

Toxoplazmóza

Pôvodca

Pôvodcom ochorenia je parazitický prvok *Toxoplasma gondii*. Prvýkrát ho v roku 1908 popísal Nicolle a Manceaux u severoafrického hlodavca (*Ctenodactylus gondii*). Rodový názov *Toxoplasma* je odvodený z gréckeho slova toxon (oblúk, luk), pre typický rožkovitý tvar vegetatívnej formy parazita.

Rod *Toxoplasma* je taxonomicky zaradený do kmeňa *Apicomplexa*, ktorý má charakteristickú bunkovú štruktúru a usporiadanie organel a cytoskeletového komplexu na apikálnom konci bunky.

Životný cyklus

Toxoplasma má zložitý vývojový cyklus s radom morfológicky odlišných štádií. Je charakterizovaný striedaním pohlavnej a nepohlavnej generácie a ku kompletizácii vývojového cyklu potrebuje medzihostiteľa. Definitívnym hostiteľom, v ktorom prebieha pohlavné rozmnožovanie je mačka a niektoré mačkovité šelmy. *Toxoplasma* je obligátny intracelulárny parazit a množí sa len vo vnútri bunky endogéniou.

Pohlavný cyklus prebieha v epiteli tenkého čreva mačky a je ukončený vznikom oocysty. Oocysta je oválneho tvaru a meria 10x12,5 µm. Z čreva mačky odchádza stolicou a vo vonkajšom prostredí za niekoľko dní dozrieva. Infekčnou sa stáva až po sporulácii, kedy sa v oocyste vytvoria dve sporocysty, obsahujúce štyri sporozoity. Infikovaná mačka vylučuje veľké množstvo oocyst po dobu 1-3 týždne. Oocysty môžu za vhodných podmienok prežívať v pôde niekoľko mesiacov až jeden rok. Sú odolné voči mrazu, vysušeniu a dezinfekčným látkam. Teplota 70°C počas 10 minút ich spoľahlivo usmrčuje.

Nepohlavný cyklus prebieha v tele medzihostiteľa, ktorý sa infikoval oocystami. Medzihostiteľom sú teplokrvné stavovce, vrátane človeka. Z oocysty sa v čreve uvoľnia sporozoity, ktoré prenikajú krvou do rôznych tkanív a orgánov. Napádajú bunky a intenzívne sa v nich množia, pričom sa menia na vegetatívne formy parazita – tachyzoity. Tieto merajú 2x5 µm a majú charakteristický rožkovitý tvar. Rýchlo sa deliace tachyzoitné štádiá sú charakteristické pre akútnu fázu toxoplazmózy. Po zástave množenia sa tachyzoity diferencujú na bradyzoity. V tkanivách medzihostiteľa sa vytvárajú tkanivové cysty o veľkosti 10-300 µm, ktoré obsahujú tisíce až desaťtisíce bradyzoitov. Prítomnosť tkanivových cyst s bradyzoitmi je charakteristická pre chronické a latentné štádium ochorenia.

Podmienkou pre dokončenie vývojového cyklu parazita je zožratie nepohlavných štádií z tkanív medzihostiteľa mačkou. Z tkanivových cyst sa uvoľnia bradyzoity, infikujú črevný epitel mačky, diferencujú sa späť na rýchlo sa deliace tachyzoity a napokon vznikajú pohlavné formy – gamonty, ktoré dozrievajú na mikrogametocyty a makrogametocyty. Spojením gamét vznikajú oocysty.

Mačka sa tiež môže nakaziť zožraním oocyst vylúčených inou mačkou a potom v jej tele prebehne celý vývojový cyklus toxoplazmy.

Symptomatika a patogenéza

Väčšina infekcií je asymptomatická. Zvýšená vnímavosť je u séronegatívnych a imunodeficientných osôb. Podľa spôsobu získania infekcie poznáme kongenitálnu (vrodenú) a získanú toxoplazmózu.

Získaná toxoplazmóza:

Väčšina získaných infekcií (80-90%) u imunokompetentných osôb prebieha inaparentne a benígne. U malého počtu ľudí so symptomatickým priebehom sa objavuje lymfadenopatia, horúčka, únava, nevoľnosť, bolesti hlavy a svalov. Výnimočné sú ochorenia s výraznými symptómami: makulo-papulózna vyrážka, splenomegalia, hepatitída, encefalitída a myokarditída.

Ak sa objavia klinické príznaky, potom podľa prevažujúcich symptómov hovoríme o uzlinovej, očnej, cerebrálnej, viscerálnej alebo gynecologickej forme toxoplazmózy. Získaná toxoplazmóza u imunodeficientných osôb sa prejavuje ako diseminovaná forma ochorenia. Jedná sa skôr o reaktiváciu latentnej infekcie ako o primoinfekciu. Toxoplazmóza je jedným z najčastejších oportúnnych ochorení u pacientov s AIDS alebo transplantovaných osôb.

Kongenitálna (vrodená) toxoplazmóza:

Vrodená toxoplazmóza vzniká následkom akútnej získanej infekcie matky v priebehu tehotenstva alebo krátko pred otehotnením. Väčšinou sú tieto infekcie asymptomatické a odhalia sa až pri sérologickom vyšetrení. Pravdepodobnosť vzniku infekcie plodu a rozsah jeho postihnutia závisí od obdobia, kedy k infekcii došlo. Pri infekcii v prvom trimestri, alebo pri infikovaní vysokou dávkou *T. gondii* dochádza k vážnym klinickým následkom ako sú spontánny potrat, predčasný pôrod, narodenie mŕtveho dieťaťa, mikroftalmia, mikrocefalus, hydrocefalus, poruchy CNS, kalcifikácie v mozgu a bilaterálna chorioretinitída. Pri infekcii v neskoršej fáze gravidity, alebo pri malej infekčnej dávke sa u dieťaťa neobjavujú žiadne skoré klinické prejavy, ale iba protilátková a bunková imunitná odpoveď. Tkanivové cysty *T. gondii* pretrvávajú v retine, mozgu, myokarde a kostrových svaloch. Ak zostane infikované dieťa imunokompetentné po celý život, môžu sa neskôr v dospelosti objaviť klinické príznaky ako chorioretinitída, encefalitída, psychické poruchy a oneskorený duševný vývin. Postihnutie oka u imunokompetentných osôb súvisí takmer vždy s kongenitálnou infekciou. Odhaduje sa, že toxoplazmóza je v 20-30% príčinou chorioretinitídy, ktorá sa objavuje v neskoršom veku života.

Diagnostika

Diagnostika toxoplazmózy je založená na sérologickom vyšetrení, histologickom vyšetrení lymfatických uzlín, placenty a priamom dôkaze trofozoitov v tkanivách alebo izolácii *T. gondii*.

Najčastejšie sa používajú nepriame diagnostické metódy na dôkaz anti-toxoplazmových protilátok v sére. Medzi základné sérologické reakcie patrí fixácia komplementu (KFR), nepriama imunofluorescencia (NIFT) a enzýmová imunoanalýza a jej modifikácie (ELISA).

V minulosti sa používala aj imunoelektroforéza v agare (MPA), nepriama hemaglutinácia a neutralizačný test in vitro (Sabin-Feldmanova reakcia – práca so živými kmeňmi *T. gondii*).

Keďže veľká časť populácie sa počas života s toxoplazmózou stretla a určité hladiny protilátok pretrvávajú, nestačí zistiť, či pacient má anti-toxoplazmové protilátky. Pre posúdenie rizika infekcie plodu alebo nevyhnutnosti terapie je kľúčová znalosť fázy infekcie. Stav infekcie je možné posúdiť z dynamiky protilátok, jednak celkových, ako aj jednotlivých imunoglobulínových tried.

Pri akútnej toxoplazmóze hladiny protilátok stúpajú (IgM a IgA strmo, IgG pozvolne), takže v sére je možné zistiť vysoký titer špecifických protilátok typu IgM a IgA, zatiaľ čo hladiny IgG sú spočiatku nízke. Vzostup titra protilátok svedčí o aktívnej infekcii, stabilne vysoké titre o nedávnej odznievajúcej infekcii a stabilne nízke titre o chronickej, latentnej

infekcii. Po odoznení akútnej fázy sú titre celkových protilátok stabilné alebo klesajú, hladiny IgM a IgA postupne klesajú až na hranicu citlivosti stanovenia, zatiaľ čo IgG sa dlhodobo udržiava na vysokých hodnotách a len pomaly klesajú. Častokrát je obtiažne urobiť jednoznačný záver na základe jedného vyšetrenia. V prípade akýchkoľvek nejasností sa odporúča opakovať vyšetrenie za 2-3 týždne a sledovať dynamiku protilátok (pokles alebo vzostup titra). Na základné screeningové vyšetrenie celkových protilátok sa používa komplement fixačná reakcia (KFR), prípadne nepriamy imunofluorescenčný test (NIFT). Pre presnejšie určenie fázy ochorenia sa robia doplnujúce vyšetrenia imunoenzymatickými metódami (ELISA).

Protilátky IgM sú markerom akútnej infekcie. Objavujú sa 2-4 týždne po infekcii a vymiznú do 9 mesiacov po nákaze. U niektorých pacientov však môžu pretrvávajúť v nízkych hladinách oveľa dlhšiu dobu. Neprechádzajú cez placentárnu bariéru z matky na dieťa, čo má veľký význam pri diagnostike akútnej toxoplazmózy novorodenca.

Prítomnosť **IgA protilátok** je dôležitým potvrdením akútnej infekcie, pretože IgA spravidla vymiznú skôr ako IgM (do 6 mesiacov). Stanovenie IgA je nevyhnutné v sporných prípadoch, kedy IgM neposkytuje jednoznačnú informáciu.

Protilátky IgG sa objavujú za 1-2 týždne po infekcii s vrcholom 2-5 mesiacov a len pozvoľne klesajú. V nízkych titroch potom pretrvávajú niekoľko rokov, často aj po celý život. Materské IgG protilátky klesajú po narodení a vymiznú za 4-6 mesiacov.

Na presné určenie fázy infekcie sa v posledných rokoch využíva aj stanovenie **avidity** protilátok IgG. Avidita vyjadruje pevnosť väzby medzi antigénom a protilátkou. Protilátky, ktoré sa tvoria v prvých fázach infekcie sa neviažu k antigénu príliš pevne, ich avidita je nízka. V priebehu infekcie imunitná odpoveď vyzrieva a avidita protilátok narastá.

Dôležitou súčasťou sérologickej diagnostiky je vyšetrenie gravidných žien. V praxi sa osvedčuje screening vychádzajúci z Thalhammerovej schémy, kedy sú budúce matky prvýkrát vyšetrené čo najskôr po potvrdení tehotenstva (celkové anti-toxoplazmové protilátky KFR). Ženy, ktorých nález zodpovedá prekonanej toxoplazmóze sa už ďalej nesledujú, pretože nákaza prekonaná pred tehotenstvom má protektívny účinok na plod. Naopak, ženy úplne negatívne sa podrobia druhému (4-5 mesiac gravidity) a následne tretiemu (8-9 mesiac) vyšetreniu. Ak sa zistí sérologická pozitivita (IgM a IgA ELISA), znamená to, že sa v priebehu tehotenstva nakazili a došlo ku sérokonverzii. Nakoľko hrozí nebezpečenstvo infekcie plodu, je potrebné vykonať prenatalne vyšetrenie a zahájiť terapiu.

U novorodencov, u ktorých ešte nie je tvorba protilátok úplne vyvinutá, aj veľmi nízke hladiny IgM a IgA môžu signalizovať infekciu. Naopak dôkaz IgG protilátok a ich pozitivita ešte nesvedčí o infekcii, pretože IgG protilátky môže dieťa získať od matky transplacentárne. Je dôležité urobiť všetky vyšetrenia paralelne u matky aj novorodenca.

Rovnako u lokálnej infekcii oka je produkcia systémových protilátok minimálna. V takýchto prípadoch je považovaný za pozitívny výsledok aj nález nízkych hladín protilátok akejkoľvek triedy, vrátane nízkych hladín IgG a nízkych titrov KFR.

Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať osobám so zníženou imunitou a HIV pozitívnym pacientom, pretože latentná infekcia by sa mohla reaktivovať.

V špeciálnych prípadoch napr. vyšetrenie plodovej vody, likvoru, fetálnej krvi, očnej tekutiny alebo bioptického materiálu je možné vykonať priamy dôkaz parazita pokusom na myšiach alebo metódou PCR.

Terapia

V terapii toxoplazmózy sa uplatňujú tri skupiny liečiv: 1. **sulfonamidy** (sulfodiazin) 2. protimalarické chemoterapeutikum **pyrimethamin** a 3. antibiotikum **spiramycin**. Tieto liečivá sa spravidla užívajú v kombinácii.

Špecifická terapia u imunokompetentných osôb nie je rutinne indikovaná, s výnimkou primárnej infekcie počas gravidity, aktívnej chorioretinitídy, myokarditídy alebo iného orgánového postihnutia. V terapii sa používa kombinácia pyrimethamin - sulfodiazin a kyselina listová po dobu 4 týždne. U HIV pozitívnych pacientov a u očnej formy toxoplazmózy sa pridáva klindamycin.

Terapia tehotných žien je problematická. V prvom trimestri sa používa iba spiramycin. Kombinácia pyrimethamin - sulfodiazin sa doporučuje až od druhého trimestra, ak sú preukázateľné známky infekcie plodu. U novorodencov sa podáva kombinácia pyrimethamin – sulfodiazin po dobu 4 týždne, s nasledovným podávaním spiramycinu po dobu 6 týždňov. Pre zníženie hematotoxického účinku pyrimethaminu (útlm krvotvorby) sa doporučuje v priebehu terapie podávať prípravok **kyseliny listovej**.

Účinok chemoterapeutík ako aj pôsobenie protilátok sa uplatňuje prevažne na trofozoitné štádium. Na tkanivové cysty však nepôsobia, pretože v nich uložené bradyzoity sú chránené membránou cysty. To je aj príčinou, že toxoplazmóza prejde do chronického alebo latentného štádia.

Epidemiológia a prevencia

Toxoplasma gondii je kozmopolitný, ubikvitárny parazit, vyskujúci sa takmer bez geografických, ekologických a klimatických hraníc. Toxoplazmóza ako ochorenie zvierat prenosné na človeka patrí medzi zoonózy. Ďalšími medzihostiteľmi a zároveň rezervoármi sú rôzne domáce (ovca, koza, krava, prasa, králik, sliepka) a divožijúce zvieratá (zajac, diviacia a srnčia zver, vtáky). U všetkých zvierat môžu byť prítomné infekčné štádiá v tkanivách (svaly, mozog). Tkanivové cysty sú životaschopné veľmi dlhú dobu, pravdepodobne po celý život.

Toxoplazmóza, s výnimkou kongenitálnej infekcie nie je prenosná z človeka na človeka. Človek je vnímavý na primoinfekciu v každom veku. Inkubačná doba sa pohybuje od 5-23 dní. Sérologická prevalencia (10-80%) ukazuje, že toxoplazmóza je jednou z najčastejších infekcií človeka. Literatúra uvádza, že vo Francúzsku sa až 85% populácie stretlo s týmto ochorením.

Človek sa môže infikovať niekoľkými spôsobmi:

- prehltnutie infekčných oocýst vylúčených mačkou, napr. sekundárna kontaminácia pitnej vody, neumytá zelenina, špinavé ruky, nedodržiavanie hygieny
- zjedenie surového alebo nedostatočne tepelne upraveného mäsa iných medzihostiteľov obsahujúceho tkanivové cysty
- transplacentárne pri primoinfekcii matky počas gravidity
- transfúziou krvi a orgánovou transplantáciou
- poranenie laboratórnych pracovníkov pri manipulácii so živými kmeňmi

Mačka má mimoriadny epidemiologický význam, pretože v stolici vylučuje odolné toxoplazmové oocysty, ktorými sa môžu nakaziť hlavne deti na pieskoviskách, ale aj gravidné ženy pracujúce v záhradách. Ohrozenou skupinou sú aj osoby pracujúce so surovým mäsom (bitúnky, mäsokombináty, hydinárne), zvieratami (veterinári, ošetrovatelia zvierat, chovatelia mačiek) a zdravotnícky pracovníci, u ktorých je zvýšené nebezpečenstvo profesionálnej nákazy.

Prevencia spočíva v dodržiavaní všeobecných hygienických zásad, preventívnych opatrení a cielenej zdravotníckej osvete. V niektorých štátoch (Rakúsko, Francúzsko) je zavedený povinný sérologický screenig gravidných žien na toxoplazmózu. Ochorenie na toxoplazmózu podlieha u nás povinnému hláseniu.

Preventívne opatrenia:

- obmedzenie styku s mačkami a materiálmi kontaminovanými fekáliami mačiek (hlavne gravidné ženy), používanie rukavíc
- doma chované mačky nekŕmiť surovým mäsom, pravidelné veterinárne vyšetrenie
- hygiena potravín, prevencia infekcie z mäsa, vajec, mlieka – nekonzumovať surové a nedostatočne tepelne upravené mäso, vajcia, nepasterizované mlieko
- dodržiavanie zásad osobnej hygieny, umývanie rúk po manipulácii so surovým mäsom
- sérologické vyšetrenie gravidných žien

z literatúry spracoval RNDr. Strhársky ŠZÚ B.Bystrica