

EHK – 645 Sérologie toxoplasmózy

Petr Kodym

Účelem okruhu EHK Sérologie toxoplasmózy je prověřit schopnost laboratoří sérologicky diagnostikovat různé klinické formy toxoplasmózy a výsledky správně interpretovat. Důraz je kladen na porovnání výsledků odeslaných jednotlivými laboratořemi a na edukativní cíle – poučení se z chyb. EHK je i prostředkem vzájemné komunikace mezi laboratořemi diagnostikujícími toxoplasmózu a Národní referenční laboratoří.

Vzorky EHK-645 pocházejí od těhotných žen ve věku 19–36 let, které byly v době odběru vzorků ve 12.–15. týdnu těhotenství. Ženy si stěžují na přetrvávající únavnost a bolesti kloubů, vyšetření u nich potvrdilo zduření krčních lymfatických uzlin. Vyšetření požaduje gynekologická klinika, dg. Z34.9.

Vzorky byly rozeslány celkem 108 laboratořím, k vyhodnocení v Národní referenční laboratoři pro toxoplasmózu se vrátily všechny dotazníky vyplněné. Nahlášené výsledky byly porovnávány s výsledky ostatních laboratoří a také s výsledky získanými v NRL, přičemž pře-

a současně i vyjádření, zdali těhotenství je nebo není toxoplasmózou ohroženo.

Jak už to tak bývá zvykem v situaci, když na správných závěrech doopravdy moc záleží, nebyly výsledky vyšetření některých vzorků zcela jednoznačné. Z vyplněných dotazníků však bylo poznáno, že většina pracovníků má s vyšetřováním těhotných své zkušenosti a nenechá se vyvést z míry. Průměrné bodové ohodnocení bylo dokonce výrazně lepší než v předchozím kole zaměřeném na těhotné (EHK-589). Počet 15 nebo 12,5 bodu získala výrazně nadpoloviční většina zúčastněných.

Pod oficiální hranici úspěšnosti stanovenou odečtením dvojnásobku směrodatné odchylky od průměru bodového ohodnocení, se tentokrát dostalo 6 (5,6%) laboratoří. Pro získání certifikátu správné diagnostiky v EHK Sérologie toxoplasmózy v roce 2010 bude ale rozhodující součet bodů v obou letošních kolech.

Tabulka 1: FREKVENCE BODOVÝCH OHODNOCENÍ

Body	Počet laboratoří	Procento
5.0	1	0.9 %
8.0	1	0.9 %
8.5	1	0.9 %
9.0	3	2.8 %
9.5	1	0.9 %
10.0	2	1.9 %
10.5	2	1.9 %
11.0	1	0.9 %
11.5	8	7.4 %
12.0	7	6.5 %
12.5	19	17.6 %
13.0	1	0.9 %
13.5	2	1.9 %
14.0	4	3.7 %
14.5	12	11.1 %
15.0	43	39.8 %
Celkem	108	100.0 %

Hranice úspěšnosti: 9,327. Průměr: 13,319.

važující kvalitativní i semikvantitativní výsledky byly v souladu se závěry NRL. Hodnocení bralo v úvahu vedle kvalitativních a semikvantitativních výsledků stanovení antitoxoplasmických protilátek především interpretace výsledků, a to jednak zařazení vzorků do kategorií „séro-negativní/latentní toxoplasmóza/akutní toxoplasmóza

Tabulka 2: FREKVENCE BODOVÉHO OHODNOCENÍ UDĚLENÉHO ZA VZORKY

Počet bodů	A	B	C	D	E
0	1 0,9 %	3 2,8 %	1 0,9 %	2 1,9 %	1 0,9 %
0,5					
1	4 3,7 %	2 1,9 %	2 1,9 %	1 0,9 %	
1,5	1 0,9 %	7 6,5 %	6 5,6 %	6 5,6 %	1 0,9 %
2		10 9,3 %	12 11,1 %	5 4,6 %	
2,5	36 33,3 %	38 35,2 %	39 36,1 %	33 30,6 %	37 34,3 %
3	66 61,1 %	65 60,2 %	50 46,3 %	54 50,0 %	64 59,3 %
Průměr	2,71	2,70	2,57	2,58	2,74

Jak ukazuje tabulka 2, nejčastější potíže měli účastníci se vzorky C a D (to se týká asi pětiny laboratoří), zatímco ostatní vzorky byly téměř bezproblémové.

Poznámka: v uvozovkách kurzívou uvedeny autentické citáty z vyplněných formulářů EHK-645.

VZORKY A a B neobsahovaly protilátky proti *Toxoplasma gondii* (viz tabulky 3 a 4). Nepřítomnost antitoxoplasmických protilátek dokládá, že žena není infikována *Toxoplasma gondii* a že tedy ani těhotenství není ohroženo kongenitální toxoplasmózou. „Vzhledem k nemunnému stavu však není chráněna před případnou infekcí v budoucnosti, pacientku je vhodné poučit o vhodném chování vzhledem k toxoplasm. infekci. Doporučuji zopakovat vyšetření za 1–3 měsíce.“

VZOREK C při nepříliš vysokých titrech celkových protilátek (viz tab. 3) obsahoval nízké (zpravidla blízké cut-off) hladiny zbytkových IgM (viz tab. 4). Jednalo se

Tabulka 3: POČTY LABORATOŘÍ, KTERÉ UDÁVAJÍ JEDNOTLIVÉ TITRY KFR
(celkem 54 pracovišť) **VŠECH VZORKŮ a KVALITATIVNÍ VÝSLEDKY**
STANOVENÍ IgG (v mezinárodních jednotkách – celkem 74 pracovišť)

Titř KFR	A	B	C	D	E
0	94,3 %	94,4 %			
4	5,7 %	5,6 %			
8					
16			1,9 %	5,5 %	
32			23,1 %	16,4 %	
64			23,1 %	30,9 %	7,4 %
128			40,4 %	38,2 %	3,7 %
256			7,7 %	5,5 %	13 %
512			3,8 %	3,6 %	20,4 %
1024					38,9 %
2048					16,7 %
4096					
IgG-IU/ml					
- minimum			23	40	173
- medián			200	191	300
- průměr			205	204	637
- maximum			1071	1291	8000

Poznámka: Charakteristický je obrovský rozptyl hodnot v IU/ml, překvapením je rozptyl titřů KFR.

o anamnestické protilátky přetrvávající po toxoplasmóze prodělané nejspíše před otěhotněním, primoinfekce v graviditě je nepravděpodobná. Nicméně bylo správné upozornit na to, že za 12–15 týdnů těhotenství mohly hladiny protilátek poklesnout a že také pro vyloučení různých málo pravděpodobných variant jako je počínající infekce, by bylo vhodné vyšetření zopakovat s časovým odstupem alespoň 2–3 týdnů a nebo výsledky prověřit dalšími testy.

Závěry typu „*Susp. akutní toxoplasmóza. Primoinfekce v graviditě je tedy pravděpodobná a riziko infekce plodu nelze vyloučit*“ nelze označit za chybné. Bývá lepší počítat s tou horší variantou a pokud se dalším vyšetřováním vyloučí, tak tím lépe. Na druhou stranu je však třeba brát v úvahu, jak toto jednoznačné katastrofické sdělení zapůsobí na těhotnou ženu a případně i na ošetřujícího lékaře. Důsledkem může být těžký stres budoucí matky a někdy i snahy o ukončení těhotenství. Psychické škody se mnohdy nenapraví ani poté, co jsou závěry dalším vyšetřením uvedeny na pravou míru. Proto je třeba, zejména když se katastrofický scénář jeví jako málo pravděpodobný, být při formulování závěrů velmi opatrný. Některé laboratoře šalamounsky přehazují zhodnoce-

ní nejednoznačného výsledku na zadavatele vyšetření: „*Zhodnotte serol. nález v kontextu s klinikou a anamnézou.*“ „*Akutní infekce nebo reinfekce (v případě vysoké avidity IgG protilátek by nemělo být těhotenství ohroženo).*“ Ke kurióznímu závěru „*Reaktivace inf.*“ zřejmě jeho autory přivedla rozšířená pověra, že kde jsou IgA a nejsou IgM, tam je reaktivace.

VZOREK D „*dle naměřených hladin protilátek postakutní, odeznívající infekce toxoplasmosou*“ – se od vzorku C lišil jen o něco vyššími hladinami IgM (zpravidla se blížily dvojnásobku cut-off) a vše, co bylo napsáno o C, platí i pro D. Pokud laboratoř uzavřela výsledky jako „*anamnestické protilátky*“ nebo „*hladina IgM a nepřítomnost*

IgA svědčí pro onemocnění před více než 6 měsíci... Gravidita není ohrožena“, bude mít s největší pravděpodobností pravdu. Opatrnosti však není nikdy dost a tak je zde třeba na určité, byť i velmi nízké riziko primoinfekce v graviditě upozornit. Ale bez rozpoutání paniky. Zapeklitější případy by měly být předány k dořešení zkušeným infekcionistům, výsledky sérologických vyšetření by měly být při podezření na akutní toxoplasmózu v graviditě konfirmovány v NRL.

VZOREK E vykazoval vyšší titř celkových protilátek (viz tab. 3) a nezanedbatelné hladiny antitoxoplasmických IgM, IgA a IgE (viz tab. 4). „*Susp. akutní toxoplasmóza. Nelze vyloučit primoinfekci v graviditě s následnou infekcí plodu. Doporučuji zvážít zavedení terapie, popř. provedení prenatální diagnostiky. Dop. dále sérologicky monitorovat matku a po narození i dítě.*“ Primární sérologické vyšetření těhotné ženy vypovídá o pravděpodobnosti či nepravděpodobnosti toxoplasmové primoinfekce v graviditě. K tomu, zda plod bude či nebude poškozen, se nelze na jeho základě vyjadřovat. A už vůbec nelze psát „*Indikace k přerušení těhotenství*“.

Tabulka 4: KVALITATIVNÍ VÝSLEDKY STANOVENÍ VYBRANÝCH ROZHODUJÍCÍ MARKERŮ TOXOPLASMOVÉ INFEKCE

Vzorek	A		B		C		D			E		
	IgG	IgG	IgA	IgM	IgA	IgM	IgE	IgA	IgM	IgE		
negativní	93,4 %	93,5 %	74 %	3,7 %	75,3 %	3,7 %	100 %					
hraniční	1,9 %	2,8 %	13 %	9,3 %	15,6 %	3,7 %		2,6 %	0,9 %			
pozitivní	4,7 %	3,7 %	13 %	87 %	9,1 %	92,6 %		97,4 %	99,1 %	100 %		

Vzorky EHK-645 prokázaly, jak jsou pro správnou interpretaci důležité (semi)kvantitativní výsledky sérologických testů. Mnoho laboratoří vychází při hodnocení jen z kvalitativních výsledků. Vědět, zda test na IgM je negativní či pozitivní, nestačí. Pozitivita IgM nemusí znamenat akutní toxoplasmózu. Pro zhodnocení výsledku je třeba posoudit, jestli je hladina těsně nad cut-off nebo vysoko nad ním. To se projevilo při odstupňování rizika kongenitální toxoplasmózy u vzorků C, D a E. Kvalitní laboratoř by neměla všechny tyto 3 IgM-pozitivní vzorky házet do jednoho pytle a přinejmenším vyčlenit vzorek E jako mnohem rizikovější než C+D.

Samozřejmě, že zde hraje významnou roli stanovení dalších markerů, jako je anti-*Toxoplasma* IgA a IgE a v reálném případě i avidity IgG. Ale titr celkových protilátek nám napoví již na první pohled, jestli infekce proběhla nedávno nebo před mnoha měsíci či léty. Při opakování vyšetření je třeba hodnoty porovnávat, nejlépe při současném provedení, a zjistit, zdali hladiny protilátek stouply, klesly anebo zůstaly beze změny. Bohužel mnoho diagnostických testů je nastaveno na vysokou citlivost, a tak při hladině protilátek (nejčastěji IgG – viz tabulka 3) o málo vyšší než nízké je dosaženo hodnoty „over“, kalibrační křivka jde rovnoběžně s osou x a výsledné hodnoty nemají s narůstající hladinou protilátek kam stoupat. Uživatel je na tom jako kapitán letadla, jehož výškoměr ukazuje do 100 m a při vyšší výšce hlásí už jen „vysoko“. Laboratoře, které používají titrační metody (KFR, NIFR...) a nebo další testy, které se dokáží se semikvantitativním stanovením vyrovnat v celém rozsahu možných hladin protilátek (některé imunoanalýzátory – ale zdaleka ne všechny), byly při interpretaci výsledků ve velké výhodě.

tory – ale zdaleka ne všechny), byly při interpretaci výsledků ve velké výhodě.

Na závěr uvádíme tradiční **přehled použitých metod.**

- **Celkové antitoxoplasmické protilátky** stanovuje 68 (63 %) laboratoří. Spektrum metod se zde rozšířilo na 8: KFR (TEST-Line + 3 další výrobci) 81,5 %, NIFR (minimálně 3 výrobci) 12,3 %, Latex aglutinace (Biorad) 4,6 %.
- **IgG** stanovuje všech 108 pracovišť pomocí celkem 15 systémů: TEST-Line (47,2 %), Abbott (10,4 %), Platelia Biorad a Immulite (8,5 %), Access a Liaison (4,7 %), Diasorin a Minividas (3,8 %) a Kentaur (2,8 %).
- **IgM** používá rovněž všech 108 pracovišť (16 systémů): TEST-Line (46,2 %), Abbott (10,4 %), Platelia Biorad (9,4 %), Immulite (8,5 %), Access a Liaison (4,7 %), Diasorin a Minividas (3,8 %) a Kentaur (2,8 %).
- **IgA** stanovuje 78 pracovišť celkem devíti systémy: TEST-Line (70,5 %), Platelia Biorad (10,3 %), Diasorin (6,4 %) a Diesse (3,8 %).
- **IgE** stanovuje 41 pracovišť.

Upozornění:

XVI. jednodenní konference – KONZULTAČNÍ DEN „Problémy toxoplasmózy“ se bude konat ve velké posluchárně Státního zdravotního ústavu ve středu 8. prosince 2010.

*RNDr. Petr Kodym, CSc.
Vedoucí NRL pro toxoplasmózu
CLČ OML SZÚ*