



KONTROVERSEN IN DIAGNOSTIK UND THERAPIE ENTZÜNDLICHER AUGENERKRANKUNGEN

Okuläre Toxoplasmose: Benötigen wir die Serologie?

Justus G. Garweg, Swiss Eye Institute, Universität Bern

HINTERGRUND

Die Toxoplasmose ist eine der weltweit häufigsten Zoonosen, weshalb die Prävalenz von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* im Serum von gesunden Individuen zwischen 22.5% und >80% liegt^[1-5]. Die okuläre Toxoplasmose (OT) stellt vermutlich einen lokal begrenzten Prozess dar, der nicht in der Lage ist, eine systemische Immunantwort auszulösen. Deshalb darf der Nachweis von Antikörpern gegen Toxoplasmen nicht als Indiz für die Erkrankung, das Fehlen von IgM nicht als Indiz gegen die Infektion interpretiert werden. Folglich ist es kaum möglich, die klinische Diagnose einer OT auf der Basis von Blutuntersuchungen zu bestätigen^[6]. Die einzige und sehr seltene Ausnahme bildet die frisch erworbene Toxoplasmose mit Augenbeteiligung, wo eine IgM-Erhöhung im Serum nachweisbar ist. Wenn eine OT vermutet wird, ohne dass Antikörper gegen Toxoplasmen nachweisbar sind, muss die Diagnose sehr in Frage gestellt werden^[7, 8], ist aber auch dann nicht definitiv auszuschliessen^[9].

Da das klinische Bild der OT in 90% der Fälle charakteristisch ist, wird dies in Verbindung mit dem Nachweis von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* im Serum als ausreichend für die Diagnose akzeptiert. Eine typische OT präsentiert sich als fokale nekrotisierende Läsion mit Schwerpunkt primär in der Netzhaut und sekundär der Aderhaut (Retinochoroiditis), in über 57% in der Nähe vorbestehender chorioretinaler Narben, mit mehr oder weniger Glaskörper-Infiltration, diskreter bis mässiger anteriorer Uveitis und retinaler Begleit-Vaskulitis^[10, 11]. Deshalb wird die Bedeutung der Labor-Diagnostik bei OT vielfach unterschätzt.

Die Differentialdiagnose der OT ist aber weitreichend. Atypische okuläre Manifestationen der Toxoplasmose machen etwa 7% der OT-Fälle aus und werden mit zunehmendem Alter der Bevölkerung und zunehmender Mobilität der Menschen immer häufiger, und diese atypischen Läsionen lassen selbst den erfahrenen Ophthalmologen nicht primär an eine OT denken. In diesen Fällen ist eine Bestätigung der Diagnose durch serologische und molekularbiologische Tests hilfreich und wichtig. Die klinische Diagnose ist für die Bewertung dieser Tests der Interpretationsschlüssel und der Goldstandard, obwohl Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnose sehr erfahrungsabhängig und damit nicht definierbar sind. Um die Aussagekraft von Laborresultaten in einem unklaren Fall bewerten zu können, muss ausreichend Erfahrung

in klinisch typischen Fällen vorhanden sein^[7]. Als Serodiagnostik in unklaren und atypischen Fällen ist nur die parallele Untersuchung von Blut und Kammerwasser im Zusammenhang mit dem molekularbiologischen Nachweis der Erreger-DNA sinnvoll^[12].

NACHWEIS DER ERREGER-DNA

Der Nachweis der DNA des Erregers im Blut von Patienten mit OT ist indikativ, jedoch nicht beweisend für eine okuläre Aktivität, da die Herkunft der im Blut nachgewiesenen DNA fraglich ist, bedenkt man eine Nachweistrate von über 40% bei Patienten mit klinisch inaktiver OT in Brasilien^[13]. Spezifische DNA kann aber auch aus intraokularen Flüssigkeiten (Kammerwasser und Glaskörper) analysiert werden. Dieser gilt als hochspezifisch, wenngleich die Sensitivität so niedrig ist, dass ein negatives PCR-Resultat die Diagnose nicht ausschliesst^[8, 12, 14–16]. Die verschiedenen Untersuchungen haben eine Sensitivität der Diagnostik aus dem Kammerwasser zwischen 20% und 40% bei immunkompetenten Patienten gezeigt^[15–22], bei Patienten mit Immundefekt oder unter immunsuppressiver Therapie gelingt der Nachweis in bis zu 75%^[17, 18, 23]. Daraus kann man ableiten, dass die Erreger-DNA zu dem Zeitpunkt, wenn die Erkrankung klinisch manifest wird, bereits abgebaut ist. Das, was wir sehen, präsentiert im Wesentlichen die Immunreaktion des Wirtes. Es ist aber auch anzumerken, dass die Erregerdichte bei OT erheblich niedriger ist als bei viralen Augenerkrankungen^[24–26]. Eine Steigerung der Sensitivität der PCR auf über 50% ist durch die Analyse von Glaskörper möglich, den man allerdings nicht durch eine einfache Punktion gewinnen kann und damit die Patienten einem relevanten Risiko von Sekundärkomplikationen der Diagnostik aussetzt^[27]. Die grossen Erfolge der PCR-Diagnostik bei akuten viralen Netzhauterkrankungen^[25, 26] können vielleicht erklären, warum zwei Drittel der Uveitis-Spezialisten sich mehr auf die PCR als auf Antikörper-Untersuchungen verlassen, obwohl die Aussagekraft dieser Methode als alleinige Diagnostik bei der OT nicht ausreichend ist^[28].

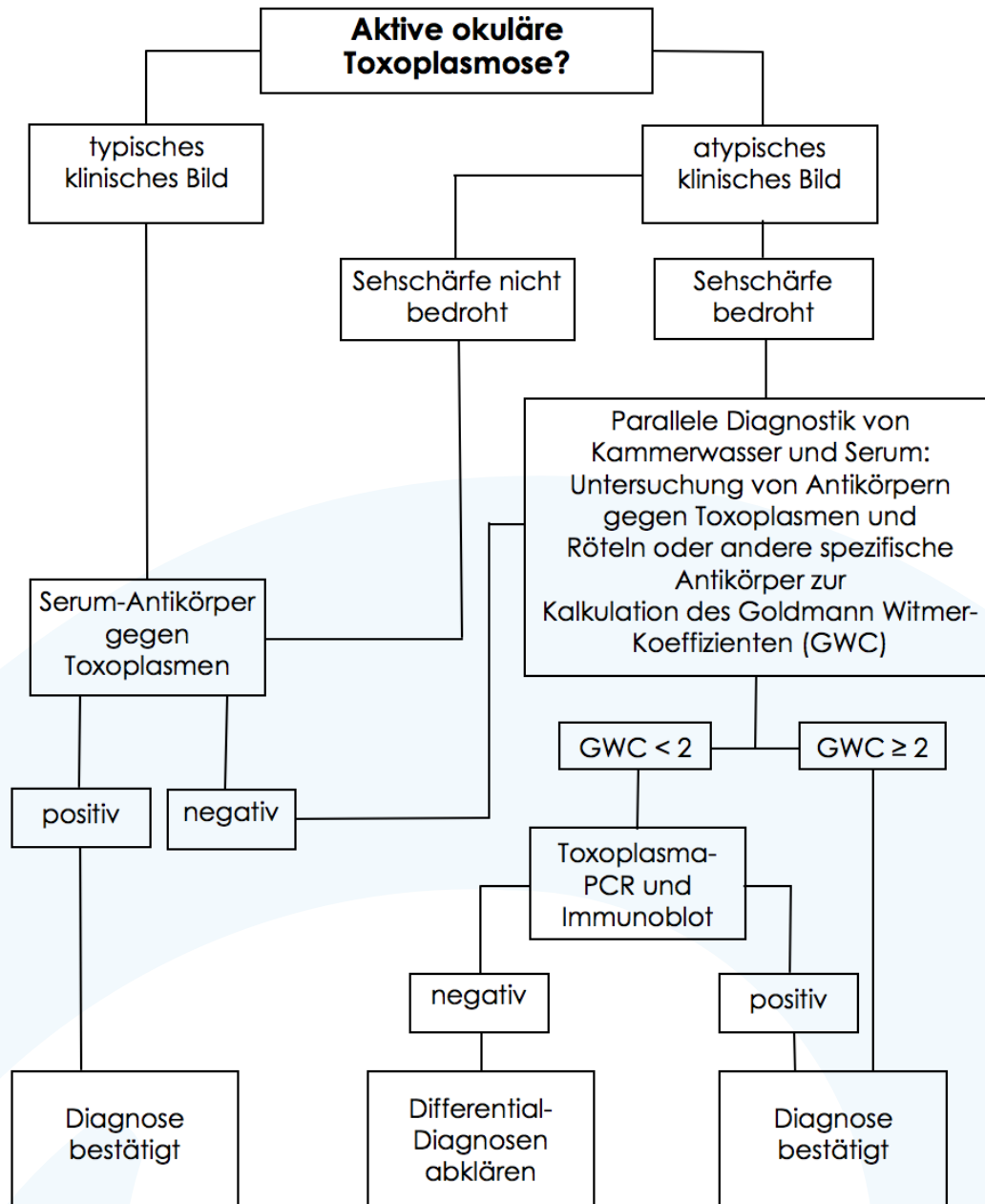
Serodiagnostik und Nachweis einer spezifischen lokalen Antikörperproduktion
Der Nachweis von spezifischen Antikörpern (AK) in Kammerwasser (KW) und Glaskörper (GK) per se beweist noch nicht die Diagnose einer OT. Wenn aber durch höhere AK-Titer im KW oder GK als im Serum eine lokale AK-Produktion gezeigt wird, darf die Diagnose als gesichert betrachtet werden^[7, 12, 23]. Dabei ist nicht von Bedeutung, um wieviel die lokale Antikörperproduktion erhöht ist, wenn der Faktor mindestens 2–3 beträgt^[20, 29]. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei der OT immunkompetenter Patienten der Nachweis einer lokalen AK-Produktion mit 63–89% sensitiver ist als der Nachweis der Erreger-DNA mit der PCR^[30], allerdings frühestens eine Woche nach Auftreten der Symptome positiv wird^[20, 24–26]. Im Gegensatz zu der Zeitabhängigkeit der AK-Diagnostik ist die Sensitivität der PCR von der Herdgrösse abhängig^[26]. In einzelnen Zentren wird bei fehlendem Nachweis einer lokalen AK-Produktion mittels ELISA ein vergleichender Immunoblot mit KW und Serum durchgeführt, der eine Aufklärung in bis zu 15% zusätzlich erlaubt^[31]. Für die Interpretation der Ergebnisse der Antikörper-Diagnostik sollte der Immunstatus des Patienten bekannt sein, denn es ist zu erwarten, dass die Untersuchung der

lokalen AK-Produktion bei akuter systemischer Toxoplasmose mit Augenbeteiligung und bei Immundefekt falsch-negative Resultate liefert^[24].

SCHLUSSFOLGERUNG

Eine Blutuntersuchung zum Nachweis von Antikörpern gegen Toxoplasmen ist bei typischer klinischer Manifestation und immunkompetenten Patienten nicht aussagekräftig, ausser wenn keine Antikörper vorhanden sind (Diagnose zweifelhaft) oder spezifisches IgM gefunden wird (akute systemische Toxoplasmose mit Augenbeteiligung). In klinisch nicht eindeutigen Fällen kann eine Serodiagnostik mit Vergleich der Antikörper-Titer in Serum und Kammerwasser die Diagnose in über 80% der Fälle sichern. Die Antikörper-Diagnostik sollte idealerweise mit dem molekularbiologischen Nachweis der Erreger-DNA kombiniert werden, da dieser die Diagnostik bei fehlendem Nachweis einer lokalen Antikörper-Produktion unterstützen kann. Da eine Basis für die Bewertung der Tests in unklaren Fällen (Sensitivität und Spezifität) nur über Untersuchungen bei klinisch typischen Fällen geschaffen werden kann, sollte eine parallele Kammerwasser- und Serum-Diagnostik in jedem Fall einer aktiven Toxoplasmose-Uveitis angestrebt werden. Da die meisten Labore nicht Parallelanalysen von Kammerwasser und Serum nicht anbieten bzw. die Erfahrung mit den kleinen Kammerwasser-Volumina fehlt, müssen die Patienten im Zweifelsfall zur Diagnostik an spezialisierte Zentren überwiesen oder Kontakt mit spezialisierten Labors aufgenommen werden, um eine möglichst hohe Aussagekraft der Analysen sicherzustellen^[13].

DIAGNOSTISCHES SCHEMA BEI V.A. OKULÄRE TOXOPLASMOSE



LITERATUR

1. Jones J. L., Kruszon-Moran D., Wilson M., et al. «Toxoplasma gondii infection in the United States: Seroprevalence and risk factors». *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 357–365.
2. Joynton D. H. «Epidemiology of toxoplasmosis in the U.K.». *Scand J Infect Dis.* 1992; 84 Suppl: 65–9.
3. Smith KL, Wilson M, Hightower AW, et al. «Prevalence of Toxoplasma gondii antibodies in US military recruits in 1989: Comparison with data published in 1965». *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 1182–1183.
4. de Amorim Garcia C. A., Orefice F., de Oliveira Lyra C., et al. «Socioeconomic conditions as determining factors in the prevalence of systemic and ocular toxoplasmosis in Northeastern Brazil». *Ophthalmic Epidemiol.* 2004; 11: 301–17.
5. Holland G. N. «Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease». *Am J Ophthalmol.* 2003; 136: 973–88.
6. Holliman R. E., Stevens P. J., Duffy K. T., Johnson J. D. «Serological investigation of ocular toxoplasmosis». *Br J Ophthalmol.* 1991; 75: 353–5.
7. Garweg J. G., Peyron F. «Clinical and Laboratory Diagnosis of Ocular Toxoplasmosis». *Expert Rev Ophthalmol* 2008; 3: 333–346.
8. Chapman D. J., Ashburn D., Ogston S. A., Ho-Yen D. O. «The relationship between ocular toxoplasmosis and levels of specific toxoplasma antibodies». *Epidemiol Infect.* 1999; 122: 299–303.
9. Bidgoli S., Koch P., Caspers L. «Toxoplasmic chorioretinitis: positive PCR on vitreous with negative serology for Toxoplasma gondii». *J Fr Ophtalmol.* 2011; 34: 384.e1–5.
10. Vasconcelos-Santos D. V., Dodds E. M., Oréfice F. «Review for disease of the year: differential diagnosis of ocular toxoplasmosis». *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 171–9.
11. London N. J., Hovakimyan A., Cubillan L. D., Siverio C. D. Jr., Cunningham E. T. Jr. «Prevalence, clinical characteristics, and causes of vision loss in patients with ocular toxoplasmosis». *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 811–9.
12. Garweg J. G., de Groot-Mijnes J. D., Montoya J. G. «Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis». *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 255–61.
13. Mattos C. C., Meira C. S., Ferreira A. I., Frederico F. B., Hiramoto R. M., Jr. G. C., Mattos L. C., Pereira-Chiocola V. L. «Contribution of laboratory methods in diagnosing clinically suspected ocular toxoplasmosis in Brazilian patients». *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 362–6.
14. Bou G., Figueroa M. S., Marti-Belda P., et al. «Value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis». *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3465–8.
15. Jones C. D., Okhravi N., Adamson P., et al. «Comparison of PCR detection methods for B1, P30, and 18S rDNA genes of T. gondii in aqueous humor». *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 634–44.
16. Bastien P. «Molecular diagnosis of toxoplasmosis». *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96 Suppl 1: S205–15.
17. de Boer J. H., Verhagen C., Bruinenberg M., et al. «Serologic and polymerase chain reaction analysis of intraocular fluids in the diagnosis of infectious uveitis». *Am J Ophthalmol.* 1996; 121: 650–8.
18. Fardeau C., Romand S., Rao N. A., et al. «Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features». *Am J Ophthalmol.* 2002; 134: 196–203.
19. Garweg J. G., Boehnke M., Koerner F. «Restricted applicability of the polymerase chain reaction for the diagnosis of ocular toxoplasmosis». *Ger J Ophthalmol.* 1996; 5: 104–8.

20. Garweg J. G., Jacquier P., Boehnke M. «Early aqueous humor analysis in patients with human ocular toxoplasmosis». *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 996– 1001.
21. Labalette P., Delhaes L., Margaron F., Fortier B., Rouland J. F. «Ocular toxoplasmosis after the fifth decade». *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 506– 15.
22. Fekkar A., Bodaghi B., Touafek F., et al. «Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis». *J Clin Microbiol.* 2008; 46: 1965– 7.
23. Danise A., Cinque P., Vergani S., et al. «Use of polymerase chain reaction assays of aqueous humor in the differential diagnosis of retinitis in patients infected with human immunodeficiency virus». *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 1100– 6.
24. Garweg J. G. «Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis». *Parasite Immunol.* 2005; 27: 61 – 8.
25. De Groot-Mijnes J. D. F., Rothova A., Van Loon A. M., et al. «Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis». *Am J Ophthalmol.* 2006; 141: 313– 8.
26. Errera M. H., Goldschmidt P., Batellier L., Degorge S., Héron E., Laroche L., Sahel J. A., Westcott M., Chaumeil C. «Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis». *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 1837– 46.
27. Montoya J. G., Parmley S., Liesenfeld O., et al. «Use of the polymerase chain reaction for diagnosis of ocular toxoplasmosis». *Ophthalmology.* 1999; 106: 1554– 63
28. Wakefield D., Cunningham E. T. Jr., Pavesio C., Garweg J. G , Zierhut M. «Controversies in ocular toxoplasmosis». *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 2– 9.
29. Fawzy M., Mahmoud L. A., El Gindy A. E., et al. «Value of estimating intraocular antibody production in diagnosis of typical and atypical lesions of ocular toxoplasmosis». *J Egypt Soc Parasitol.* 1999; 29: 735– 43.
30. Villard O., Filisetti D., Roch-Deries F., et al. «Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis». *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 3537– 41.
31. Garweg JG, Garweg SDL, Flueckiger F, et al. «Aqueous Humor and Serum Immunoblotting for Immunoglobulin G, A, M, and E Antibodies in Human Ocular Toxoplasmosis». *J Clin Microbiol.* 2004; 42: 4593– 8.