Dtsch. Med. Wschr., 118, 1993, č. 49, s. 1814–1816.

**8. Friese K.:** Toxoplasmose und Schwangerschaft. S. 256. In: Pohle H.D., Reington J.S. (Eds.): Toxoplasmose-Erreger und Krankheit. Upjohn Media, Heppenheim 1994.

**9. Grover Ch.M., Thulliez Ph., Remington J.S., Boothroyd J.C.:** Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. J. Clin. Microbiol., 28, 1990, č. 10, s. 2297–2301.

**10. Knerer B., Hayde M., Gratz G., Bemaschek G., Strobl W., Pollak A.:** Direkter Nachweis von Toxoplasma gondii mit Polymerase-Kettenreaktion zur Diagnostik einer fetalen Toxoplasma-Infektion. Wien. Klin. Wschr., 107, 1995, č. 4., s. 137–140.

**11. Ondriska F., Janošek J., Hottmarová A., Tašká A.:** Potenciálna úloha avidity v diagnostike uzlinovej formy toxoplazmózy. Slov. a české parazitol. dni. Tále, Hotel Partizán 9-11.6.1998. Súhrn referátov, s. 24.

**12. Savva D., Morris J.C., Johnson J.D., Holliman R.E.:** Polymerase chain reaction for detection of Toxoplasma gondii. J. Med. Microbiol., 32, 1990, s. 25–31.

Do redakcie došlo 28.5.1998.