Oslo universitetssykehus
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Klinikk for laboratoriemedisin
Avdeling for mikrobiologi

Årsrapport for 2022: *Toxoplasma gondii* referansefunksjon

Agens

Toxoplasma gondii

Innledning

Toksoplasmose er den hyppigste parasittsykdom i Norge. Katter er hovedvert for parasitten, formering skjer i tarmen og parasitten skilles ut med avføring. Vertebrate dyr og fugler er mellomvert og kan ha parasittelementer i muskulatur og andre typer vev. Smitte til menneske 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 tilfeller øyeaffeksjon. Foster som smittes via mor kan utvikle alvorlige skader i sentralnervesystemet. Også immunsvekkede kan utvikle alvorlig sykdom, både ved primærinfeksjon og ved reaktivering.

Anvendt referansediagnostikk og analysemetoder

Toxoplasmadiagnostikken er primært knyttet til testing av gravide, men diagnostikken har også en viktig plass ved immunsvikt, screening og utredning for infeksjon i forbindelse med transplantasjoner, uklare infeksiøse tilstander med eksempelvis glandelsvulst og feber, ved øyeinfeksjoner, og ved sykdom hos nyfødte.

Primæranalyser innen toxoplasmadiagnostikk utføres ved alle medisinsk mikrobiologiske laboratorier i landet. Dette omfatter vanligvis spesifikke IgG- og IgM-analyser. Resultatene av slike analyser gir ikke sikkert grunnlag for å tidfeste infeksjonen, og resultatene kan noen ganger også være usikre. Supplerende analyser som bedre kan gi informasjon om smittetidspunkt er derfor indisert. Alternative IgG- og IgM-tester samt toxoplasma IgG-aviditetsanalyse er nødvendige tilleggstester i denne sammenheng. For diagnostisering av mistenkt kongenitt toxoplasmainfeksjon hos nyfødte kan toxoplasma-IgA-analyse være et supplement.

Ved maternell smitte er det avgjørende å fastslå om smitteoverføring 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-metoden et viktig supplement til

serologisk diagnostikk. Screening med DNA-analyse er også indisert den første tiden etter stamcelletransplantasjon hos IgG positive pasienter som har seronegativ donor.

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 og oppfølging av resipienter med risiko for reaktivering

I tillegg utføres:

5. Metodeevaluering etter en behovsvurdering
6. Rådgivning mot andre laboratorier og primærrekvirenter i bruk og tolkning av analyser
7. Undervisning innen området for leger og annet helsepersonell

Funn og epidemiologiske data med aktuelle trender

Etter en nedgang i den totale toxoplasma analyseaktiviteten i 2019 og 2020, i forbindelse med koronapandemien, er det stigning i analyseaktiviteten. Dette til tross for rekordlave fødselstall i 2022 (Tabell 1). Endringene skyldes sannsynligvis økt reiseaktivitet.

I alt er syv kvinner diagnostisert med sikker, sannsynlig eller mulig toxoplasmainfeksjon i svangerskapet ved referanselaboratoriet i 2022 (Tabell 2). Diagnosen «mulig, sannsynlig eller sikker infeksjon» er basert på serokonversjon, eller positiv IgM og lav/grenseverdi for IgG-aviditet sett i sammenheng med svangerskapslengden ved prøvetakingstidspunktet. Totalt har vi utført 182 aviditetsundersøkelser og majoriteten av disse er fra gravide kvinner. Mange bekreftes etter kun en prøve å være tidligere gjennomgått infeksjon basert på oppgitt svangerskapslengde og aviditetsresultat.

Toxoplasma DNA-analysen har hatt en jevn økning de siste årene, økningen i 2022 sammenlignet med 2021 kan skyldes endrede retningslinjer, spesielt i oppfølging av stamcelletransplanterte pasienter.

Det er utført DNA-analyse i 53 fostervannsprøver (Tabell 4). I tillegg til kvinner der det diagnostiseres en sannsynlig eller mulig infeksjon utføres det også toxoplasma PCR i fostervann som ledd i bred utredning ved spesielle funn hos foster, intrauterin fosterdød eller generell mistanke om medfødt infeksjon. PCR utført i autopsier er først og fremst fra foster/dødfødsler. Det er ikke påvist sikker medfødt toxoplasmainfeksjon i 2022, men det er påvist fire kvinner med serokonversjon under svangerskapet, deriblant en kvinne med intrauterin fosterdød.

Totalt er det utført 24 IgA analyser i 2022. I tillegg til barn av kvinner utredet for infeksjon i svangerskapet ved referanselaboratoriet, har vi fått prøver tatt i forbindelse med dødfødsel og fra barn innlagt på barneintensiv, der man har testet for en rekke agens.

Fjorten av IgA testene er tatt på barn i dagene etter fødsel.
Intrauterin infeksjon kan ikke utelukkes før det foreligger negativ IgG ved 6-9 måneders alder. Det er sannsynlig at IgG-analyser utføres ved lokalt laboratorium uten at prøvene er videresendt referanselaboratoriet.
For DNA-analyser relatert til andre kliniske situasjoner enn graviditet/fødsel er Toxoplasma påvist hos åtte pasienter: 4 pasienter i corpus vitreum/øyeprøver, 4 pasienter med cerebral toksoplasmoseinfeksjon (toxoplasma påvist i spinalvæske, hjernebiopsi og blod) - alle de fire hadde kjent immunsvikt (Tabell 5).

Andre viktige epidemiologiske data er forekomst av Toxoplasma seronegative kvinner i fertil alder. Publikasjonen viser at prevalensen av toxoplasma IgG hos kvinner i fertil alder er rundt 10 % i Norge. (G. Findal, R. Barlinn et al. Apmis 2015 Vol. 123 Issue 4 Pages 321-5).

Tabell 1 Toxoplasma-analyser utført ved referanselaboratoriet. Inkluderer ikke sammenlignende laboratorieprøver (SLP).

	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
Toxo-IgG	3933	3384	3189	3702	3 414	3 414	3 364	3 109
Toxo-IgM	1724	1270	1100	1355	1 327	1 453	1 633	1 490
Toxo-IgA	24	19	17	24	24	21	49	33
Toxo-IgG aviditet	182	185	184	255	271	318	341	319
Sum serologi	**5863**	**4858**	**4490**	**5336**	**5 036**	**5 206**	**5 387**	**4 951**
Sum-PCR	**344**	**313**	**277**	**236**	**296**	**280**	**262**	**245**

Tabell 2 Toxoplasma analyser fra gravide med mulig eller sikker toxoplasmainfeksjon i svangerskapet diagnostisert i angjeldende år ved referanselaboratoriet.

	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
Infeksjoner i svangerskapet	7	9	10	8	13	20	19	18

Tabell 3 Fordeling av gravide med diagnostisert mulig eller sikker Toxoplasmainfeksjon i svangerskapet i 2015-2022 i de ulike helseregionene.

Helseregion*	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
Helse Sør-Øst RHF	3	5	4	4	9	17	17	13
Helse Vest RHF	3	2	2	1	1	0	1	2
Helse Midt-Norge RHF	0	2	2	1	2	3	1	2
Helse Nord RHF	1	0	2	2	1	0	0	1

*I tidligere rapporter har vi summert resultater fylkesvis. I forbindelse med regions-reformen med sammenslåinger og senere oppløsninger av fylker har vi nå valgt å rapportere tilfeller per helseregion.

Tabell 4 Antall Toxoplasma DNA-analyser utført for noen utvalgte prøvematerialer samt totaltall.

Antall prøver undersøkt	2022	2021	2020	2019
Fostervann	53	50	50	32
Spinalvæske	85	78	71	45
Autopsi	54	58	31	27
Biopsi/vev (placenta)	43(11)	34 (13)	39	44
Blod	55	50	51	43
Bronkialskyllevæske	13	8	7	9
Pleura/pericard/ascitesvæske	11	15	14	11
Corpus vitreum/øye	23	20	13	19
Andre	7	0	1	5
SUM	**344**	**313**	**277**	**235**

Tabell 5. Antall Toxoplasma DNA-analyser utført med positivt resultat (ikke kun knyttet til svangerskap og fødsel).

	2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015
Antall positive pasienter	**8***	**3**	**5**	**4**	**2**	**6**	**6**	**4**
Fostervann	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinalvæske	3	0	1	1	1	2	1	0
Autopsi	2	0	0	0	0	0	0	0
Biopsi	1	1	2	1	0	2	1	0
Blod	1	0	0	1	0	0	0	0
Bronkialskyllevæske	0	0	0	0	0	0	0	1
Corpus vitreum/øye	6	4	2	2	1	2	4	3
SUM	**13**	**5**	**5**	**5**	**2**	**6**	**6**	**4**

* To positiv i hjernebiopsi, hvorav en i hjernebiopsi ved autopsi.

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

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

Vitenskapelig råd og støtte

1. Avdelingen gir jevnlig råd knyttet til oppfølging, prøvetaking og diagnostikk knyttet til toksoplasmose. Tolkning av analysesvar og videre oppfølging av smittede gravide har spesielt fokus. Vi har deltatt med foredrag om toksoplasmose i Emnekurs i Obstetrikk januar 2022 og Kurs i infeksjonsimmunologi august 2022.

2. Vi gir bistand til andre laboratorier i form av positivt prøvemateriale, der det er behov for dette i forbindelse med valideringer.

Samarbeid, metodeutprøving og forskning

Vi har i år startet opp et prosjekt i samarbeid med klinikken der vi ønsker å undersøke toxoplasma seroprevalens, serokonversjonsrate, samt forekomst av infeksjon og sykdom hos stamcelletransplanterte og nyretransplanterte pasienter.
I forbindelse med overgang til ny analyse og analyseinstrument ved Enhet for serologi, OUS-Ullevål, har vi en pågående sammenligning med analysen som utføres ved referanselaboratoriet.

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

Arbeidet med referansefunksjonen er integrert i enhetens daglige drift og utføres av ansatte leger og bioingeniører.
Avdelingsleder, professor Fredrik Müller.
Seksjonsleder, Jane Glende (pensjonist fra mai 2022) Beth-Marie Sandaker Brotnov, Enhetsleder Martin Pettersen og bioingeniør Tone Berge (pensjonist fra september 2022)
Medisinsk faglig ansvarlig overlege Regine Barlinn, stedfortreder er overlege Grete Birkeland Kro

Referansefunksjonen har ikke eget budsjett eller øremerket bevilgning, noe som gjør det ekstra utfordrende å utføre forskning der toxoplasma problemstilling står sentralt.

Publikasjoner

Ingen publikasjoner i 2022.

Oslo, 29.03.23

Regine Barlinn
Overlege, PhD

Fredrik Müller
Avdelingsleder, professor