

## Årsrapport for 2017: Toxoplasmose-diagnostikk

Klinikk for laboratoriemedisin  
Avdeling for mikrobiologi

### Agens

*Toxoplasma gondii*

### Innledning

Toxoplasmose er den hyppigste parasittsykdom i Norge. Katter er hovedvert for parasitten hvor formering skjer i tarmen og skilles ut med avføring. Vertebrate dyr og fugler er mellomvert og kan ha parasittelementer i muskulatur og andre typer vev. Smitte skjer i hovedsak via inntak av infiserte matvarer og til munn via kontaminerte hender. Etter smitte etableres parasitten som «sovende» parasittelementer i ulike vev. Infeksjonen er oftest asymptomatisk, men kan gi influensalignende symptomer og glandedelsvulst, i sjeldne tilfelle øyeaffeksjon. Foster som smittes via mor kan utvikle alvorlige skader i sentralnervesystemet. Også immunsvekkede kan utvikle alvorlig sykdom.

### Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder

Toxoplasmadiagnostikken er primært knyttet til testing av gravide i relasjon til rådgivning om hygiene og kosthold og risikovurdering for eksponering. Men diagnostikken har også en plass ved utredning av uklare infeksjose tilstander med eksempelvis glandelsvulst og feber, ved transplantasjoner, ved immunsvikt, ved øyeinfeksjoner og ved sykdom hos nyfødte.

Primæranalyser innen toxoplasmadiagnostikk utføres ved alle medisinsk mikrobiologiske laboratorier i landet. Dette omfatter vanligvis separate spesifikke IgG- og IgM-analyser. Resultatene av slike analyser gir, ved positivt funn ikke sikkert grunnlag for å tidfeste infeksjonen, og kan også reise tvil om spesifikke antistoff faktisk er til stede. Supplerende analyser som bedre kan gi informasjon om smittetidspunkt er derfor indisert. Alternative IgG- og IgM-tester samt toxoplasma IgG-aviditetsanalyse er nødvendige tilleggster i denne sammenheng. Enkelte andre laboratorier i Norge har de senere år etablert slik aviditetsanalyse. Dette reduserer antall innsendte prøver til referanselaboratoriet. For diagnostisering av mistenkt kongenitt toxoplasmainfeksjon hos nyfødte er toxoplasma-IgA analyse et nødvendig tillegg.

Ved maternell smitte er det avgjørende å fastslå om smittetransmisjon til fosteret har funnet sted. Genmolekylære analyser utført på materiale fra mor, foster og barn er viktige elementer i denne diagnostikken. Også ved CNS-symptomatologi, mistenkt toxoplasmachorioretinitt og ved immunsvikt er PCR-analyser viktige supplement til serologisk diagnostikk.

### Epidemiologiske data, bistand til overvåking, beredskap og respons ved utbrudd av smittsomme sykdommer

Analyseaktiviteten ved laboratoriet omfatter fire hovedgrupper av problemstillinger:

1. Referanseanalyser på prøver mottatt fra andre mikrobiologiske laboratorier for nærmere utredning av infeksjonsstatus
  2. Primærdiagnostikk knyttet til gravide ved fødepoliklinikken, Rikshospitalet
  3. Primærdiagnostikk knyttet til klinisk sykdom hos inneliggende pasienter
  4. Utredning av immunstatus hos donorer og –resipienter ved transplantasjoner
- I tillegg utføres
5. Metodeevaluering etter en behovsvurdering
  6. Rådgivning mot andre laboratorier og primærrekvisiter i bruk og tolkning av analyser
  7. Undervisning innen området for leger og annet helsepersonell
  8. Forskning hvor toxoplasma-problemstillingen står sentralt

### Funn og epidemiologiske data med aktuelle trender

Det har vært kun en liten nedgang i analyseaktivitet (-3,4 %) fra 2016 til 2017 (Tabell 1). Dette betyr at screening av gravide med tanke på toxoplasma sannsynligvis fortsatt er høy i Norge. Toxoplasma-PCR analysene har vist en økning på 6,9 % fra 2016. De fleste av disse analysene (93,2 %) er knyttet til utredning av immunsvekkede pasienter og pasienter med øyelidelser. De øvrige (6,8 %) er knyttet til utredning med tanke på mulig kongenitt smitte. Indikasjonen for å utføre amniocentese i denne sammenheng er endret vesentlig de siste par år, basert på funn ved forskning utført i tilknytning til referansefunksjonen. Endringen har i stor grad redusert antallet gravide der det nå anses nødvendig å anbefale fostervannsundersøkelse og å følge opp til fødsel.

I alt er i 2017 kun 20 kvinner (19 i 2016) diagnostisert med sikker eller mulig toxoplasmainfeksjon i svangerskapet (Tabell 2 og 3). Av disse er sikker diagnose basert på serokonversjon for én kvinne og på mulig infeksjon med positiv IgM og lav/grenseverdi for IgG-aviditet for 18 kvinner. For én kvinne var IgG-aviditet høy, men i dette tilfellet var første prøve tatt meget sent i svangerskapet.

Det er ikke påvist tilfelle av kongenitt toxoplasmainfeksjon i 2017 (heller ingen i 2016). Tabell 4 viser hvor mange av barna født i 2016 og 2017 som hittil er fulgt opp.

I kun 25 % av tilfellene hvor mødre hadde mulig eller sikker toxoplasmainfeksjon i svangerskapet ble barnet fulgt opp ved og etter fødsel (tabell 4). Det er derfor fortsatt stort forbedringspotensial i oppfølging av mulig smittede barn. Intrauterin infeksjon kan ikke utelukkes før negativ IgG ved 6-9 måneders alder er påvist. Det er mulig slike analyser er utført ved lokalt laboratorium uten at prøven er videresendt referanselaboratoriet. Siden toxoplasma-IgA analyse anses viktig ved oppfølging av barn av mulig primærsmittede mødre, er det i så fall påfallende at ikke flere benytter seg av dette tilbudet.

For PCR-analyser relatert til andre kliniske situasjoner enn graviditet/fødsel er Toxoplasma påvist for seks pasienter: 2 corpus vitreum/øye, 2 spinalvæske og 2 biopsi/puss (Tabell 6).

**Tabell 1** Toxoplasmaanalyser utført ved referanselaboratoriet

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Toxo-IgG	3 414	3 364	3 109	3 217	2 906	3 169	2 610	2 485
Toxo-IgM	1 453	1 633	1 490	1 622	1 479	1 722	1 193	1 131
Toxo-IgA	21	49	33	41	49	43	33	30
Toxo-IgG aviditet	318	341	319	364	458	576	363	360
<b>SUM Toxoserologi</b>	<b>5 206</b>	<b>5 387</b>	<b>4 951</b>	<b>4 880</b>	<b>4 892</b>	<b>5 510</b>	<b>4 199</b>	<b>4 006</b>
<b>Toxo-PCR</b>	<b>280</b>	<b>262</b>	<b>245</b>	<b>315</b>	<b>293</b>	<b>310</b>	<b>276</b>	<b>230</b>

**Tabell 2** Toxoplasmaanalyser fra nye gravide med mulig eller sikker toxoplasmainfeksjon i svangerskapet diagnostisert i angjeldende år\* (serokonversjon, titerstigning eller lav/grenseverdi for IgG aviditet)

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Kvinner	20*	19*	18*	49	43	84	75	71
Prøver	77	55	45	141	103	233	170	160
Prøver per kvinne	3,9	2,9	2,4	2,9	2,4	2,8	2,3	2,3
Oppfølgingsprøver neste år		2	5	18	11	42	26	18
Sum prøver per kvinne		3,0	2,8	3,2	2,6	3,3	2,6	2,5

\* Tolkningen av hvilke resultater som tilsier mulig toxoplasmainfeksjon i svangerskapet, er revidert i 2015 med basis i referansene 2 og 3. Endringen innebærer en klar reduksjon i antall kvinner/fostre som vurderes risikoutsatt. Færre kvinner er derfor fulgt opp med supplerende PCR-analyser. Dette anses gunstig.

**Tabell 3** Fylkesfordeling av gravide med diagnostisert mulig eller sikker Toxoplasmainfeksjon i svangerskapet i 2010-2014

Fylke	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Østfold	0	1	1	2	3	1	9	5
Akershus	3	5	3	1	8	12	8	5
Hedmark	0	0	0	0	0	1	0	0
Oppland	0	1	0	0	1	3	0	2
Oslo	10	5	7	19	13	35	17	16
Buskerud	1	0	1	2	4	7	8	6
Vestfold	0	0	0	7	3	4	7	2
Telemark	0	0	0	1	0	3	4	2
Aust-Agder	0	0	0	0	0	0	1	2
Vest-Agder	3	5	1	3	3	10	5	7
Rogaland	0	1	2	3	0	1	3	7
Hordaland	0	0	0	5	1	2	4	7
Sogn og Fjordane	0	0	0	0	0	0	0	0
Møre og Romsdal	2	1	0	2	1	1	4	3
Sør-Trøndelag	1	0	2	0	2	2	0	7
Nord-Trøndelag	0	0	0	1	0	0	0	0
Nordland	0	0	0	1	0	0	0	0
Troms	0	0	1	2	4	2	5	0
Finnmark	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tabell 4** Toxoplasmaanalyser av nyfødte og spebarn av mødre med mulig eller sikker toxoplasmainfeksjon i svangerskapet diagnostisert i angjeldende år

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Barn født samme år	5	8	4	14	5	18	8	7
Barn født neste år		0	4*	6*	4	16	11	6
Sum barn fulgt opp		8	8	20	9	34	19	13
Andel barn fulgt opp		42%	42%	41%	21%	40%	25%	18%
Prøver av barn <u>samme år</u>	9	27	9	32	11	39	16	14
Prøver per barn <u>samme år</u>	1,8	3,4	2,3	2,3	2,2	2,0	2,0	2,0
Oppfølgingsprøver <u>neste år.</u>		1	8	17	12	38	23	17
Sum prøver av barn		28	17	49	23	77	39	31
SUM prøver pr barn		3,5	2,1	3,5	2,1	2,3	2,1	2,4

\* Inklusive et tvillingpar

**Tabell 5** Antall Toxoplasma PCR-analyser utført i relasjon til svangerskap og fødsel etter maternell smitte i angjeldende år

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010
Fostervann	8	8	7	18	9	30	28	34
Navleblod	6	7	6	10	4	13	7	5
Placenta	5	8	10	9	4	16	7	9
Blod (postnalt)	0	0	2	3	1	3	2	0
Spinalvæske	0	2	0	1	1	1	0	0
Vev	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>SUM</b>	<b>19</b>	<b>25</b>	<b>25</b>	<b>41</b>	<b>18</b>	<b>63</b>	<b>44</b>	<b>48</b>

**Tabell 6** Antall Toxoplasma PCR-analyser utført med positivt resultat (ikke kun knyttet til svangerskap og fødsel).

	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011
<b>Antall positive pasienter</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Fostervann	0	0	0	0	1	1	0
Spinalvæske	2	1	0	0	3	0	2
Autopsi	0	0	0	0	0	0	2
Biopsi/puss	2	1	0	0	2	1	2
Blod	0	0	0	0	0	0	1
Bronkialskyllvæske	0	0	1	0	0	0	1
Corpus vitreum/øye	2	4	3	2	1	4	1
<b>SUM</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>9</b>

### Samling av stammer og annet referansemateriale, eventuelle biobanker med tilhørende tillatelser

Alle sera og annet prøvemateriale som mottas til toxoplasmadiagnostikk fryses ned i avdelingens rutinemessige diagnostiske biobank, ikke i en egen forskningsbiobank (tillatelse nr 1945 for serum/plasma prøver, tillatelse nr 1949 for nukleinsyreprøver).

## Vitenskapelig råd og støtte

Avdelingen gir jevnlig råd knyttet til oppfølging, prøvetaking og diagnostikk knyttet til toxoplasmose. Tolkning av analysesvar og videre oppfølging av smittede gravide har spesielt fokus.

## Samarbeid og forskning

Klinisk stipendiat for PhD, Gry Findal, ansatt ved Kvinneklinikken, OUS Rikshospitalet forsvarte 15. juni 2017 doktorgraden med tittel «Toxoplasma infection among pregnant women in Norway; susceptibility, diagnosis and follow-up». Pål A. Jenum har vært en veileder. Forskingen har blant annet gitt grunnlag for endring i råd i forhold til oppfølging av mulig smittede gravide og om amniosentese skal anbefales. Det er ikke utført metodeevaluering innen toxoplasmafeltet i 2017.

## Organisatoriske-, administrative- og ressursmessige forhold knyttet til referansefunksjonen samt forutsetninger for videre drift

Avdelingsleder, professor Fredrik Müller

Seksjonsleder Jane Glende

Enhetsleder Tone Berge

Faglig konsulent: Pål A. Jenum, avdelingsoverlege, professor II (emeritus fra 1.9.2017)  
Avdeling for laboratoriemedisin, medisinsk mikrobiologi, Vestre Viken HF.

Referansefunksjonen har ikke eget budsjett eller øremerket bevilgning. Driften er en løpende del av analyserutinen.

## Publikasjoner

1. Findal G, Barlind B, Sandven I, Stray-Pedersen B, Nordbø SA, Samdal HH, Vainio K, Dudman SG, Jenum PA. Toxoplasma prevalence among pregnant women in Norway: a cross-sectional study. *APMIS* 2015, 4, 321-5.
2. Findal G, Stray-Pedersen B, Holter EK, Berge T, Jenum PA. Persistent low toxoplasma IgG avidity is common in pregnancy: experience from antenatal testing in Norway. *PLoS One*. 2015 Dec 29;10(12):e0145519. doi: 10.1371/journal.pone.0145519. eCollection 2015.
3. Findal G, Helbig A, Haugen G, Jenum PA, Stray-Pedersen B. Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017 Apr 26; 17(1):127. doi: 10.1186/s12884-017-1300-1.

Oslo 08.03.2018,

Fredrik Müller  
Avdelingsleder, professor  
(sign)

Pål A. Jenum  
Overlege, konsulent  
(sign)