

Kazuistika toxoplazmovej meningoencefalitídy s fatálnym koncom u HIV pacienta

Vojtech Boldiš¹, František Ondriska^{1,2}, Ľubor Kováč³, Miroslav Ondriska⁴, Marcela Bastlová¹, Jakub Steinhübel¹, Kamila Bírová²

¹Klinická mikrobiológia, Úsek parazitológie, Medirex, a. s., Bratislava

²Trnavská univerzita, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnava

³Klinická mikrobiológia, Úsek virológie, sérológie a molekulyvej biológie infekčných ochorení, Medirex, a. s., Bratislava

⁴Rádiologické oddelenie DFNSP, Bratislava

Opis prípadu

Na Slovensku dokumentujeme veľmi ojedinele diagnostikovaný prípad neurotoxoplazmózy u 60-ročného HIV pacienta v štádiu AIDS. Dôvodom hospitalizácie pacienta boli časté horúčky, vracanie, epileptické záchvaty a poruchy vedomia. Rádiologické vyšetrenia (CT a MR) potvrdili v mozgu prítomnosť mnohopočetných nálezov (16 ložísk na periférii). V parazitologickom laboratóriu (Medirex, a. s.) sme vylúčili neuroinfekciu spôsobenú parazitickými pôvodcami ako *Toxocara* spp. a *Echinococcus* spp. Potvrdili sme však neurotoxoplazmózu na základe dôkazu DNA *Toxoplasma gondii* v likvore pacienta a prítomnosti špecifických IgG protilátok v sére pacienta. V likvore však nedošlo k žiadnej produkcii antitoxoplazmových protilátok, čo bol pravdepodobne dôsledok imunitného deficitu vyplývajúceho z HIV statusu. Napriek vhodne indikovanej terapii sa zdravotný stav pacienta zhoršoval (strata reči i pohyblivosti všetkých končatín), až pacient umrel v priebehu niekoľkých týždňov.

Kľúčové slová: *Toxoplasma gondii*, neurotoxoplazmóza, meningoencefalitída, HIV pacient

The case report of toxoplasmic meningoencephalitis with fatal outcome in HIV patient

Description of the case

In Slovakia, we document a very rare case of neurotoxoplasmosis in a 60-year-old HIV patient in the AIDS stage. The patient was hospitalized due to frequent fever, vomiting, epileptic seizures and consciousness disorders. Radiological examinations (CT and MR) confirmed the presence of multiple findings in the brain (16 foci in the periphery). In the parasitological laboratory (Medirex Ltd.), we had excluded neuroinfection caused by parasitic agents such as *Toxocara* spp. and *Echinococcus* spp. However, we confirmed neurotoxoplasmosis based on detection of *Toxoplasma gondii* DNA in the patient's cerebrospinal fluid and the presence of specific IgG antibodies in the patient's serum. There was no production of anti-toxoplasmic antibodies in the cerebrospinal fluid, possibly due to the immune deficit resulting from HIV status. Despite the appropriately indicated therapy, the patient's health deteriorated (loss of speech and mobility of all limbs), and the patient died within a few weeks.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, neurotoxoplasmosis, meningoencephalitis, HIV patient

NewsLab, 2020; roč. 11 (1): 47 – 50

Úvod

Toxoplazmóza je zoonotické ochorenie spôsobené tkanivovým parazitickým prvkom *Toxoplasma gondii*, ktorého definitívnym hostiteľom sú mačky. Parazit je celosvetovo rozšírený a okrem človeka jeho hostiteľmi sú rôzne teplotné živočíchy. *Toxoplasma gondii* parazituje intracelulárne a u väčšiny imunokompetentných osôb nespôsobuje klinicky manifestné ochorenie, až 80 % prípadov prebieha asymptomaticky. Najčastejšie postnatálne získaná akútna toxoplazmóza prebieha ako lymfoglandulárna forma (zväčšenie lymfatických uzlín v oblasti krku, v podpazuší a inguinách, ktoré sú zvyčajne nebolestivé). Parazit však môže spôsobiť devastujúce ochorenie u určitých skupinách pacientov, najmä kongenitálne infikovaných detí, pacientov po orgánových transplantáciách, u onkologických osôb a pacientov so získaným syndrómom imunitnej deficiencie (AIDS).

Kongenitálna toxoplazmóza u narodených detí spôsobuje hydrocefalus, mikrocefáliu a kalcifikáty (tzv. triádu príznakov). Ku kongenitálnej infekcii môže dôjsť v prípade, keď je žena v gravidite infikovaná prvýkrát. Frekvencia transplacentárnych prenosov je nižšia na začiatku tehotnosti, pričom však klinická závažnosť pre infikovaný plod v 1. trimestri je maximálna a má zlú prognózu (abort či chorioretinitídu). Pre očnú toxoplazmózu sú príznačné charakteristické lézie v sietnici. Veľmi nebezpečné sú reaktivácie latentnej či chronickej infekcie u imunosuprimovaných pacientov, kde býva najčastejšie postihnutá centrálna nervová sústava a ochorenie sa mnohokrát končí fatálne. Charakteristickými príznakmi neurotoxoplazmózy sú difúzna encefalopatia, meningoencefalitída, mozgové lézie sprevádzané bolesťami hlavy, poruchami vedomia, teplotami a pneumóniami.

Infikovať sa možno alimentárnou cestou po prehltnutí infekčných štádií (zelenina či ovocie kontaminované oocystami, nedostatočne tepelne upravené mäso s tkanivovými cystami), transplacentárne, krvnou transfúziou a orgánovými transplantátmi. Z epidemiologického hľadiska je výskyt toxoplazmózy na Slovensku vysoký, o čom svedčí približne 40 % IgG séroprevencia u našich pacientov (Ondriska et al., 2003; Strhársky et al., 2009).

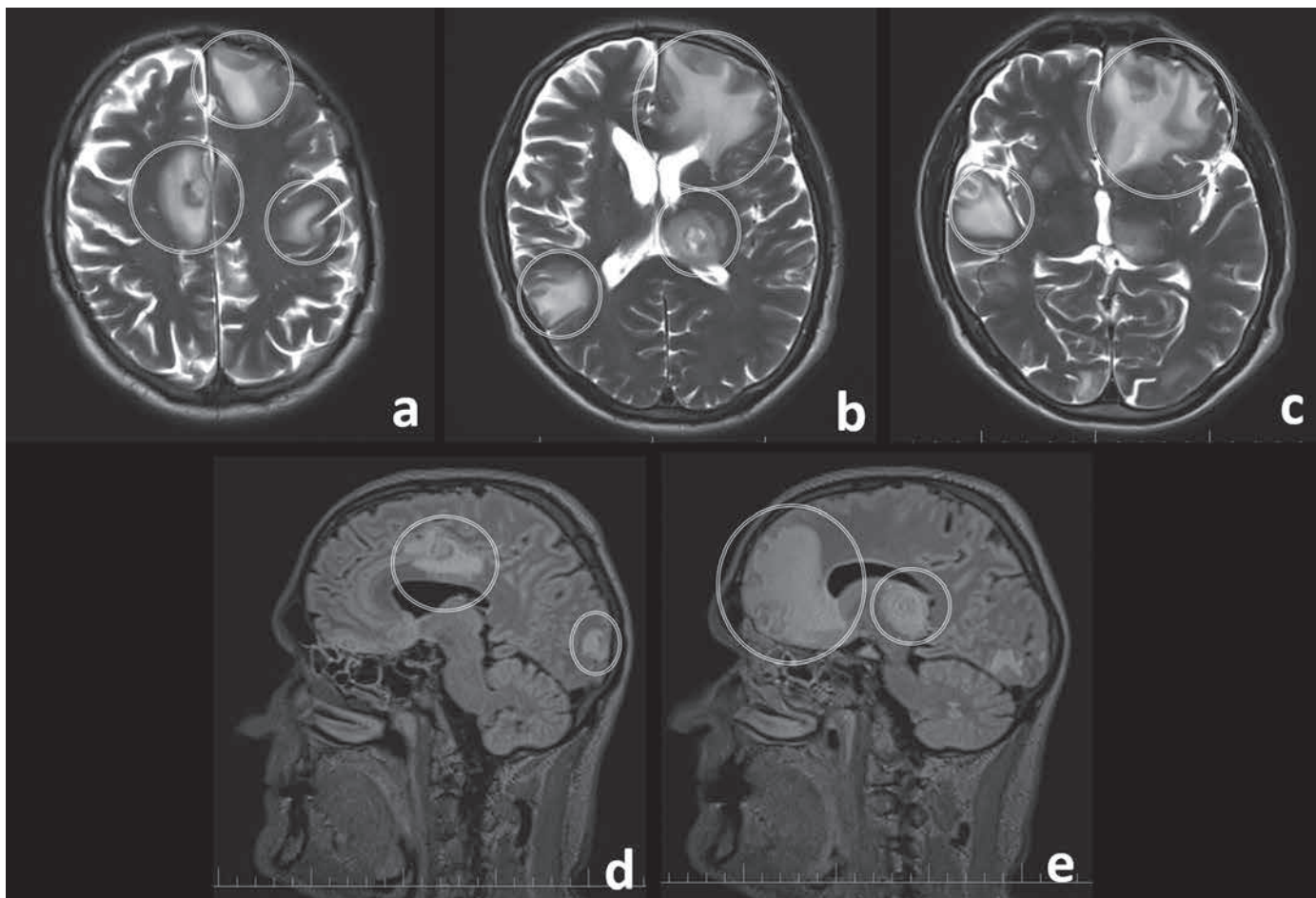
V rutinej diagnostike je zlatým štandardom nepriama diagnostika, čiže dôkaz špecifických protilátok proti *T. gondii* (IgG, IgM, IgA, reakcia väzby komplementu pre dôkaz celkových protilátok a aviditný test pre stanovenie sily väzby antigén – protilátka). Sérologické vyšetrenie by malo v prvom rade zistiť, či je pacient infikovaný, a ak áno, v druhom kroku určiť štádium infekcie. Detekcia DNA *T. gondii* pomocou PCR sa považuje za nenahraditeľnú v diagnostike toxoplazmózy u imunosuprimovaných pacientov s AIDS, transplantovaných a u ďalších imunokompromitovaných osôb, pri očnej a kongenitálnej toxoplazmóze. Veľmi dôležitou informáciou pri diagnostike suspektnej neurotoxoplazmózy, očnej či kongenitálnej toxoplazmózy je vyšetrenie okrem likvoru, očnej tekutiny či plodovej vody paralelne aj sérum pacienta. Správne a včasné určenie štádia toxoplazmózy je rozhodujúcim signálom na začatie terapie (pyrimetamín, sulfónamidy a spiramycín).

Infekciu možno predchádzať v podobe preventívnych opatrení, najmä v dodržiavaní prísnych hygienických návykov (umývanie ovocia či zeleniny pred konzumovaním, umývanie rúk po kontakte s pôdou, dostatočná tepelná úprava mäsa), ale i v sérologickom skríningu rizikových skupín (tehotné ženy a transplantovaní pacienti).

Klinické nálezy a laboratórna identifikácia neurotoxoplazmózy

Dokumentujeme veľmi raritne diagnostikovaný prípad neurotoxoplazmózy u 60-ročného HIV pacienta v štádiu AIDS. Pacient bol prijatý vo februári 2019 na neurologické oddelenie nemocnice v Skalici z dôvodu niekoľkokomesačných febrilit, respiračných i močových infekcií a prekonanej tromboflebitídy. Pri prijatí bol pacient mobilný, pri vedomí, spolupracujúci, tlakovo a pulzovo stabilizovaný. V marci 2019 sa stav hospitalizovaného začal rapídne zhoršovať, bol u neho zaznamenaný rozvoj ataxie, bradypsychizmu, komunikoval stručne, nie vždy zrozumiteľne, často vracal a mal epileptické záchvaty. Rádiológovia pomocou CT a MR vyšetrení mozgu detegovali mnohopočetné ložiskové nálezy (16 ložísk na periférii, **obrázok 1a – e**) a CT vyšetrenie brucha potvrdilo fokálne lézie (suspekt. MTS) na pečeni. V mozgu bola lokalizácia multifokálnych lézií supra- a infratentoriálne, kortikosubkortikálne so zasahovaním do bielej hmoty, corpus callosum, v ľavom

Obrázok 1 a – e. MR mozgu: postihnutie bielej aj sivej hmoty, mnohopočetné ložiská prevažne na periférii, ale taktiež v mozočku a corpus callosum



(prepojenie mozgových hemisfér, foto: D. Lisická, L. Greguš)

talame, v pravom putamene, v mozočku s perifokálnym edémom. Z laboratórných vyšetrení bola dokázaná reaktivita na HIV, čo bolo následne v NRC potvrdené a potvrdené ako HIV pozitívita. Absolútny počet CD4+ T-lymfocytov klesol na hodnotu 0,11. Pacient bol následne preložený na Klinikum infektológie a geografickej medicíny LF UK v Bratislave.

Echinokokovú ani toxokarovú neuroinfekciu sme v parazitologickom oddelení Medirex, a. s., nedokázali. Pomocou real-time PCR sme však detegovali DNA *Toxoplasma gondii* v likvore (**obrázok 2**), pričom k intratekálnej produkcii protilátok nedošlo a v sére boli prítomné iba protilátky triedy IgG proti *T. gondii* (**obrázok 3**). Na základe laboratórných i klinických výsledkov sme stanovili suspektný diagnostický záver svedčiaci o neurotoxoplazmóze.

Napriek podávanej terapii (daraprim, emticitabinum/tenofovir a darunavir) sa zdravotný stav pacienta zhoršoval. Vedomie bolo na úrovni somnolencie, došlo k strate reči i pohyblivosti všetkých končatín. Aj pri komplexnej starostlivosti sa prehlbovala porucha vedomia i s respiračnou insuficienciou,

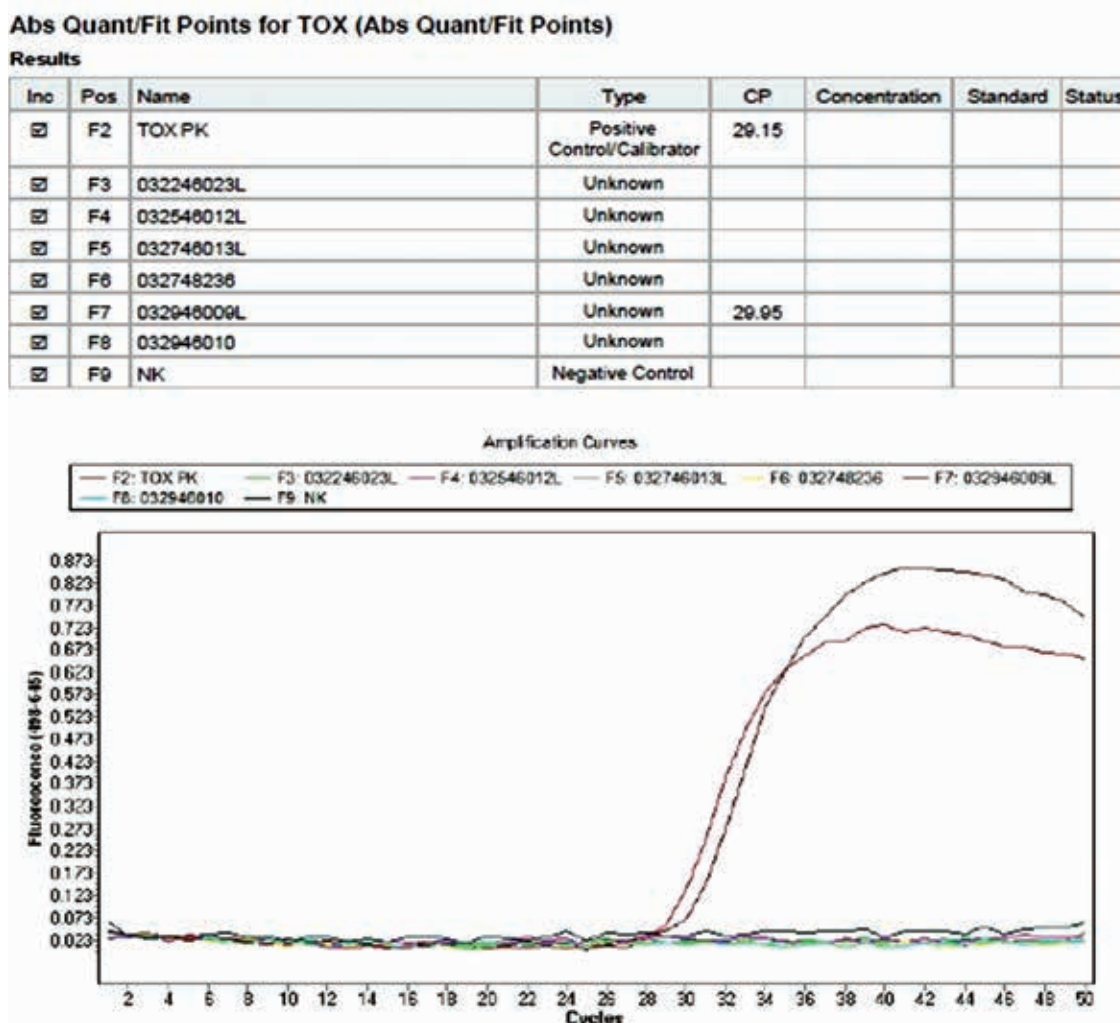
až pacient umrel dňa 7. 4. 2019 (exitus letalis). Pitevný nález sa taktiež viac-menej prikláňal k diagnostickému záveru toxoplazmovej meningoencefalitíde.

Zhrnutie

Predstavili sme v poradí 4. prípad neuroinfekcie spôsobenej tkanivovým parazitom *T. gondii* na Slovensku, ktorý sa však ako jediný skončil fatálne. Vzhľadom na vysoký výskyt toxoplazmózy (40 %) v našich podmienkach a následnej latentnej infekcie žiada si toto ochorenie významnú pozornosť najmä z dôvodu reaktívácie tejto infekcie počas imunosupresie (onkologické ochorenie, transplantácie, AIDS, gravidita). Prezentovaný prípad neurotoxoplazmózy spôsobenej oportúnnym parazitom poukazuje na nevyhnutnosť systematicky vyšetrovať imunosuprimované osoby (AIDS, pacienti v transplantačnom programe) na prítomnosť toxoplazmovej infekcie.

Práca bola podporená projektom KEGA 013TTU-4/2019.

Obrázok 2. Dôkaz DNA *Toxoplasma gondii* pomocou real-time PCR, primery amplifikujúce 134 bp, opakujúci sa element z genómu *T. gondii*, hybridizačná próba Red 640



Obrázok 3. Parazitologicko-sérologické vyšetrenia na diagnostiku suspektnej neuroinfekcie

Parameter	Výsledok	Jed.	Textový výsledok	Ref.interval
L_Toxoplasma gondii PCR	pozit.			
S_Toxoplasma IgA - ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1:100)
S_Toxoplasma IgG - ELISA	49,378	IU/ml	pozitívny	(cut-off 15)
S_Toxoplasma IgM - ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1:100)
S_Toxoplasma KFR:	negat.			
L_Toxoplasma IgA - ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1:100)
L_Toxoplasma IgG - ELISA		IU/ml	negatívny	(cut-off 15)
L_Toxoplasma IgM - ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1:100)
Interpretácia výsledku:				
Ide o neštandardný sérologický toxoprofil v porovnaní s výsledkom PCR reakcie. Prítomnosť IgG protilátok iba v sére pacienta svedčia o latentnej toxoplazmovej infekcie. Avšak pozitívny výsledok real time PCR (2 krát opakovaný) nevylučuje, že môže ísť o neurotoxoplazmovú infekciu. Po obdržaní tohto výsledku je nutné pre objektívnejšie vyhodnotenie tejto situácie urobiť kontrolné vyšetrenie minimálne vyšetrenia séra na prítomnosť protilátok a ak by bolo možné aj likvor pacienta. Urgentnosť terapie odporúčame zvážiť podľa kliniky pacienta.				
Dr. Boldiš				
S_E.histolytica IgG - ELISA		U	negatívny	(cut-off 10)
S_Taenia solium IgG - ELISA		U	negatívny	(cut-off 10)
Poznámka:				
L TOX PCR uvoľnil Dr. Boldiš				
S_E.granulosus IgG - ELISA			negatívny	(cut-off 1:100)
S_E.granulosus IgG - hemaglut	negat.			
S_Toxocara IgG - ELISA		titer	negatívny	(cut-off 1:100)
S_E.multilocularis IgG EIA			negatívny	(cut-off 1:100)

POUŽITÁ LITERATÚRA

- Garcia LS. Diagnostic medical parasitology. 5th ed., ASM Press, Washington, D.C. 2007; 1202 s.
- Hurley RA, Taber KH. Latent Toxoplasmosis gondii: emerging evidence for influences on neuropsychiatric disorders, Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2012; 24: 376-383.
- Mehlhorn H. Encyclopedia of Parasitology, III. (Eds.), Springer (ed.), New York 2008; 1573 s.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. Manual of Clinical Microbiology. ASM press, Washington, D.C. 2007; 2399 s.
- Ondriska F, Boldiš V, Garajová M, Mrva M. Klinická parazitológia 1. vyd. Bratislava UK Prírodovedecká fakulta. 2016; 233 s
- Ondriska F, Boldiš V, Reiterová K. Parazitológia pre všeobecných lekárov, vyd. Edičný rad pre všeobecného lekára číslo 5, Raabe, Bratislava, 2015; 5: 116 s.
- Ondriska F, Čatár G, Vozárová G. The significance of complement fixation test in clinical diagnosis of toxoplasmosis. Bratisl Lek Listy 2003; 104, 189-196.
- Parlog A, Schlüter D, Dunay IR. Toxoplasma gondii-induced neuronal alterations. Parasite Immunology 2015; 37, 159-170.
- Schmidt DD, Roberts LS. Foundations of parasitology. Eight ed., McGraw-Hill Companies, N.York, 2009; 701 s
- Strhársky J, Klement C, Hrubá F. Seroprevalence of Toxoplasma gondii antibodies in the Slovak Republic. Folia Microbiologica 2009; 54: 553-558.



RNDr. Vojtech Boldiš, PhD.

Klinická mikrobiológia, Úsek parazitológie, Medirex, a. s.
Galvaniho 17/C, 820 16, Bratislava
e-mail: vojtech.boldis@medirex.sk