

Untersuchungen über die Bedeutung des Nachweises spezifischer IgA-Antikörper zur Aufdeckung einer Toxoplasmose bei HIV-1-Positiven

A. Haßl, C. Harmer, H. Aspöck

Einleitung Akute Toxoplasmosen, meist Enzephalitiden oder pulmonale Infektionen, gehören zu den häufigsten und gefährlichsten opportunistischen Infektionen bei HIV-positiven Personen; in Mitteleuropa entwickeln bis zu 12% aller mit HIV-1 und *Toxoplasma gondii* infizierten Personen im Laufe ihrer Grunderkrankung eine lebensbedrohende Toxoplasmose (1). Besondere Bedeutung für die Laboratoriumsdiagnostik haben daher rasche und im Routinebetrieb praktikable Diagnoseverfahren, wie zum Beispiel serologische Tests. Im Falle der Toxoplasmose-Diagnostik bei AIDS-Patienten gilt jedoch, daß es bislang keinen wirklich verlässlichen Anzeiger einer Reaktivierung der latenten Toxoplasma-Infektion gibt. Gleichwohl ist der Wert serologischer Verfahren insbesondere zur Differentialdiagnostik bei ZNS-Toxoplasmosen unumstritten (6).

Nach Erstinfektionen und pränataler Infektionen bei immunkompetenten Personen konnte regelmäßig eine signifikante Immunantwort auch durch Toxoplasma-spezifische IgA-Antikörper beobachtet werden (2, 7, 9). Wir haben daher zu klären versucht, ob ein Nachweis spezifischer IgA-Antikörper in Seren von AIDS-Patienten mit und ohne akute Toxoplasmose möglich ist und ob sich ein Nachweis solcher Antikörper diagnostisch zur Erkennung einer klinisch relevanten Reaktivierung nutzen läßt.

Material und Methoden Von Juni 1992 bis Februar 1993 wurden 915 Seren von 539 Personen mit einer HIV-1-Infektion quantitativ auf spezifische Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* der Klassen G, M und A getestet. Das Personenkollektiv umfaßte 65% im AIDS-Stadium IV nach CDC (4), die anderen im Stadium III; das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre, 80% der Personen waren Männer, die beiden wesentlichen Risikogruppen waren I (= homosexuell; 30%) und II (= i. v. drogenabhängig; 40%). Die jährliche Inzidenz einer ZNS-Toxoplasmose beträgt in unserem Patientenkollektiv 4% (1).

Als Antikörpertests wurden ELISA-Verfahren der Fa. Sorin (Saluggia, I) benutzt, und zwar ETI-TOXOK-G für den Nachweis spezifischer IgG, sowie ETI-TOXOK-M und ETI-TOXOK-A, beides reverse Verfahren, zum Nachweis der anderen Antikörperklassen.

Die Testresultate wurden im Falle der IgG-Antikörper in Internationalen Einheiten (IU), im Falle der IgA- und IgM-Antikörper als Vielfaches der Aktivität eines Poolserums von gesichert Toxoplasma-freien HIV-positiven Personen ausgegeben (MANI). Bei Verwendung dieser Einheit wird einerseits die Enzymkinetik der Konjugate berücksichtigt und andererseits den unterschiedlichen Spiegeln „natürlicher“ Antikörper in verschiedenen Personengruppen Rech-

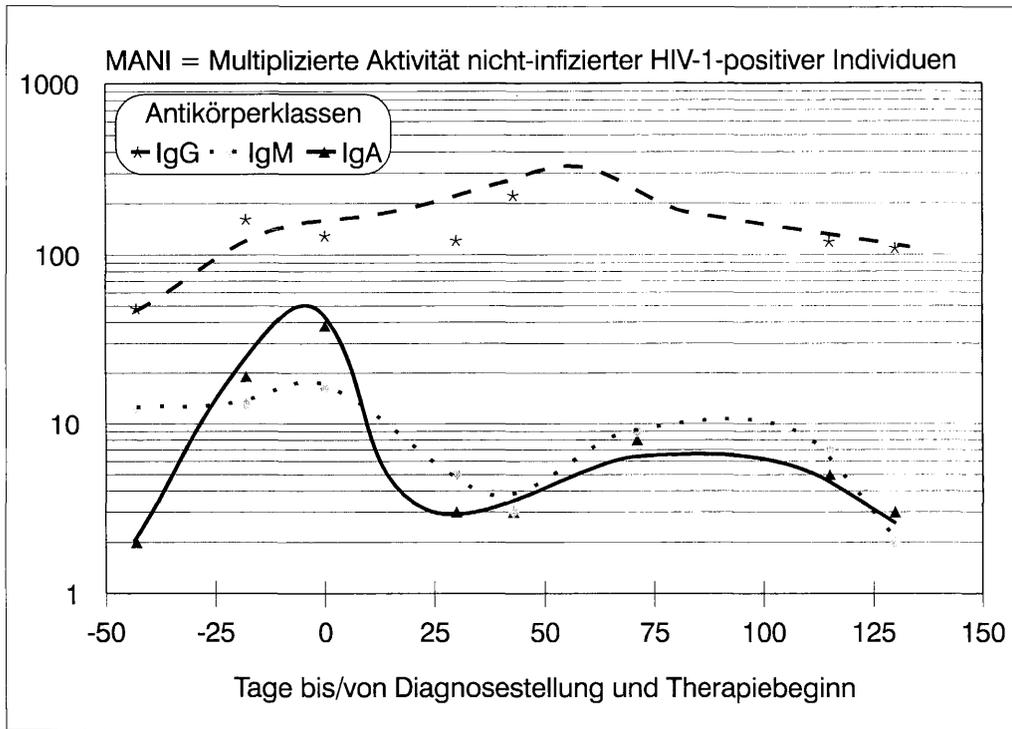


Abbildung 1:

Schema des Titerverlaufs der Antikörperklassen G, M und A bei Toxoplasmosen von HIV-1-positiven Personen.

den wurde, das einen Gehalt von spezifischen IgA-Antikörpern über acht MANI hatte und nicht mit einer Toxoplasmosen korreliert werden konnte.

Aus allen verfügbaren Testergebnissen von sukzessiven Untersuchungen der Patienten mit einer IgA-Antwort wurde ein Schema des Antikörpertiter-Verlaufs bei akuten Toxoplasmosen von HIV-Positiven konstruiert (Abb. 1).

Diskussion

Bei Frischinfektionen von Immunkompetenten mit *Toxoplasma gondii* stellt der Nachweis spezifischer Antikörper der Klasse A einen verlässlichen Marker der Infektion dar und läßt sich daher gut als Alternative und/oder (im Zweifelsfall) als bestätigende Ergänzung zum IgM-Nachweis, insbesondere auch bei der Ermittlung des Toxoplasmosestatus von Schwangeren nutzen (2, 7, 8, 9). Da im Falle von Patienten mit einem Erworbenen Immundefizienz Syndrom (AIDS) der diagnostische Wert herkömmlicher serologischer Verfahren für eine Aufdeckung einer akuten Toxoplasmosen nach wie vor nicht gesichert ist (6), lag es nahe, die Bedeutung des Nachweises spezifischer IgA-Antikörper als Serodiagnoseverfahren bei dieser Patientengruppe zu überprüfen. Dieses Vorhaben wird zwar auch von zumindest einer anderen Gruppe verfolgt (5), gegenwärtig liegen jedoch noch keinerlei Resultate solcher Studien vor.

In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, daß in weniger als 40% der gesicherten Toxoplasmosen eine signifikante Erhöhung des IgA-Titers nachweisbar war. Da unsere Studie nur auf einer geringen Zahl von Patienten mit gesicherter Toxoplasmosen basiert, können Schlußfolgerungen aus den Resultaten derzeit nur mit Vorbehalt gezogen werden. Trotzdem meinen wir, daß die geringe Sensitivität des Verfahrens nicht dazu angetan ist, den Nachweis dieser Antikörperklasse als Basis für die Erkennung einer Akutinfektion nutzbringend verwenden zu können. Einschränkend muß allerdings darauf verwiesen werden, daß keine Erfahrungen mit dem Antikörpertiterverlauf bei langdauernden Toxoplasmosen von HIV-1-Positiven vorliegen, da jede Akutinfektion lebensbedrohend exazerbieren kann und daher sofort

getragen. Als gesichert positive, das Vorhandensein von IgM- oder IgA-Antikörper beweisende Reaktionen wurden Titer von acht oder mehr MANI gewertet, – bei einer Testvarianz von 3 bis 4 MANI.

Ergebnisse

Aus dem Kollektiv von 539 Patienten konnten acht ermittelt werden, die eine serologisch, klinisch und radiologisch gesicherte Toxoplasma-Akutinfektion aufwiesen. Von diesen acht Patienten konnte nur in drei Fällen (40%) eine signifikante IgA-Erhöpfung festgestellt werden (maximal 22 bzw. 31 bzw. 60 MANI). In insgesamt fünf Seren wurden signifikant erhöhte IgA-Titer (> 8 MANI) gefunden. Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß kein einziges Serum gefun-

einer Therapie unterzogen wird. Möglicherweise ist die Inzidenz von signifikant erhöhten IgA-Titern bei unbehandelten, langdauernden Toxoplasmen zu einem späteren Zeitpunkt höher. Dies ist jedoch für den praktischen Einsatz in der Routinediagnostik unerheblich, da eine sichere Diagnosestellung mit anderen Verfahren früher möglich ist.

Da die Fähigkeit zur gezielten Antikörperantwort auf Akutinfektionen mit dem Immunstatus – in der Praxis wird dieser durch die Zahl CD4-positiver Lymphozyten im Blut angegeben – korreliert, ist eine Abhängigkeit der Inzidenz von erhöhten IgA-Titern vom Patientenkollektiv denkbar. Dagegen spricht allerdings, daß von unseren drei Patienten einer mit großer Wahrscheinlichkeit und ein zweiter mit Sicherheit zum Zeitpunkt der Toxoplasmose eine CD4-Zellzahl von unter $200/\text{mm}^3$ hatte. Dies bedeutet, daß der Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern bei allen HIV-Positiven zwar eine geringe Sensitivität (= Wahrscheinlichkeit, daß der Test bei Vorliegen einer Toxoplasmose positiv ist) aufweist, aber gleichzeitig einen sehr hohen positiven Vorhersagewert (= Wahrscheinlichkeit, daß bei positivem Testergebnis eine Erkrankung besteht).

In Abbildung 1 wurde versucht, die gewonnenen Daten in Antikörpertiterkurven umzusetzen. Es fällt auf, daß es zu einer deutlichen IgG-Antwort auf die Akutinfektion kommt, mit einem Maximum 50 Tage nach dem Einsetzen der Therapie. Die IgM-Titer sind nicht signifikant erhöht, die IgA-Titer fallen kurz nach Einsetzen der Therapie unter die Signifikanzgrenze (8 MANI). Über eine Eignung des Nachweises dieser Antikörperklasse als Marker für eine erfolgreiche Therapie läßt sich jedoch derzeit noch nichts aussagen. Unbeantwortet muß auch zunächst noch die Frage bleiben, ob die Dynamik der IgA-Titer bei Reaktivierungen und bei Erstinfektionen unterschiedlich ist.

Bei den in unserem System nachgewiesenen IgA-Antikörpern handelt es sich um monomere, α -Ketten-tragende Moleküle. Vermutlich treffsicherere Resultate liefert ein Nachweis sekretorischer, dimerer IgA-Antikörper bei Verwendung definierter Epitope von *Toxoplasma gondii* (3). Ein derartiges Testverfahren ist jedoch derzeit nicht verfügbar.

Zusammenfassung

915 Seren von 539 Personen mit einer HIV-1-Infektion wurden auf ihren Gehalt an spezifischen Antikörpern der Klassen G, M und A gegen *Toxoplasma gondii* mittels ELISA-Technik getestet. Signifikante Mengen an spezifischen IgA-Antikörpern wurden in fünf Seren von drei Patienten gefunden. Alle drei Patienten gehörten zu jenen acht Patienten unseres Kollektivs, bei denen durch verschiedene Verfahren gesicherte akute Toxoplasmen diagnostiziert werden konnten. Aus allen zur Testung gelangten Seren dieser drei Patienten wurde ein Schema des Antikörpertiterverlaufs erstellt.

Der Nachweis spezifischer IgA-Antikörper bei Personen mit HIV-1-Infektionen scheint ein wenig sensitives, jedoch mit einem hohen positiven Vorhersagewert ausgestattetes Verfahren zur Diagnose akuter Toxoplasma-Infektionen zu sein.

Schlüsselwörter

Toxoplasma gondii, IgA-Antikörper, HIV-1-Infizierte, AIDS.

Summary

Investigations on the significance of specific IgA-antibodies for the discovery of acute toxoplasmosis in HIV-1-positive persons

915 sera of 539 persons with a HIV-1-infection were tested for specific antibodies to *Toxoplasma gondii* of the classes G, M und A by means of ELISA-techniques. Significantly increased titres of IgA antibodies were detected in five sera of three patients; all three patients belonged to the group of eight patients with otherwise proven acute toxoplasmosis. The

results of all tests done with all available sera of these three patients were used for drawing a curve showing the hypothetical dynamics of the antibody patterns during toxoplasmosis in AIDS patients.

The detection of specific IgA antibodies to *Toxoplasma gondii* in persons with a HIV-1-infection seems to be a serodiagnostic method with low sensitivity but a high positive predictive value for the diagnosis of an acute toxoplasmosis.

Key words *Toxoplasma gondii*, IgA-antibodies, HIV-1 infected persons, AIDS.

Literatur

1. ASPÖCK, H., HASSL, A. (1990): Parasitic infections in HIV-patients in Austria: First results of a long-term study. Zbl. Bakt. 272, 540-546.
2. BESSIERES, M. H., ROQUES, C., BERREBI, A., BARRE, V., CAZAUX, M., SEGUELA, J. P. (1992): IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. J. Clin. Pathol. 45, 605-608.
3. BOURGUIN, I., CHARDES, T., MEVELEC, M.-N., WOODMAN, J. P., BOUT, D. (1991): Amplification of the secretory IgA response to *Toxoplasma gondii* using cholera toxin. FEMS Microbiology Letters 81, 265-272.
4. CDC (1986): Classification system for human T-lymphotropic virus type III/Lymphadenopathy-associated virus infections. Morb. Mort. Wkly. Rep. 35, 334-339.
5. DARCY, F., FOUDRINIER, F., MOUGEOT, G., DECOSTER, A., CARON, A., MARX-CHEMLA, C., CAPRON, A., PINON, J.-M. (1991): Diagnostic value of specific IgA antibodies in AIDS patients with *Toxoplasma* infection: a bicentric evaluation. Immunology Letters 30, 345-348.
6. LUFT, B. J., REMINGTON, J. S. (1992): Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clinical Infectious Diseases 15, 211-222.
7. OBWALLER, A., HASSL, A., ASPÖCK, H. (1993): Vergleich und Bewertung des quantitativen Nachweises spezifischer IgM- und IgA-Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* in Seren von Schwangeren. Gem. Tag. ÖGTP, SGTP und DTG, Konstanz, Sept. 1993, abstracts.
8. SAATHOFF, M., SEITZ, H. M. (1992): Nachweis von Toxoplasmaspezifischen IgA- und IgM-Antikörpern in Serumproben von Erwachsenen mit erworbener Toxoplasma-Infektion. Z. Geburtsh. Perinat. 196, 221-223.
9. STEPICK, BIEK, P., THULLIEZ, P., ARAUJO, F. G., REMINGTON, J. S. (1990): IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. J. Infect. Diseases 162, 270-273.

Korrespondenzadresse: Univ. Doz. Dr. Andreas Haßl
Klinisches Institut für Hygiene der Universität Wien
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien · Austria