

Serologische diagnostiek van toxoplasmose bij immunocompetente patiënten en zwangeren

Serological diagnosis of toxoplasmosis in immunocompetent individuals and pregnant women

Auteurs T. van Gool, H. Gilis en D. Haddad

Trefwoorden aviditeit, diagnostiek, serologie, toxoplasma

Key words avidity, diagnosis, serology, toxoplasma

Samenvatting

De diagnostiek van toxoplasmose bij immunocompetente patiënten en zwangeren vindt plaats door middel van serologisch onderzoek naar specifiek IgG en IgM tegen toxoplasma. Grote individuele variatie in de productie van specifiek IgG en IgM maakt de klinische interpretatie vaak lastig. Voor een goede beoordeling van de serologie is het belangrijk dat het laboratorium de IgG- en IgM-uitslagen (semi)kwantitatief weergeeft en de respons in sterkteklassen uitdrukt. Het gebruik van een nieuwe serologische test, het meten van de aviditeit van specifiek IgG, geeft aanvullende informatie. De toepassing van een interpretatietabel, in combinatie met de klinische bevindingen, maakt de interpretatie van de serologische bevindingen relatief eenvoudig.

(*Tijdschr Infect* 2006;1:190-8)

Summary

Diagnosis of toxoplasmosis in immunocompetent individuals and pregnant women is performed by serological methods, especially specific IgG and IgM tests. However, due to large individual variation in production of specific IgG and IgM, clinical interpretation is often difficult. To facilitate interpretation of serological results the laboratory should express IgG and IgM results (semi) quantitative and in separate classes. Measurement of avidity of specific IgG is a useful new serological test which provides additional information. Use of an interpretation table, combined with clinical findings, strongly facilitates interpretation of serological findings.

Inleiding

Toxoplasma gondii is een eencellige parasiet die voor het eerst werd waargenomen door Nicolle en Manceau in 1908 bij het Noord-Afrikaanse knaagdier *Ctenodactylus gundi*. Onderzoek in de twintigste eeuw heeft uitgewezen dat een groot deel van de wereldbevolking met deze parasiet geïnfecteerd is. In Nederland neemt de seroprevalentie toe van circa 15% bij 15-jarigen tot 70% bij mensen van 60 jaar.¹ Het merendeel van de toxoplasma-infecties verloopt asymptomatisch. Indien er symptomen zijn, spreekt men van toxoplasmose. Toxoplasmose bij patiënten

die immunocompetent zijn, heeft vaak een mild en 'self-limiting' ziektebeloop. Bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn, bijvoorbeeld door hematologische maligniteiten, orgaantransplantaties of aids, kan de ziekte fataal verlopen. Weer andere problematiek wordt gezien bij toxoplasmose van het oog en bij congenitale toxoplasmose. De verschillende klinische entiteiten vragen een verschillende aanpak ten aanzien van de diagnostiek en de therapie. Dit artikel richt zich met name op de serologische diagnostiek van toxoplasmose bij immunocompetente patiënten en bij zwangeren.

Symptomen van toxoplasmose bij immuuncompetente patiënten

Algemene verschijnselen van toxoplasmose

Bij 10-20% van de volwassenen en kinderen die een toxoplasma-infectie doormaken, worden klinische verschijnselen waargenomen.^{2,3} Het meest frequent wordt een lymfadenopathie gezien. Deze is meestal subocipitaal en cervicaal gelokaliseerd, maar kan ook supraclaviculair, axillair en inguinaal aanwezig zijn. Bij palpatie zijn de klieren meestal discreet, niet pijnlijk, vaak minder dan 3 cm in diameter en variabel in consistentie. Toxoplasmose is de oorzaak van naar schatting 3-7% van alle significante lymfadenopathieën. In plaats van toxoplasmose wordt vaak gedacht aan lymfadenopathie door de ziekte van Hodgkin of lymfomen. Na extirpatie en histologisch onderzoek van de lymfeklier, waarbij een voor toxoplasma kenmerkend histologisch beeld gezien wordt, wordt de diagnose toxoplasmose overwogen. Retroperitoneale of mesenteriale lymfadenopathie kan buikpijn veroorzaken. Lymfadenopathie kan een aantal maanden tot circa 1 jaar na de primaire infectie blijven bestaan.^{2,3}

Behalve lymfadenopathie komen in de acute fase ook koorts, algemene malaise, hoofdpijn, nachtzweeten, myalgieën, keelpijn en maculopapillaire uitslag voor. Deze symptomen verdwijnen in de regel binnen 1 tot enkele maanden. Regelmatig treedt een uitgesproken moeheid op, wat voor de patiënt zeer verontrustend is. Deze moeheid kan ook na de acute fase aanhouden, maar verdwijnt vrijwel altijd spontaan binnen een jaar. Bij deze klachten is therapie niet geïndiceerd. De symptomatologie van acute toxoplasmose heeft overeenkomsten met de symptomen bij onder andere een infectie met het cytomegalovirus, het Epstein-Barrvirus of met hiv.⁴ In zeldzamere gevallen kan acute toxoplasmose zich bij immuuncompetente personen manifesteren als een gegeneraliseerd beeld met myocarditis (met aritmie, pericarditis en hartfalen), myositis (lijkend op polymyositis), hepatitis en encefalitis.^{2,3}

Oculaire toxoplasmose

Oculaire toxoplasmose bij immuuncompetente patiënten als gevolg van een postnataal verworven infectie komt vaker voor dan voorheen gedacht werd.^{5,6} Vroeger werd dit ziektebeeld vooral beschouwd als een late complicatie van congenitale toxoplasmose. Acute chorioretinitis bij een postnataal verworven toxoplasma-infectie kan zich manifesteren door verminderd zicht, scotomen, pijn, fotofobie en epiphora.³ Wanneer de macula is aangedaan, kan verslechtering of verlies van de centrale visus optreden. Meestal betreft het 1 oog. Toxoplasmachorioretinitis kan optreden in de acute

fase na een primaire infectie met toxoplasma, maar ook in de daaropvolgende jaren. Het proces kan recidiveren en aanleiding geven tot een compleet of partieel visusverlies. Bij patiënten met acute chorioretinitis als gevolg van een postnataal verworven toxoplasma-infectie, zal serodiagnostiek vaak aanwijzingen geven voor een 'recente' of 'vrij recente' infectie. Wanneer de oogproblemen berusten op een congenitale toxoplasmose, zal het serologisch onderzoek aanwijzingen geven voor een lang(er) geleden doorgemaakte infectie.

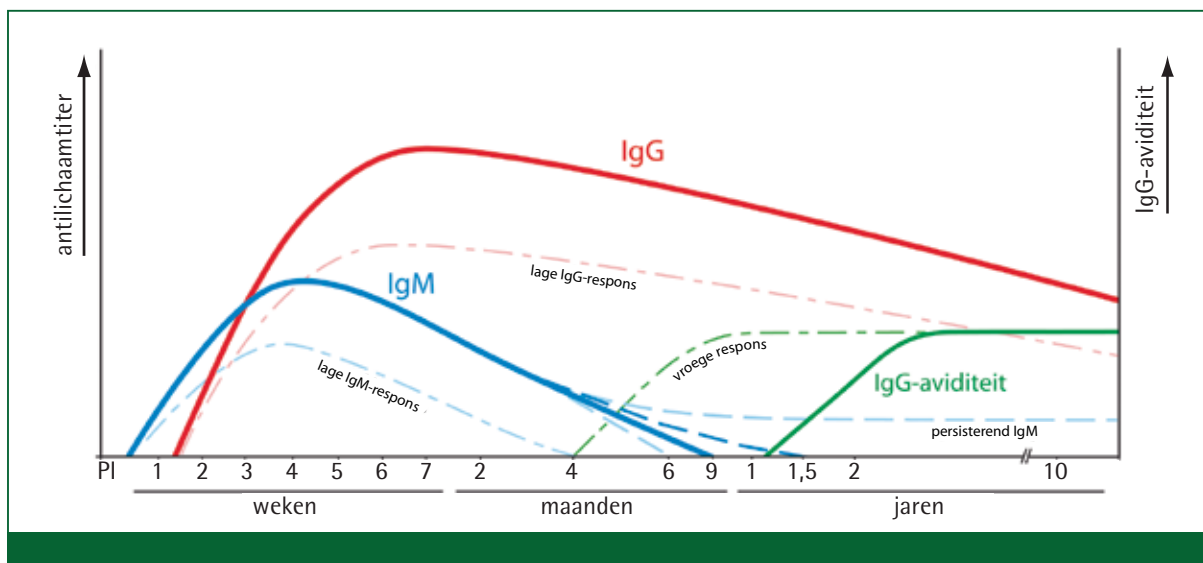
Toxoplasmose bij zwangeren

De symptomen van een primaire toxoplasma-infectie bij een zwangere zijn gelijk aan die bij iemand die niet zwanger is. Bij zwangeren verloopt de infectie eveneens vaak asymptomatisch. Een primaire infectie die tijdens de zwangerschap plaatsvindt, kan aanleiding geven tot een congenitale infectie bij het kind. Indien de primaire infectie voor de zwangerschap plaatsvond, is de kans op een congenitale infectie vrijwel nihil. Het risico op congenitale transmissie heeft geen relatie met het al dan niet optreden van symptomen bij de zwangere, maar wel met het moment in de zwangerschap waarop de primaire infectie optreedt. Een primaire toxoplasma-infectie in het eerste trimester van de zwangerschap leidt in 10-25% van de gevallen tot een congenitale infectie. Dit risico loopt sterk op tot respectievelijk 30-45% in het tweede en 60-65% in het derde trimester.³ De diagnostiek bij een neonaat die verdacht is op congenitale toxoplasmose, dient in een referentiecentrum uitgevoerd te worden, omdat hierbij aanvullende diagnostiek verricht moet worden.

Diagnostiek van toxoplasmose

Voor de diagnostiek van toxoplasmose bij immuuncompetente en immuungecompromitteerde patiënten zijn diverse technieken in gebruik. Serologisch onderzoek, isolatie van de parasiet door muizen- en weefselkweek, histologisch onderzoek, moleculair onderzoek met PCR, maar ook beeldvormende diagnostiek met een CT- en MRI-scan hebben alle een plaats in de diagnostiek bij de verschillende ziektebeelden en patiëntengroepen.⁷

Bij immuuncompetente patiënten met symptomen die passen bij toxoplasmose is diagnostiek met serologisch onderzoek in de regel voldoende. Indien bij deze patiënten oogafwijkingen worden waargenomen die passen bij toxoplasmose, bijvoorbeeld chorioretinitis, kan serologie uitgevoerd op oogvocht nuttige aanvullende informatie geven.



Figuur 1. Specifieke antilichaamrespons na een primaire toxoplasma-infectie. De niet-onderbroken lijnen bij IgG en IgM geven het gangbare patroon weer, de onderbroken lijnen tonen belangrijke afwijkende patronen. Het verloop van de IgG-aviditeit berust op metingen verkregen met de VIDAS®-test. Direct na een primaire infectie is de IgG-aviditeit laag. Een omslag naar een hoge aviditeit kan na 4 maanden worden waargenomen, maar vaak gebeurt dit later. PI=moment van de primaire infectie.

Ontwikkeling van specifiek IgG, IgM en omslag van lage naar hoge IgG-aviditeit

Voor de diagnostiek van toxoplasmose bij immunocompetente patiënten volstaat in de regel een bepaling van het specifiek IgG, IgM en de IgG-aviditeit. In de eerste week na een primaire infectie wordt specifiek IgM zichtbaar. De titers stijgen snel, bereiken na 4-8 weken een maximum en dalen vervolgens om na enkele maanden tot jaren te verdwijnen (zie *Figuur 1*).⁸⁻¹¹ Specifiek IgG verschijnt meestal 1-2 weken na het moment van de infectie, bereikt na 6-8 weken het maximum en daalt daarna langzaam in een periode van 1-2 jaar. Lage IgG-titers persisteren waarschijnlijk levenslang.^{9,10} De aviditeit van IgG (een maat voor de bindingskracht van antistof aan antigeen) is direct na een primaire infectie laag. Bij een deel van de patiënten wordt de IgG-aviditeit na 4 maanden hoog, bij een (groter) deel gebeurt dit pas vele maanden later.¹²

Technieken voor het aantonen van specifiek IgG, IgM en IgG-aviditeit

Sabin-Feldmankleurtest

De eerste test voor de serodiagnostiek van toxoplasmose werd ontwikkeld in 1948. Deze test, de Sabin-Feldman (SF)-kleurtest, is nog steeds de referentietechniek waarmee alle andere tests vergeleken worden.^{9,13,14} De test, waarmee primair IgG aangetoond wordt, ontleent zijn referentiefunctie

aan een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit. Tevens is het mogelijk om de hoogte van de antistofrespons nauwkeurig te meten, ook bij zeer hoge titers. Een nadeel van de test is dat er levende parasieten nodig zijn, waarvoor een moeilijk kweekstelsel vereist is. Wereldwijd wordt de test alleen in referentiecentra uitgevoerd. In Nederland wordt de test bij de Sectie Parasitologie in het AMC te Amsterdam uitgevoerd, onder andere voor de serodiagnostiek bij bijzondere patiëntengroepen (zwanteren en aids-patiënten) en voor de evaluatie van nieuwe serologische tests.

IFAT- en ELISA-technieken

Het gebruik van levende parasieten is lastig. Om die reden is na de SF-test een heel scala aan andere tests ontwikkeld. De immunofluorescentietest ('indirect fluorescent antibody test', IFAT) geeft IgG-waarden die vergelijkbaar zijn met die van de SF-kleurtest.¹⁵ Tegenwoordig wordt veel gebruik gemaakt van de ELISA. Het ELISA-principe wordt gebruikt in de grote, multifunctionele 'analyzers' die in veel Nederlandse laboratoria gebruikt worden en waarmee naast toxoplasmose, vele andere parameters bepaald worden. De meest gebruikte 'analyzers' in Nederland, waarmee zowel specifiek IgG als IgM bepaald kan worden, zijn de AxSYM® (Abbott Diagnostics) en de VIDAS® (bioMérieux). Naar schatting wordt 85% van de toxoplasma-uitslagen in Nederland verkregen met een 'analyzer'

van een van beide fabrikanten. Beide 'analyzers' leveren betrouwbare resultaten.^{16,17} Naast deze tests zijn in Nederland toxoplasmabepalingen van onder andere de firma's Beckman Coulter (Nederland) B.V., Diagnostic Products Corporation (DPC) Nederland bv en Dade Behring BV in gebruik.

IgG-aviditeit

De aviditeit van IgG is een maat voor de bindingskracht van specifieke antistoffen aan antigeen. Door toevoeging van ureum, een eiwitdenaturerend reagens, wordt de bindingskracht gemeten. Met de VIDAS[®] kan de IgG-aviditeit bepaald worden. Een hoge IgG-aviditeit met deze test betekent dat de primaire infectie ten minste 4 maanden daarvoor heeft plaatsgevonden.^{12,18} Bij onderzoek tijdens de zwangerschap is dit belangrijke informatie, omdat een hoge aviditeit, gemeten in een bloedmonster in de eerste 4 maanden van de zwangerschap, aangeeft dat de primaire infectie voor de conceptie heeft plaatsgevonden. Daarmee is de kans op een congenitale infectie vrijwel nihil. Een lage aviditeit heeft weinig klinisch belang, omdat deze uitslag kan passen bij een recente toxoplasma-infectie, maar ook bij een infectie die al meer dan een jaar geleden heeft plaatsgevonden.

Agglutinatie tests

Agglutinatie tests zijn goed bruikbaar voor de diagnostiek van toxoplasmose. Een eenvoudig uit te voeren latexagglutinatie test geeft snelle resultaten die goed overeenkomen met die van de SF-kleurtest.^{19,20} De 'immunosorbent agglutination assay' (ISAGA, bioMérieux) is een agglutinatie test die veel gebruikt wordt vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit voor specifiek IgA en IgM.^{8, 21-23}

'Western blotting'

Met deze techniek kan in detail de antistofproductie tegen verschillende antigenen van de parasiet bestudeerd worden. De toepassing van deze techniek is beperkt tot bijzondere klinische vraagstellingen, bijvoorbeeld bij de diagnostiek van congenitale toxoplasmose bij de neonat.

Gebruik van serologische tests bij diagnostiek van toxoplasmose bij verschillende patiëntengroepen

Immuuncompetente patiënten en zwangeren

Bij immuuncompetente patiënten en zwangeren volstaat in de regel een IgG- en IgM-bepaling, eventueel aangevuld met een IgG-aviditeitsmeting.

Neonaten met verdenking op congenitale toxoplasmose

Bij neonaten met een verdenking op congenitale toxoplasmose moet zowel serumonderzoek van de neonat als van de moeder plaatsvinden, waarbij het serum op hetzelfde moment moet zijn afgenomen. Het specifiek IgG van de neonat (en van de moeder) kan bepaald worden met de eerder genoemde 'analyzers'. Voor het aantonen van specifiek IgM en IgA bij de neonat zijn de ISAGA-M en -A bij uitstek geschikt, door de combinatie van hoge sensitiviteit (met een aangepaste serumverdunding) en specificiteit.^{8,21-23} Indien een of beide tests in het navelstrengbloed positief is of zijn, moet het onderzoek na ongeveer 10 dagen herhaald worden. Indien de tests op dat moment nog steeds positief zijn (IgA en/of IgM), dan is dit een zeer sterke aanwijzing voor congenitale toxoplasmose. Naast IgA- en IgM-bepalingen is aanvullend western-blottingonderzoek zinvol. Hierbij wordt de reactiviteit van specifiek IgG van moeder en kind vergeleken.^{7,21,24} De aanwezigheid van extra banden in de 'blot' van de neonat, ten opzichte van de moeder, is een sterke aanwijzing voor congenitale toxoplasmose. Het goed uitvoeren van deze 'western blotting' is moeilijk en de interpretatie moet met zorg gebeuren.

Patiënten met immuunsuppressie

Bij een verdenking op reactivatie (of een primaire infectie) bij patiënten met immuunsuppressie moet standaard specifiek IgG en IgM bepaald worden. Bij een reactivatie van toxoplasmose bij deze patiënten wordt specifiek IgM zelden aangetoond. Specifiek IgG kan zowel laag als hoog positief zijn. Bij vervolgonmonsters kan een daling of een stijging van de hoeveelheid IgG worden waargenomen.^{3,8,13} De interpretatie van de toxoplasmaserologie bij deze patiëntengroep is sterk afwijkend van de interpretatie bij immuuncompetente patiënten en valt buiten het kader van dit artikel.

Beperkingen en problemen bij gebruik van verschillende technieken

Belang van combinatie van technieken

Serodiagnostiek naar toxoplasmose dient antwoord te geven op de vraag of de klachten van de patiënt veroorzaakt worden door een toxoplasma-infectie. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, is het essentieel om het moment van de primaire infectie zo goed mogelijk te schatten, omdat de verschillende klinische manifestaties alleen op bepaalde tijden na de primaire infectie waargenomen worden. Koorts wordt bijvoor-

beeld alleen in het acute stadium van de infectie gezien, terwijl lymfadenopathie en moeheid tot maanden na de primaire infectie kunnen persisteren.

Het bepalen van het moment van de infectie is ook van groot belang in het geval van een zwangerschap: een primaire infectie voor de zwangerschap geeft vrijwel nooit aanleiding tot congenitale toxoplasmose, terwijl een infectie tijdens de zwangerschap een reële kans op een congenitale infectie met zich meebrengt.

Het bepalen van het moment van de primaire infectie kan alleen met een combinatie van de (semi)kwantitatief bepaalde IgG- en IgM-waarde, eventueel aangevuld met een IgG-aviditeitsmeting en/of het onderzoeken van een tweede serummonster.

Specifiek IgM: noodzaak, maar ook bron van verwarring

De belangrijkste parameter voor het aantonen van een recente toxoplasma-infectie is specifiek IgM. Vrijwel elke immuuncompetente patiënt met toxoplasmose maakt in de acute fase specifiek IgM, deze methode is dan ook essentieel voor het goed kunnen bepalen van het moment van de infectie.^{11,25} Het gebruik van de IgM-bepaling is echter niet eenvoudig. Technisch kan een IgM-bepaling gestoord worden door onder andere antinucleaire antistoffen of reumafactor, wat aanleiding kan geven tot fout-positieve uitslagen.¹¹ Bij de IgM-bepaling met VIDAS[®] komt dit echter, door een dubbelsandwichmodel, niet of nauwelijks voor. Bij de IgM-bepaling met AxSYM[®] wordt voor reumafactor intern gecorrigeerd.¹⁶ Een grote(re) bron van verwarring is het 'natuurlijk' voorkomend IgM en met name het lang aanwezig blijven van specifiek IgM na een doorgemaakte toxoplasma-infectie. Dit laatste is de belangrijkste oorzaak van de problemen bij de interpretatie van de toxoplasmaserologie. Na een primaire infectie kan specifiek IgM na 3 tot 4 maanden verdwijnen, maar vaak blijft het langer aantoonbaar (6-9 maanden) met uitschieters tot 2-10 jaar.^{2,11,26-28} Dit alles maakt dat een positieve IgM-bepaling niet direct gelijk staat aan een recente toxoplasma-infectie en dat nauwkeurige analyse nodig is voor een goede interpretatie.

Interpretatietabel voor serodiagnostiek van toxoplasmose: gebruik van een combinatie van IgG, IgM en IgG-aviditeit voor de bepaling van het moment van de primaire infectie

Essentiële informatie uit het laboratorium

Bij een verdenking op toxoplasmose moet in het laboratorium zowel specifiek IgG als IgM bepaald worden. De uitslag moet (semi)kwantitatief weer-

gegeven worden. Uitslagen als 'IgG-positief' en 'IgM-positief' zijn onbruikbaar voor een goede klinische interpretatie. De meest gebruikte technieken in Nederland, de AxSYM[®] en de VIDAS[®], geven standaard een (semi)kwantitatieve waarde bij de IgG- en IgM-bepaling. De waarde van IgG wordt in deze tests uitgedrukt in internationale units per milliliter (IU/ml). Deze waarden zijn verkregen door gebruik te maken van internationale referentiesera van de 'World Health Organization'.²⁹ Aan de (semi)kwantitatieve waarden verkregen met de AxSYM[®] en VIDAS[®] kan vrij eenvoudig een sterkte-indeling gegeven worden: negatief, zwak/matig positief en sterk positief. De IgG-waarden verkregen met de AxSYM[®] worden in het AMC als volgt geïnterpreteerd: waarden <3 IU/ml negatief, tussen 3 en 300 IU/ml zwak/matig positief en >300 IU/ml sterk positief. De AxSYM[®]-IgM is negatief met een index van <0,5, zwak/matig positief tussen 0,5 en 2 en sterk positief >2. Een vergelijkbare indeling kan door medisch microbiologen en klinisch chemici gegeven worden aan IgG- en IgM-waarden verkregen met de VIDAS[®] en andere tests waar een (semi)kwantitatieve uitslag mee verkregen wordt. Een dergelijke sterkte-indeling is zeer belangrijk voor een goede klinische interpretatie.

Indien bij de eerste test een positieve IgM-waarde wordt gevonden, dan dient het laboratorium sera te bewaren (bij -20°C). Voor een goede interpretatie is soms een herhaling nodig, 3 weken na de afname van het eerste monster, en dienen beide monsters simultaan onderzocht te worden op een stijging van de IgG-waarde. Bij een drievoudige IgG-stijging in het tweede monster is het vrijwel zeker dat de toxoplasma-infectie in de voorafgaande 6-8 weken heeft plaatsgevonden.

Gebruik van interpretatietabel voor serodiagnostiek van toxoplasmose

Het gecombineerde gebruik van specifiek IgG, IgM en IgG-aviditeit biedt goede mogelijkheden voor een betrouwbare serodiagnostiek. Door sterke individuele variatie in de antilichaamrespons is de interpretatie echter vaak lastig. De interpretatietabel (zie *Tabel 1* op pagina 195) is ontwikkeld om, uitgaande van routinematig verkregen specifieke IgG-, IgM- en eventueel IgG-aviditeitswaarden, snel te bepalen of de gevonden uitslag klinisch relevant is. De tabel is alleen bedoeld voor toxoplasmose bij immuuncompetente patiënten en kan niet worden gebruikt bij patiënten met immuunsuppressie of bij de diagnostiek van congenitale toxoplasmose bij de neonaat.

Tabel 1. Interpretatietabel voor toxoplasrose bij immuuncompetente patiënten en zwangeren.

Combinatie	Waarde specifiek IgG en IgM tegen <i>Toxoplasma</i>		Nut uitvoering/waarde aviditeit IgG	Interpretatie na eerste bloedmonster op basis van IgG, IgM en eventueel aviditeit IgG	Toxoplasrose mogelijk oorzaak symptomen	Herhalen onderzoek na 3 weken	Waarde IgG tweede monster	Interpretatie na tweede bloedmonster	Toxoplasrose mogelijk oorzaak symptomen
	IgG	IgM							
1	negatief	negatief	niet van toepassing	geen toxoplasma-infectie doorgemaakt		nee			
2	negatief	zwak/matig/sterk	uitvoeren test niet mogelijk	geen toxoplasma-infectie of recente toxoplasma-infectie*		ja	IgG gelijk	geen aanwijzing voor toxoplasma-infectie	
3	zwak/matig	negatief	niet nodig	geen recente toxoplasma-infectie, primaire infectie één-enkele jaren geleden		nee		recente toxoplasma-infectie, primaire infectie <6-8 weken geleden	
4	sterk	negatief	niet nodig; als extra controle in zwangerschap kan aviditeitstest nuttig zijn	geen recente toxoplasma-infectie, primaire infectie enkele maanden-jaren geleden		nee			
5	zwak/matig	zwak/matig/sterk	test niet aanwezig/aviditeit laag	mogelijk recente toxoplasma-infectie		ja	IgG gelijk	geen recente toxoplasma-infectie, primaire infectie enkele maanden-jaren geleden	
			aviditeit hoog	geen recente toxoplasma-infectie, primaire infectie 4 maanden-enkele jaren geleden		nee		recente toxoplasma-infectie, primaire infectie <6-8 weken geleden	
6	sterk	zwak/matig	test niet aanwezig/aviditeit laag	vrij recente toxoplasma-infectie, primaire infectie enkele maanden-1,5 jaar geleden		nee <small>(in zwangerschap soms nuttig; zie combinatie 5 tweede monster)</small>			
			aviditeit hoog	vrij recente toxoplasma-infectie, primaire infectie 4 maanden-1,5 jaar geleden		nee			
7	sterk	sterk	aviditeit vrijwel altijd laag; als extra controle in zwangerschap kan aviditeitstest nuttig zijn	recente toxoplasma-infectie, primaire infectie één-enkele maanden geleden		nee <small>(in zwangerschap soms nuttig; zie combinatie 5 tweede monster)</small>			

*=een zeer vroege infectie komt bij deze serologische combinatie zeer zelden voor, **=significante stijging IgG-waarde ten opzichte van het eerste monster bij simultaan testen. Verklaring gebruik kleurenvlakken in de kolom *Toxoplasrose mogelijk oorzaak symptomen*: rood geeft aan dat de serologische uitslag mogelijk van klinisch belang is en zwart dat er vrijwel zeker geen klinische betekenis is. In een vlak waar beide kleuren voorkomen, geeft het aandeel van de 2 kleuren aan wat klinisch het meest waarschijnlijk is.

De tabel is gebaseerd op literatuurgegevens over het verloop van de antistofrespons en praktijkervaring met de diverse serologische technieken. In de tabel worden de door het laboratorium gemeten IgG- en IgM-waarden gegroepeerd in 7 combinaties. Deze combinaties hebben een verschillende klinische interpretatie en komen in de praktijk frequent voor. Bij de interpretatie wordt gebruikgemaakt van de indeling 'recente', 'vrij recente' en 'niet-recente' infectie, wat de tijd aangeeft tussen het moment van onderzoek en de primaire infectie. Dit bepaalt in hoge mate of de klachten van de patiënt door een toxoplasma-infectie veroorzaakt kunnen worden. Een mogelijke associatie met de kliniek is zichtbaar gemaakt met de zwartrode vlakken in de tabel. Rood geeft aan dat toxoplasmose de oorzaak kan zijn van de klachten, zwart dat de klachten van de patiënt zeer waarschijnlijk niet door toxoplasmose veroorzaakt worden. In een vlak waar beide kleuren voorkomen, geeft het aandeel van de 2 kleuren aan wat klinisch het meest waarschijnlijk is. Andere kolommen in de tabel geven aanvullende informatie, onder andere over het gebruik van de aviditeit en de interpretatie.

Bij bepaalde combinaties van IgG en IgM kan op basis van 1 bloedmonster een goede interpretatie worden gegeven (combinaties 1, 3 en 4). Bij andere serologische combinaties (bijvoorbeeld combinatie 5) kan onderzoek van een tweede monster nodig zijn.

De interpretatie is eenvoudig bij combinaties 1 en 3. Bij combinatie 1 heeft geen toxoplasma-infectie plaatsgevonden en bij combinatie 3 heeft de infectie jaren geleden plaatsgevonden. In beide gevallen is een toxoplasma-infectie vrijwel nooit de oorzaak van de klachten.

Bij combinatie 2 is het onwaarschijnlijk dat toxoplasmose de oorzaak van de klachten is. Waarschijnlijk betreft het hier een patiënt die in het geheel geen toxoplasma-infectie heeft doorgemaakt en waarbij de IgM-meting fout-positief is. Een enkele keer betreft het echter een zeer recente toxoplasma-infectie, waarbij de IgG-respons nog moet opkomen. In die situatie zijn de symptomen pas kort (1 tot enkele weken) aanwezig. Bij een vervolgonderzoek, 3 weken na het eerste onderzoek, zal hierbij een significante IgG-stijging te zien zijn.

Met combinatie 4 is de interpretatie lastiger. Bij deze combinatie is er een sterk positieve IgG-waarde, maar is IgM negatief. Uitgaande van de gevoelige IgM-bepalingen op AxSYM® en VIDAS® is het zeer aannemelijk dat het moment van de primaire infectie ten minste 6-9 maanden eerder -of nog langer geleden (1-2 jaar)- ligt. Indien de patiënt

op het moment van het onderzoek een meer acuut ziektebeeld heeft (koorts, malaise, myalgieën), dan is toxoplasmose vrijwel zeker niet de oorzaak van de klachten. Als de patiënt lang (>6 maanden) persisterende lymfadenopathie en moeheidsklachten heeft, dan kan toxoplasmose een mogelijke verklaring voor de klachten zijn, al wordt dit in de praktijk zelden gezien.

Combinatie 5 komt in de praktijk veel voor en geeft vaak aanleiding tot verwarring bij de interpretatie. Meestal is er sprake van een jaren eerder doorgemaakte toxoplasma-infectie met persisterend IgM, een situatie waarbij symptomen vrijwel nooit gerelateerd zijn aan een toxoplasma-infectie en er, in geval van zwangerschap, ook geen risico is op een congenitale infectie. Met deze serologische combinatie is het bepalen van het moment van de primaire infectie echter vaak uiterst lastig. Wanneer de IgG-aviditeit hoog is, ligt het moment van infectie ten minste 4 maanden eerder. De symptomatologie van de patiënt houdt in deze situatie meestal geen verband met een toxoplasma-infectie. Alleen lang bestaande moeheidsklachten en/of lymfadenopathie kunnen er in een enkel geval mee verklaard worden. Bij een lage aviditeit ontbreekt verdere informatie over het tijdstip van infectie. Hierbij is het verrichten van een tweede bloedonderzoek, 3 weken na het eerste, zinvol. Als bij simultaan testen van beide monsters de IgG-waarden gelijk zijn, dan heeft de infectie tenminste 6-8 weken geleden plaatsgevonden. Meestal is dit zelfs vele maanden tot jaren geleden, maar dit is niet met zekerheid vast te stellen. Bij een significante stijging van IgG in het tweede monster is er sprake van een recente toxoplasma-infectie. Eventuele symptomen houden dan zeker verband met toxoplasmose.

Combinatie 6 wijst meestal op een vrij recent doorgemaakte toxoplasma-infectie. De IgG-waarde heeft meestal zijn maximum bereikt en de IgM-waarde is al aan het dalen. De primaire infectie heeft meestal meer dan 2 maanden geleden plaatsgevonden en om die reden heeft een herhalingsonderzoek meestal geen zin. Een hoge IgG-aviditeit geeft aan dat een primaire infectie meer dan 4 maanden geleden heeft plaatsgevonden. Een lage IgG-aviditeit (wat meestal gezien wordt) helpt niet verder met de tijdsbepaling van de primaire infectie. Een associatie met symptomen, in het bijzonder klachten van een langer bestaande lymfadenopathie en moeheid, is bij deze serologische combinatie goed mogelijk. De clinicus zal zich hierbij echter goed moeten informeren over de tijdsduur van de klachten.

Combinatie 7 is een sterke aanwijzing voor een recente

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij een verdenking op toxoplasmose dient zowel specifiek IgG als IgM bepaald te worden. De uitslagen dienen (semi)kwantitatief weergegeven te worden.
2. Een positieve IgG-aviditeitsmeting geeft aan dat de infectie ten minste 4 maanden geleden heeft plaatsgevonden.
3. Het gebruik van een interpretatietabel die uitgaat van (semi)kwantitatieve IgG- en IgM-waarden, met eventueel een IgG-aviditeitsmeting, maakt interpretatie van de uitslag voor de kliniek relatief eenvoudig.
4. Het meewegen van de aard en tijdsduur van de symptomen is van groot belang voor de juiste interpretatie van de serologische uitslagen.

toxoplasma-infectie. De symptomen kunnen dan ook zeker berusten op toxoplasmose.

Bij zwangeren is de interpretatie in essentie gelijk. Behalve voor de verklaring van eventuele symptomen is bij zwangeren het nauwkeurig bepalen van het moment van de primaire infectie van groot belang. Bij een infectie voor de zwangerschap is de kans op congenitale toxoplasmose vrijwel nihil, bij infectie na de conceptie bestaat er een risico op een congenitale infectie. Om het moment van infectie zo goed mogelijk te bepalen wordt bij combinatie 6 en 7 vaak de IgG-aviditeit bepaald en een tweede monster onderzocht op een stijging van IgG, bepalingen die buiten de zwangerschap vaak achterwege kunnen blijven. Bij oculaire toxoplasmose kunnen alle IgG/IgM-combinaties waargenomen worden, met uitzondering van combinaties 1 en 2 die bij deze aandoening zeldzaam zijn.

Conclusie

De serodiagnostiek van toxoplasmose is complex door de grote individuele variatie in de productie van specifiek IgG en IgM. Het meten van de IgG-aviditeit is een nuttige nieuwe methode, met name omdat een hoge waarde een toxoplasma-infectie in de afgelopen 4 maanden vrijwel uitsluit. Door zowel de waarden van IgG als IgM te bepalen, gebruik te maken van (semi)kwantitatieve gegevens en de waarden te groeperen in 3 sterkteklassen, kan met een interpretatietabel op vrij eenvoudige wijze het klinische belang van een uitslag bepaald worden. Het nauwkeurig meewegen van de klinische informatie ten aanzien van de soort en de duur van de klachten blijft hierbij onontbeerlijk.

Dankbetuiging

De auteurs danken mevrouw E. van Schie voor haar inbreng bij het vormgeven van de interpretatietabel, W. van Est voor het maken van de figuur en prof. dr. P. Speelman, dr. Th. Mank en dr. O. Vandenberg voor het kritisch lezen van het manuscript.

Referenties

1. Kortbeek LM, De Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MA. Population-based *Toxoplasma* seroprevalence study in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2004;132:839-45.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. *Lancet* 2004;363:1965-76.
3. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell, Douglas, Bennett, editors. *Principle and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier;2005. p. 3170-88.
4. Ferrer R. *Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation*. *Am Fam Physician* 1998;58:1313-20.
5. Bonfili AA, Orefice F. *Toxoplasmosis*. *Semin Ophthalmol* 2005;20:129-41.
6. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis*. *Clin Infect Dis* 1996;23:277-82.
7. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. *Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis*. *J Clin Microbiol* 2004;42:941-5.
8. Montoya JG. *Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis*. *J Infect Dis* 2002;185 Suppl 1:73-82.
9. Brooks RG, McCabe RE, Remington JS. *Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy*. *Rev Infect Dis* 1987;9:1055-62.
10. Krick JA, Remington JS. *Toxoplasmosis in the adult--an overview*. *N Engl J Med* 1978;298:550-3.

11. Wilson M, Jones JL, McAuley JB. *Toxoplasma*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington:ASM Press;2003. p. 1970-80.
12. Flori P, Tardy L, Patural H, Belleste B, Vartet MN, Hafid J, et al. Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:669-74.
13. Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980;142:256-64.
14. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). *Science* 1948;108:660-3.
15. Krahenbuhl JL, Remington JS. Conventional IFA test. In: Cohen S, Warren KS, editors. *Immunology of Parasitic Infections*, 2th ed. Oxford:Blackwell Scientific Publications;1982. p. 392-3.
16. Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. The FDA *Toxoplasmosis Ad Hoc Working Group*. *J Clin Microbiol* 1997;35:3112-5.
17. Goubet S, Pelloux H, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P. [Serodiagnosis of toxoplasmosis: comparison of the Elisa Axysm (Abbott) kit with the Vidas (bioMérieux) kit, indirect immunofluorescence and Isaga]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:481-4.
18. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G avidity test for diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol* 2004;42:4627-31.
19. Nagington J, Martin AL, Balfour AH. Technical method. A rapid method for the detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* using a modification of the Toxoreagent latex test. *J Clin Pathol* 1983;36:361-2.
20. Woldemichael T, Fontanet AL, Sahlu T, Gilis H, Messele T, Rinke de Wit TF, et al. Evaluation of the Eiken latex agglutination test for anti-*Toxoplasma* antibodies and seroprevalence of *Toxoplasma* infection among factory workers in Addis Ababa, Ethiopia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:401-3.
21. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999;37:2893-8.
22. Desmots G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired *Toxoplasma* infections. *J Clin Microbiol* 1981;14:486-91.
23. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol* 2001;39:2267-71.
24. Gross U, Luder CG, Hendgen V, Heeg C, Sauer I, Weidner A, et al. Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child (CGMC test) for early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:3619-22.
25. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessieres MH, Blatz RM, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:467-74.
26. Gorgievski-Hrisoho M, Germann D, Matter L. Diagnostic implications of kinetics of immunoglobulin M and A antibody responses to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1996;34:1506-11.
27. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004;132:541-8.
28. Bobic B, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic O. High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. *Gynecol Obstet Invest* 1991;31:182-4.
29. Hansen GA, Lyng J, Petersen E. Calibration of a replacement preparation for the second international standard for anti-toxoplasma serum, human. Unpublished working document WHO/BS/94.1761.

Ontvangen 20 februari 2006, geaccepteerd 1 augustus 2006.

Correspondentieadres

Dr. T. van Gool, medisch microbioloog–parasitoloog

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Medische Microbiologie, sectie Parasitologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 57 28
E-mailadres: t.vangool@amc.uva.nl

Havenziekenhuis
Afdeling Parasitologie
Rotterdam

H. Gilis, research-analist
Drs. D. Haddad, arts–microbioloog in opleiding

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Medische Microbiologie, sectie Parasitologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.