

TOXOPLAZMÓZA

MUDr. Ladislav Machala¹, RNDr. Petr Kodým, CSc.², MUDr. Rudolf Černý, CSc.

¹Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

²Národní referenční laboratoř pro toxoplasmózu CEM, SZÚ, Praha

³Neurologická klinika FN Motol, Praha

Toxoplazmóza je velmi častá parazitární infekce, která u imunokompetentních osob většinou způsobuje celoživotní latentní infekci; závažné onemocnění způsobuje pouze za určitých okolností, jako je přenos z matky na plod během gravidity nebo reaktivace latentní infekce u imunodeficitních osob.

Klíčová slova: toxoplazmóza, získaná, vrozená, oční, terapie, prevence.

TOXOPLASMOSIS

Toxoplasmosis is a very frequent parasitic infection which in immunocompetent persons causes an asymptomatic lifelong infection; serious disease can be caused only under special conditions like vertical transmission from mother to child during pregnancy or reactivation of latent infection in persons with immunodeficiency.

Key words: toxoplasmosis, acquired, congenital, ocular, therapy, prevention.

Úvod

Toxoplazmóza, která ve své latentní formě postihuje přibližně jednu třetinu světové populace, patří k nejčastějším infekcím vůbec. Po mnoho desetiletí byla mysteriózní nemoc, jejíž zdroj a způsob přenosu byly dlouho zahaleny tajemstvím. V současné době sice již máme rozsáhlé znalosti epidemiologie a biologie jejího původce. Vzhledem k častému výskytu a mnohdy závažným následkům onemocnění u některých pacientů představuje toxoplazmóza stále významný zdravotnický problém (1, 2). Pro českou medicínu je významné, že první pozorování toxoplazmózy jako lidského onemocnění ve světě vůbec publikoval v roce 1923 pražský oftalmolog prof. J. Janků (3).

Původce onemocnění a epidemiologie

Původcem toxoplazmózy je celosvětově rozšířený prvok *Toxoplasma gondii*, který patří mezi kokcidie a je řazen do kmene Apicomplexa. V životním cyklu parazita se střídají tři stadia – bradyzoiti (klidové formy), dlouhodobě přítomní ve tkáňových cystách při latentní infekci, tachyzoiti (rychle se množící formy) přítomní v organismu během akutní infekce (primoinfekce) nebo při reaktivaci latentní infekce, a sporozoiti (stadia vzniklá sexuálně), vylučovaní v oocystách definitivním hostitelem. Parazit dokáže infikovat prakticky všechny teplokrevné obratlovce; definitivním hostitelem je kočka a další kočkovité šelmy, meziphostiteli jsou v přirozeném cyklu především myšovití hlodavci, kteří jsou jejich běžnou kořistí. Obdobně jako většina teplokrevných obratlovců se může stát meziphostitelem i člověk; ve vývojevém cyklu parazita však zpravidla představuje slepý článek. Ve střevě kočky dochází k sexuálnímu rozmnožování parazita a následnému

vylučování oocyst v trusu (4). K infekci kočky může dojít během jejího života pouze jednou a vylučování oocyst je omezeno jen na dobu několika týdnů. Kočky obvykle trpí v této době průjmy. Oocysty ve vnějším prostředí dozrávají (sporulují) a stávají se infekční, kontaminují zevní prostředí (půda, rostliny, voda) a při jejich požití dochází k infekci ostatních živočichů. U většiny těchto meziphostitelů, včetně hospodářských zvířat chovaných na produkci masa a mléka, dochází ke vzniku celoživotní latentní infekce charakterizované přítomností tkáňových cyst, obsahujících infekční bradyzoity a lokalizovaných ve svalovině a různých vnitřních orgánech (mozek, játra, srdce apod.). Tachyzoiti jsou v organismu přítomni pouze po krátkou dobu po nakažení, než infekce přejde do latentní fáze. K infekci člověka tak může dojít dvojím způsobem – přímo vysporulovanými oocystami od nemocných koček, například při čištění kočičích záchodů, práci s půdou nebo hraní na pískovišti, ale také například při konzumaci kontaminované syrové zeleniny či pitné vody. Druhý způsob nákazy je prostřednictvím tkáňových cyst obsažených v nedostatečně tepelně upravených potravinách živočišného původu (nejrizikovější je maso králíci a skopové, méně rizikové je vepřové). Nemusí se jednat vysloveně o konzumaci syrového masa, k přenosu infekce může dojít i při ochutnávání připravovaných potravin (sekaná, játrové knedlíčky apod.) a také neumytými rukama po pouhé manipulaci se syrovým masem. Konečně může dojít k přenosu infekce na plod transplacentárně od matky během gravidity, často s následným vážným poškozením dítěte. Vzácně dochází k jinému způsobu přenosu infekce, např. laboratornímu (obvykle závažný průběh onemocnění), raritně byly zaznamenány přenosy nepasterizovaným mlékem, trans-

plantací nebo transfuzí (5, 6). Za faktor rizikový pro infekci toxoplazmózou jsou považovány i cesty do tropických a subtropických (např. středomořských) zemí.

V České republice je toxoplazmóza velmi častá a ve věku 20 let má protilátky 1/4–1/3 populace, s vyšším věkem séroprevalence dále stoupá. Ročně je hlášeno celkem 400–800 případů akutní toxoplazmózy a mnoho případů jistě uniká evidenci. Odhaduje se, že vrozená toxoplazmóza se vyskytuje u 0,1 % všech novorozenců, což představuje v ČR asi 90 infikovaných dětí ročně.

Klinický obraz a diagnóza

Podle způsobu a doby akvizice infekce rozeznáváme toxoplazmózu získanou (postnatální nákaza) a vrozenou (nákaza prenatálně). Toxoplazmová infekce může postihnout kterýkoliv orgán, ale pro vlastní průběh infekce má rozhodující význam především imunitní stav organismu – u imunokompetentních osob je průběh při postnatální infekci většinou zcela inaparentní, vážné následky může mít především reaktivace latentní infekce při imunodeficitních stavech a infekce vrozená; existují ovšem také rozdíly ve virulenci původce onemocnění (7).

Získaná toxoplazmóza: inkubační doba je obvykle kolem 1–3 týdnů a u více než 95 % případů je průběh primoinfekce zcela inaparentní a dochází ke vzniku celoživotní latentní infekce; jediným příznakem svědčícím pro proběhlou infekci je sérokonverze.

Symptomatický průběh primoinfekce je řídký, i když je možné, že značná část těchto případů není správně rozpoznána. Obvykle jde o tzv. akutní uzlinovou formu – onemocnění se subfebrilními teplotami, malátností, bolestmi hlavy a svalů a nebolestivým otokem mízních uzlin, zvláště krčních (šijových, submandibu-

lárních, zřídka generalizovaná lymfadenopatie), někdy provázené hepatosplenomegalii. Uzliny jsou volně pohyblivé, lehce citlivé, bez tendence ke splyvání a kolikvaci. Onemocnění má dobrou prognózu a v naprosté většině případů dochází k ústupu klinických příznaků a přechodu do latentní infekce během několika týdnů, i když zduření uzlin může přetrvávat řadu týdnů, či dokonce měsíců. Komplikovaný průběh získané toxoplazmózy je extrémně vzácný a může zahrnovat postižení vnitřních orgánů (myokarditida, pneumonie, hepatitida), CNS (encefalitida, polyradikuloneuritida) nebo např. i kůže (8, 9). K takovému průběhu získané toxoplazmózy dochází prakticky výhradně u pacientů s existujícím (i dosud nerozpoznaným) imunodeficiem.

Diagnóza spočívá na sérologickém vyšetření, protilátky se objevují od 2. týdne po infekci, maxima dosahují po 3 měsících a v nízkém titru přetrvávají po celý život. Z klasických reakcí se provádí komplementfixace (pro recentní infekci svědčí titry 1:256 a vyšší). Tato metoda má sice vysokou senzitivitu, ale vzhledem k tomu, že u některých pacientů přetrvávají vyšší titry delší dobu, nelze vždy spolehlivě odlišit primoinfekci recentní od odeznívající. K tomuto účelu je vhodnější stanovení specifických protilátek IgM, IgG, IgA a event. IgE pomocí některých metod, jako je ELISA, ISAGA (imunosorbentní aglutinace) případně opakované kvantitativní stanovení IgM a IgG a vyšetření avidity protilátek IgG. Pro akutní infekci svědčí vzestup hladin protilátek kterékoliv třídy a/nebo vysoké hodnoty IgE, IgA a IgM, jakož i nízká avidita IgG protilátek, která přetrvává maximálně 4 měsíce po infekci. Při infekci plodu lze izolovat toxoplazmy nebo detekovat toxoplazmovou DNA metodou PCR z plodové vody, při neuroinfekcích z mozkomíšního moku. Při histologickém vyšetření postižených uzlin se nachází typický obraz proliferace epitelioidních buněk retikula, tzv. lymfadenitis toxoplasmatica Píringer-Kuchinka podle vídeňské profesorky patologie A. Píringer-Kuchinkové, která tento typ lymfadenitidy popsala (10).

Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit především akutní infekční onemocnění spojená s lymfadenopatií (infekční mononukleóza, felineóza, tularémie, listerióza, akutní HIV infekce aj.), ale také hematologická onemocnění a sarkoidózu (11).

Reaktivace latentní toxoplazmózy – při oslabení obranyschopnosti organismu v důsledku imunosupresivní či cytostatické terapie nebo při pokročilé HIV infekci vznikají podmínky pro reaktivaci latentní toxoplazmové infekce. Kritickou hranicí pro reaktivaci představuje při AIDS počet CD4+ T lymfocytů < 250 buněk/μl. Reaktivace vede k novému vzplanutí infekce, kdy dochází k ruptuře tkáňových cyst obsa-

hujících klidové bradyzoity a uvolnění rychle se množících tachyzoitů do okolní tkáně. Nejčastější formou reaktivace latentní infekce je mozková toxoplazmóza (toxoplazmová encefalitida), kdy obvykle dochází k multifokálnímu nekrotizujícímu procesu v CNS. Mozková toxoplazmóza je u pacientů s pokročilou HIV infekcí nejčastější příčinou ložiskového postižení CNS a vyskytuje se přibližně u 10–20 % všech pacientů s AIDS. Rozvoj onemocnění bývá plíživý a trvá obvykle několik týdnů. Hlavními projevy jsou bolest hlavy a fokální neurologické příznaky podle lokalizace postižení mozku, jako jsou parézy končetin, křeče, poruchy vědomí či organický psychosyndrom. Může být přítomna horečka, meningeální příznaky bývají pozitivní jen vzácně, rovněž nález v mozkomíšním moku může být chudý. Kromě CNS bývá také postiženo srdce, toxoplazmóza ostatních orgánů je mnohem méně častá. Reaktivované infekce jsou při současném imunodeficitu často sérologicky němé, podezření na správnou diagnózu podpoří i pozitivita protilátek v anamnéze svědčící pro přítomnost latentní infekce. Je možno se pokusit o přímý průkaz infekce v biotickém materiálu, krvi, likvoru či jiných tělesných tekutinách (průkaz toxoplazmového antigenu, PCR). U HIV pozitivních pacientů s počtem CD4+ < T lymfocytů 250/μl, fokálním neurologickým nálezem a ložiskovou lézí CNS (zvl. multifokální), lokalizovanou v oblasti přechodu šedé a bílé hmoty s rozsáhlým perifokálním edémem a potvrzenou některou zobrazovací metodou (CT nebo NMR), se provádí tzv. terapeutický pokus – pacientovi je nasazena účinná chemoterapie kombinací pyrimetamin + sulfadiazin. V případě, že bylo podezření na toxoplazmózu správné, lze do 2 týdnů očekávat klinické zlepšení a po 4 týdnech i zlepšení rentgenologické; neúspěch terapie svědčí pro jinou etiologii, nejčastěji primární lymfom mozku (12).

Vrozená toxoplazmóza má zvláštní význam, protože může způsobit těžké poškození plodu následkem transplacentární infekce. Podle současných znalostí může dojít k přechodu infekce na plod pouze při primoinfekci v těhotenství. Odhaduje se, že 50–80 % všech těhotných žen se dosud toxoplazmózou nenakazilo a jsou tedy ohroženy infekcí. Riziko přechodu infekce na plod se pohybuje kolem 50 % a průběh primoinfekce u těhotných je v 75 % inaparentní. Rozsah poškození závisí na stádiu těhotenství a nejhorší je v 1. trimestru. Při porodu jsou klinické příznaky přítomny jen u 6–10 % dětí a klasická Sabinova triáda hydrocefalus, chorioretinitida a mozkové kalcifikace je přítomna jen ve 2 %. Nejčastěji jsou děti při porodu infikovány subklinicky. V novorozeneckém období mohou být horečky, křeče a proloupaný ikterus. Nejčastější je latentní

průběh, při kterém se poškození projeví až v dětském nebo dorosteneckém věku: chorioretinitida, strabismus, hluchota, psychomotorická retardace, epilepsie.

Sérologickým vyšetřením lze infekci u matky a dítěte vcelku spolehlivě posoudit. Povinnost testování na toxoplazmózu v graviditě není v ČR zavedena, ale například ve Francii se provádí u všech gravidních žen. Je-li na počátku gravidity prokázán nízký anamnestický titr IgG protilátek s vysokou aviditou svědčící pro latentní infekci, není nutné těhotnou dále sledovat. Naopak ženy, které nemají protilátky, by měly být nadále v průběhu těhotenství kontrolovány, aby se zachytila případná asymptomatická primoinfekce. Pro recentní primoinfekci svědčí vzestup hladin protilátek, vysoké titry IgM, IgA a IgE protilátek a nízká avidita IgG protilátek. Od 16. týdne lze potvrdit nebo vyloučit fetální infekci, v případě podezření také pomocí PCR vyšetření plodové vody; poškození plodu lze v některých závažných případech zachytit sonograficky.

Oční toxoplazmóza: představuje vyhraněnou závažnou formu onemocnění, protože může významným způsobem poškodit zrak. Může se jednat jak o pozdní manifestaci vrozeného postižení oka (většinou), tak i o infekci postnatálně získanou. Základním projevem oční toxoplazmózy je zánětlivé postižení sítnice – chorioretinitida, charakterizovaná makroskopicky přítomností oválných žlutavých lézí na očním pozadí. Závažné postižení zrakové ostrosti hrozí zvláště při výskytu lézí v oblasti makuly. Zánětlivé změny mohou postihnout i ostatní struktury oka – např. sklivce a omezit jeho průzračnost (13). Protilátková odpověď bývá u oční formy obvykle slabá a titry sérových protilátek dosahují maximálně středních hodnot (vyšší titry svědčí pro získanou formu oční toxoplazmózy). Vyšetřování protilátek v nitroočních tekutinách není bez rizika zavlečení infekce, a tak diagnóza oční toxoplazmózy spočívá především na nálezu na očním pozadí.

Klinické formy toxoplazmózy s nejasným významem: v minulosti byla dávana toxoplazmová infekce do souvislosti s tzv. habituálním potrácením některých žen, u kterých byly dlouhodobě zjišťovány při vyšetřování klasickými sérologickými metodami (komplementfixační reakce, nepřímá imunofluorescence) zvýšené titry protilátek proti *T. gondii* (14). Onemocnění bylo nazýváno chronickou gynekologickou formou toxoplazmózy. V současné době víme, že zvýšené titry některých protilátek mohou dlouhodobě perzistovat, aniž by byla přítomna aktivní infekce, a nezdá se pravděpodobné, že by opakované potrácení u těchto žen jakkoliv souviselo s toxoplazmovou infekcí (něco jiného je ovšem primoinfekce v graviditě, která zejména při infekci v prvním

trimestru může vést k závažnému poškození plodu s následným potratem. Po prodělání infekce si ale matka vytvoří trvalou protektivní imunitu a příští těhotenství by již nemělo být toxoplazmózou ohroženo).

Zajímavé jsou úvahy o vlivu latentní toxoplazmové infekce a především pak přítomnosti tkáňových cyst v CNS na psychiku hostitele. Opírají se o hypotézu, že parazit může mechanickými či chemickými vlivy (změny sekrece neurotransmiterů apod.) ovlivňovat svého hostitele (15). Publikované výsledky prováděných výzkumů skutečně prokázaly některé zajímavé odlišnosti v chování osob nakažených a nenakažených *T. gondii* (rychlost reakce, osobnostní změny), přesvědčivé důkazy pro tuto teorii však zatím chybí (16, 17).

Terapie

Asymptomatická a uzlinová forma získané toxoplazmózy u imunokompetentních jedinců nevyžaduje specifickou léčbu, infekce sama přechází do celoživotní latentní formy. Léčba je indikována u těhotných žen a dětí s vrozenou infekcí, dětí do 5 let věku, imunodeficientních jedinců a oční toxoplazmózy. Nejspolehlivější účinek má kombinace pyrimetaminu a sulfadiazinu, léčba se zahajuje u dospělých úvodní dávkou 50–75 mg pyrimetaminu a pokračuje se dále dávkou 25 mg denně se sulfadiazinem v dávce 4 x 1,0–1,5 g denně po dobu 6 týdnů. V průběhu terapie pyrimetaminem je třeba kontrolovat krevní obraz; prevencí poškození krvevotby je podávání kyseliny listové. V těhotenství se podává do konce 15. týdne pouze spiramycin v dávce 4 x 0,5 g denně, od 16. týdne je možno přejít na kombinaci pyrimetamin + sulfadiazin v léčebných cyklech 4 týdny s přestávkami v léčbě 4 týdny. Při léčbě samotným spiramycinem se riziko přechodu infekce na plod snižuje o 60%, při podávání kombinace pyrimetamin + sulfadiazin o 90 %. Terapie účinkuje pouze na tachyzoity a nezajistí eradikaci infekce, ale vede k přechodu do latence a redukuje rozsah poškození. Jestliže PCR nepotvrdí infekci plodu (obzvláště riziková je infekce v prvním trimestru) a pokud sonografie neprokáže jeho poškození, není důvod k interupci. U osob se známým imunodeficientem je třeba začít při poklesu počtu CD4+ T lymfocytů pod 250/μl s primární profylaxí například kotrimoxazolem v dávce 960 mg denně, který spolehlivě zabrání i rozvoji pneumocystové pneumonie. V léčbě reaktivovaných forem

onemocnění, jako je např. mozková toxoplazmóza, se používá stejná kombinace pyrimetamin + sulfadiazin podávaná v útočné dávce po dobu alespoň 6 týdnů. Léčba mozkové toxoplazmózy musí být zahájena včas, neléčená nebo špatně léčená mozková toxoplazmóza je vždy smrtelná! Po prodělané reaktivaci je třeba u imunodeficientních pacientů zahájit sekundární profylaxi, optimálně opět kombinací pyrimetamin + sulfadiazin v redukované dávce, kotrimoxazol není pro sekundární profylaxi považován za dostatečně účinný. V případě, že se u těchto pacientů nepodaří dosáhnout zvýšení počtu CD4+ T lymfocytů (antiretrovirovou terapií, ukončením imunosupresivní léčby apod.) musí být léčba podávána doživotně. Profylaxe pouze zabrání reaktivaci dalších tkáňových cyst, ale není účinná na bradyzoity a nevede tak k definitivní eradikaci infekce. V případě nesnášenlivosti sulfonamidů lze v kombinaci s pyrimetaminem použít klindamycin, azitromycin, klaritromycin nebo atovaquon, který je v současné době jediným prostředkem účinkujícím pravděpodobně i na bradyzoity (18). V léčbě oční toxoplazmózy se u lehčích forem onemocnění někdy podává monoterapie klid-

namycinem v dávce 4 x denně 500 mg po dobu 4 týdnů (19).

Prevence toxoplazmózy

Dodržování preventivních opatření má smysl především u séro negativních těhotných a imunodeficientních osob. Konzumovat lze jen dostatečně tepelně upravené maso a mléko (> 70° C), řádně omývat ovoce a zeleninu, dobře si umýt ruce po práci v zahradě, manipulaci se syrovým masem a kontaktu s kočkami (cave: nádoby na kočičí výkaly). U všech těhotných žen lze doporučit alespoň jedno sérologické vyšetření na počátku gravidity (další postup podle výsledku viz výše) (20). Účinná protitoxoplazmová vakcína – živé tachyzoity atenuovaného kmene – může být použita pouze ve veterinární medicíně (21). Očkovací látka vhodná k imunizaci lidí je, přes veškerý pokrok ve výzkumu, stále v nedohlednu.

Výzkum toxoplazmózy u HIV pozitivních osob byl podpořen Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky, číslo projektu NR/8283-3.

Literatura

1. Dostál V. Toxoplazmóza stále aktuální. *Medica Revue* 2000; 8: 13–16.
2. Ashburn D. History and general epidemiology. In: Ho-Yen D, Joss A, eds. *Human toxoplasmosis*. Oxford New York Tokyo: Oxford University Press, 1992.
3. Janků J. Pathogenesis a patologická anatomie tak zvaného vrozeného kolobomu žluté skvrny v oku normálně velkém a microphthalmickém s nálezem parazitů v sítnici. *Čas. Lék. Čes.* 1923; 62: 1021–1043.
4. Wallace M, Rossetti R, Olson P. Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults. *JAMA* 1993; 269: 76–77.
5. Dubey J. Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol* 2004; 126: 57–72.
6. Sacks J, Roberto R, Brooks N. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA* 1982; 248: 1728–1732.
7. Johnson M, Broady K, Angelici M, et al. The relationship between nucleoside triphosphate hydrolase (NTPase) isoform and *Toxoplasma* strain virulence in rat and human toxoplasmosis. *Microbes and Infection* 2003; 5: 797–806.
8. Bouchez B, Poiriez J, Arnott G, et al. Acute polyradiculoneuritis during toxoplasmosis. *J Neurol* 1985; 231: 347.
9. Leyva W, Santa Cruz D. Cutaneous toxoplasmosis. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14: 600–605.
10. Jautzke G. Pathohistologie der Toxoplasmose. In: Pohle H, Remington J, eds. *Toxoplasmose – Erreger und Krankheit*. Gräffelfing: Socio Medico Verlag, 1994.
11. Leung A, Robson W. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 3–7.
12. Olatinwo T, Herbowy M, Hewitt R. Toxoplasmic encephalitis and primary lymphoma of the brain – the shift in epidemiology: a case series and review of the literature. *AIDS Read* 2001; 11: 444–449.
13. Brejchová H, Špidlenová A, Fajfrlík K, et al. Oční toxoplazmóza. *Prakt. Lék.* 2002; 82: 538–540.
14. Kouba K, Lobošská A, Rajlichová J, et al. Etiologické a patogenetické zvláštnosti gynekologické formy toxoplazmózy. *Čes Gynekol.* 1975; 40: 645–649.
15. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 445–452.
16. Havlíček J, Gasova Z, Smith S, et al. Decrease of psychomotor performance in subjects with latent 'asymptomatic' toxoplasmosis. *Parasitology* 2001; 122: 515–520.
17. Flegel J, Kodym P, Tolarová V. Correlation of duration of latent *Toxoplasma gondii* infection with personality changes in women. *Biol Psychol.* 2000; 53 (57–68).
18. Dunay I, Heimesaat M, Bushrab F, et al. Atovaquone maintenance therapy prevents reactivation of toxoplasmic encephalitis in a murine model of reactivated toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4848–4854.
19. Mittelviethaus H. Ophthalmologische Manifestation bei Toxoplasmose. In: Pohle H, Remington J, eds. *Toxoplasmose – Erreger und Krankheit*. Gräffelfing: Socio Medico Verlag, 1994.
20. Lopez A, Dietz V, Wilson M, et al. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recomm Rep.* 2000; 49: 59–68.
21. Roque-Resendiz J, Rosales R, Herion P. MVA ROP2 vaccinia virus recombinant as a vaccine candidate for toxoplasmosis. *Parasitology* 2004; 128: 397–405.