

Wojciech Basiak, Hanna Żarnowska, Zdzisław Dziubek, Piotr Kajfasz

PRZYDATNOŚĆ ODCZYŃW SEROLOGICZNYCH W ROZPOZNAWANIU WCZESNEJ FAZY ZARAŻENIA *TOXOPLASMA GONDII*

Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie
Kierownik Kliniki: Z. Dziubek

*Na podstawie badań 92 chorych dokonano oceny czułości i swoistości odczynów serologicznych tradycyjnych oraz ostatnio wprowadzonych do diagnostyki w różnicowaniu wczesnej i późnej fazy zarażenia *Toxoplasma gondii*.*

WSTĘP

Rozpowszechnienie zarażenia *Toxoplasma gondii* wśród ludzi jest w różnych populacjach szacowane na kilkanaście do kilkudziesięciu procent (1, 2). U większości osób ze sprawnym układem immunologicznym inwazja przebiega bezobjawowo; jedynie u 5-20% obserwuje się limfadenopatię, niekiedy wraz z łagodnymi objawami ogólnymi. Zarówno zarażenia objawowe jak i bezobjawowe powodują swoistą odpowiedź humoralną i komórkową.

Inwazja toksoplazmozowa może mieć poważne następstwa u osób z niewydolnym układem immunologicznym oraz po zarażeniu w czasie rozwoju płodowego. Ryzyko zarażenia płodu występuje gdy matka zarazi się toksoplazmozą w czasie ciąży lub na krótko przed zajściem w ciążę. Wykrycie swoistych przeciwciał przed ciążą lub w pierwszych tygodniach ciąży przemawia za niskim ryzykiem zarażenia płodu, natomiast serologicznie ujemne kobiety powinny być regularnie badane w celu wykrycia ewentualnej serokonwersji.

Istnieje grupa ciężarnych, u których przeciwciała przeciw antygenom *T. gondii* wykrywa się po raz pierwszy w dalszych tygodniach ciąży. W związku z powszechnym występowaniem tej inwazji, kluczowe w tych przypadkach jest oszacowanie czasu zarażenia na podstawie aktualnych parametrów odpowiedzi humoralnej. Tradycyjny pogląd, że występowanie swoistych przeciwciał w klasie IgM świadczy o świeżym zarażeniu, został w ciągu ostatniej dekady poddany w wątpliwość przez szereg publikacji wykazujących przedłużające utrzymywanie się swoistych IgM. W ostatnich latach w piśmiennictwie ukazało się wiele doniesień o przydatności wykrywania swoistych przeciwciał klasy IgA i IgE, a także oznaczania awidności przeciwciał IgG. Jednak większość tych badań przeprowadzono u małych grup pacjentów, a wyniki uzyskiwane przez różnych autorów były częściowo sprzeczne.

Na podstawie materiału własnego podjęto próbę

- 1) oceny zachowania się swoistych przeciwciał poszczególnych klas w różnych okresach zarażenia;
- 2) oceny i porównania wartości diagnostycznej, trafności i przydatności odczynów serologicznych klasycznych (IgG i IgM) i nowo wprowadzonych do diagnostyki (IgA, awidność IgG) w różnicowaniu wczesnej i późnej fazy zarażenia.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 92 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych lub objętych opieką Poradni Chorób Odzwierzęcych w latach 1995 - 1998. Do badań zakwalifikowano następujące grupy pacjentów:

- I. Chorzy z toksoplazmozą węzłową, u których możliwe było dokładne określenie początku choroby na podstawie wywiadu. Grupa ta liczyła 58 chorych - 39 kobiet i 19 mężczyzn w wieku 16-56 lat (średnia 31,5 lat, najliczniej reprezentowane grupy wiekowe: 21-30 lat - 20 osób i 31-40 lat - 17 osób). Rozpoznanie toksoplazmozy ustalano na podstawie obrazu klinicznego oraz dodatnich odczynów serologicznych. Jeśli chodzi o czas, który upłynął od zarażenia, grupę I podzielono arbitralnie na dwie podgrupy: do 3 miesięcy (podgrupa I A, n=21) i powyżej 3 miesięcy (podgrupa I B, n=37).
- II. 34 kobiety z bezobjawowym zarażeniem *T. gondii*, u których: dodatnie odczyny serologiczne wykryto w związku z poronieniem samoistnym - 4 osoby, w związku z urodzeniem dziecka z objawami wrodzonej toksoplazmozy - 6 osób, lub w toku skriningowych badań w czasie ciąży - 24 osoby. Wiek badanych z tej grupy zawierał się w przedziale 19 - 36 lat (średnia 26,5 lat). Dokładny czas od zarażenia nie był u tych kobiet możliwy do określenia, ale na podstawie wcześniej (poza naszym ośrodkiem) wykonanych badań serologicznych lub na podstawie wykrycia toksoplazmozy wrodzonej u dziecka, u 23 kobiet można było oszacować minimalny okres od zarażenia do przeprowadzenia badania. Grupę II również podzielono na 2 podgrupy (IIA - czas od zarażenia nieznany, brak dowodów na zarażenie wcześniej niż 3 miesiące przed badaniem, n=11; IIB - czas od zarażenia do badania na pewno dłuższy od 3 miesięcy, n=23).

Odczyn immunofluorescencji pośredniej wykonywano w sposób klasyczny (3). Jako antygeny używano liofilizowanej zawiesiny toksoplazm utrwalanych formaliną, otrzymanych z wysięku otrzewnowego myszy (Antigene Toxo-IF, bioMerieux, Francja). Używano koniugatu trójwartentnego (FITC-Conjugated Rabbit Anti-Human IgA, IgG, IgM, Kappa, Lambda, DAKO, Dania).

Odczyn aglutynacji immunoadsorbcyjnej wykrywający swoiste przeciwciała klasy IgM wykonano używając komercyjnego zestawu Toxo-ISAGA (bioMerieux, Francja). Zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami uznano wynik 0-5 punktów jako ujemny, 6-8 punktów jako graniczny i 9-12 punktów jako dodatni.

Odczyn ELISA IgM wykonano u 50 osób (54,4%), z tego u 37 chorych z I grupy (63,8%) i 13 osób z II grupy (38,2%). Użyto komercyjnego zestawu Platelia TOXO IgM (Sanofi Diagnostic Pasteur, Francja).

Odczyn ELISA IgA wykonano używając komercyjnego zestawu Platelia TOXO IgA (Sanofi Diagnostic Pasteur, Francja).

Awidność przeciwciał IgG oznaczono u 48 osób (52,2%), z tego u 24 osób z I grupy (41,4%) i u 24 osób z II grupy (70,6%). Użyto komercyjnego zestawu „*TOXOPLASMA GONDII* IgG AVIDITY EIA” (Labsystems, Finlandia).

W analizie statystycznej do porównania rozkładów poszczególnych parametrów posługiwano się testem niezależności chi-kwadrat, a jeżeli liczebności poszczególnych kategorii były zbyt małe, stosowano test chi-kwadrat z poprawką Yatesa lub dokładny test Fischera. Ocenę powiązania ze sobą poszczególnych parametrów przeprowadzano w oparciu o test istotności współczynnika korelacji Pearsona. Obliczenia statystyczne wykonywano w programie STATISTICA 5,0 dla Windows. Czułość odczynów jako wskaźników świeżego zarażenia określano jako stosunek liczby przypadków świeżego zarażenia potwierdzonego danym testem do wszystkich przypadków świeżego zarażenia badanych tym testem, natomiast swoistość obliczano jako stosunek liczby przypadków trafnego wykluczenia świeżego zarażenia *T. gondii* do wszystkich osób zarażonych wcześniej niż 3 miesiące przed badaniem.

WYNIKI

W grupie pacjentów z toksoplazmozą węzłową okres od początku objawów do przeprowadzenia badań wahał się od 1 do 36 miesięcy. Średni czas od zarażenia wynosił 7,4 miesiąca, mediana - 5 miesięcy.

Odczyn immunofluorescencji pośredniej był dodatni u wszystkich badanych. W grupie I jego wynik wahał się od 37,5 do 18900 j.m. W grupie II stężenie przeciwciał wahało się od 37,5 j.m. do 9600 j.m. Różnica rozkładu wyników odczynu OIF między grupą I i II, między grupą IA i IB, a także między grupą IIA i IIB nie jest istotna statystycznie. Także rozkład wyników odczynu ISAGA IgM oraz ELISA IgA w powyższych grupach nie różnił się w sposób istotny statystycznie. Dokładny rozkład wyników tych testów przedstawia tab. I.

W grupie I stwierdzono natomiast istotną statystycznie korelację między czasem trwania zarażenia a wartością indeksu odczynu ISAGA IgM ($r=-0,31$, $p<0,02$) oraz między czasem trwania zarażenia a wartością indeksu odczynu ELISA IgA ($r=-0,33$, $p<0,02$). Rozkład wyników odczynu ELISA IgM oraz wyniki badania awidności przeciwciał IgG przedstawia tab. II.

Różnica rozkładu wyników odczynu ELISA IgM między grupą IA i IB jest istotna statystycznie ($p<0,05$). Także rozkład wyników awidności wykazuje istotne statystycznie różnice ($p<0,05$). Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje pomiędzy czasem od początku objawów a indeksem odczynu ELISA IgM ($r=-0,31$, $p<0,02$) oraz wartością awidności przeciwciał IgG ($r=0,66$, $p<0,001$).

Ponieważ wyniki uzyskane dla podgrupy IB i IIB nie wykazywały różnic istotnych statystycznie dla żadnego z badanych parametrów, do dalszych rozważań podgrupy te połączono. W tabeli III przedstawiono charakterystykę trafności różnych odczynów w rozpoznawaniu świeżego zarażenia, określonej na podstawie wyników grupy IA i łącznie IB i IIB.

Tabela I. Rozkład wyników odczynu immunofluorescencji pośredniej (OIF), odczynu aglutynacji immunoabsorbcyjnej IgM (ISAGA IgM) oraz odczynu immunoenzymatycznego IgA (ELISA IgA) w badanych grupach pacjentów

Table I. Distribution of indirect immunofluorescent assay (IFA), IgM immunosorbent agglutination assay (ISAGA IgM) and IgA enzyme linked immunosorbent assay results in investigated groups

Grupa	n	OIF		ISAGA IgM			ELISA IgA		
		< 300 j.m.	> 300 j.m.	ujemny	graniczny	dotatni	ujemny	graniczny	dotatni
IA	21	5 (23,8%)	16 (76,2%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)	16 (76,2%)
IB	37	12 (32,4%)	25 (67,6%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)	31 (83,8%)	10 (27,0%)	4 (10,8%)	23 (62,2)
IIA	11	1 (9,1%)	10 (0,9%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	8 (72,7%)	2 (18,2%)	3 (27,3%)	6 (54,5%)
IIB	23	7 (30,4%)	16 (69,6)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	19 (82,6%)	5 (21,7%)	2 (8,7%)	16 (69,6%)
Razem 1	92	25 (27,2%)	67 (32,8%)	9 (9,8%)	4 (4,3%)	79 (85,9%)	20 (21,7%)	11 (12,0%)	61 (66,3%)

Grupa IA - toksoplazmoza węzłowa, czas od początku objawów 3 miesiące lub mniej

Grupa IB - toksoplazmoza węzłowa, czas od początku objawów powyżej 3 miesięcy

Grupa IIA - bezobjawowa toksoplazmoza wykryta w związku z ciążą, czas od zarażenia nieznan lub krótszy niż 3 miesiące

Grupa IIB - bezobjawowa toksoplazmoza wykryta w związku z ciążą, czas od zarażenia dłuższy niż 3 miesiące

DYSKUSJA

Różnicowanie świeżego zarażenia i przewlekłej inwazji ma kluczowe znaczenie zwłaszcza wówczas, gdy reaktywność swoistych przeciwciał stwierdzamy w czasie ciąży. Klasyczne metody serologicznego rozpoznawania wczesnej toksoplazmozy obejmują stwierdzenie rosnącego albo już wysokiego poziomu przeciwciał IgG, lub stwierdzenie przeciwciał IgM. W dość zgodnej opinii wielu badaczy metody te mają jedynie ograniczoną wartość w różnicowaniu między świeżym zarażeniem a przewlekłą, długo trwającą inwazją, z powodu zmiennej i zależnej od wielu czynników wielkości odpowiedzi w klasie IgM (4, 5, 6). Wyniki otrzymane u badanych potwierdzają ten pogląd. Przeciwciała IgM wykrywano u chorych z przebytą toksoplazmozą węzłową nawet po 36 miesiącach od początku objawów. Niemniej jednak odczyn IgM odgrywają ważną rolę w szacowaniu fazy inwazji ze względu na swoją dużą czułość. W badanym materiale zarówno odczyn ISAGA IgM jak i odczyn ELISA IgM pozwoliły wykryć wszystkie przypadki zarażenia przed mniej niż 3 miesiącami. W naszym materiale pierwsze przypadki ujemnych odczynów serologicznych w klasie IgM pojawiały się najwcześniej po 5 miesiącach od początku objawów. Ponad 24% osób ze świeżą inwazją miało wynik OIF poniżej 300 j.m. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów (5, 7, 8).

Tabela II. Rozkład wyników odczynu immunoenzymatycznego IgM (ELISA IgM) oraz awidności przeciwciał IgG w badanych grupach pacjentów

Ta b l e II. Distribution of IgM enzyme linked immunosorbent assay (ELISA IgM) and IgG avidity results in investigated groups

Grupa	ELISA IgM				Awidność IgG			
	n	ujemny	graniczny	dotatni	n	niska < 15%	średnia 15-30%	wysoka > 30%
IA	14	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (100%)	15	15 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IB	23	5 (21,7%)	1 (4,3%)	17 (74,0%)	9	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)
IIA	6	0 (0,0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	9	6 (66,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)
IIB	7	0 (0,0%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	15	8 (53,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)
Razem	50	5 (9,8%)	3 (4,3%)	42 (85,9%)	48	35 (72,9%)	9 (18,8%)	4 (8,3%)

Grupa IA - toksoplazmoza węzłowa, czas od początku objawów 3 miesiące lub mniej

Grupa IB - toksoplazmoza węzłowa, czas od początku objawów powyżej 3 miesięcy

Grupa IIA - bezobjawowa toksoplazmoza wykryta w związku z ciążą, czas od zarażenia nieznany lub krótszy niż 3 miesiące

Grupa IIB - bezobjawowa toksoplazmoza wykryta w związku z ciążą, czas od zarażenia dłuższy niż 3 miesiące

Tabela III. Czułość i swoistość badanych odczynów jako wskaźników świeżego zarażenia

T a b l e III. Sensitivity and specificity of investigated assays as an indicator of recent invasion

Kryterium świeżego zarażenia	Liczba osób spełniających kryterium/ liczba wszystkich badanych w grupach		Czułość	Swoistość
	IA	IB+IIB		
OIF - wynik powyżej 300 j.m.	16/21	41/60	76,19%	31,67%
ISAGA IgM - wynik dodatni (9-12 pkt)	21/21	50/60	100,00%	16,67%
ELISA IgM - wynik dodatni	14/14	23/30	100,00%	23,33%
ELISA IgA - wynik dodatni	16/21	39/60	76,19%	35,00%
ELISA IgA - wynik dodatni lub graniczny	18/21	45/60	85,71%	25,00%
Awidność IgG - wynik poniżej 15%	15/15	14/24	100,00%	41,67%
Awidność IgG - wynik poniżej 30%	15/15	21/24	100,00%	12,50%

Oznaczanie swoistych przeciwciał klasy IgA zostało w ostatnich latach uznane za cenne uzupełnienie rutynowej diagnostyki (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Część autorów podkreśla wyłączne występowanie przeciwciał IgA wyłącznie we wczesnej fazie zarażenia (9, 10, 11), inni obserwują utrzymywanie się przeciwciał IgA wiele miesięcy po zarażeniu (13, 15). W badanej grupie przeciwciała IgA wykryto u 18 z 21 osób w pierwszych 3 miesiącach inwazji, w tym u dwu z nich wynik zakwalifikowano jako

graniczny. Z 3 osób z ujemnymi wynikami IgA 2 były badane pod koniec 3 miesiąca od początku limfadenopatii, a jedna w 2 miesiącu od początku choroby. Także u 2 osób z granicznym wynikiem oznaczenia IgA badanie przeprowadzono w 3 miesiącu od początku objawów. Biorąc pod uwagę, że okres choroby wyznaczano na podstawie wywiadów można uznać, że występowanie swoistych IgA jest ściśle powiązane z wczesnym okresem choroby, a występowanie wyników ujemnych w grupie IA można tłumaczyć dłuższym niż pacjenci zgłaszali czasem trwania zarażenia, lub - zgodnie z poglądami niektórych autorów (10, 11, 16, 17) - zanikaniem odpowiedzi w klasie IgA u części chorych już po 2 miesiącach. Jednakże w badaniach Jenum i Stray-Pedersen (8) wśród 27 kobiet zarażonych *T. gondii* w czasie ciąży u 4 nie wykryto przeciwciał IgA pomimo kilkakrotnego badania w pierwszych tygodniach i miesiącach po serokonwersji. Jest to zgodne z uzyskaną w grupie badanej niską czułością oznaczenia IgA jako wykładnika świeżej inwazji.

Najdłuższy okres utrzymywania się przeciwciał IgA w badanej grupie wynosił 36 miesięcy. Wśród 16 osób z zarażeniem trwającym dłużej niż 18 miesięcy 10 osób (62,5%) wykazywało dodatnie wyniki odczynu ELISA IgA, w tym jedna wartości graniczne. Tak wysoki odsetek osób wykazujących obecność przeciwciał IgA w przewlekłym zarażeniu *T.gondii* nie był do tej pory opisywany w pracach przedstawiających duże grupy pacjentów. Paul stwierdziła występowanie swoistych IgA badanych odczynem ISAGA u nieco ponad 39% osób z przewlekłym zarażeniem *T. gondii* (18). Ashburn i wsp. opisują występowanie przeciwciał IgA w dwóch kolejnych ciążach u 2 kobiet i w trzech kolejnych ciążach u jednej kobiety (19). Wydaje się że zjawisko występowania przetrwałych przeciwciał klasy IgA ma podobny zasięg jak występowanie przetrwałych przeciwciał IgM.

Wg wielu autorów oznaczanie awidności przeciwciał IgG jest kolejną metodą przydatną w określaniu czasu zarażenia. Wczesne przeciwciała IgG charakteryzują się słabą siłą wiązania antygenów pasożyta (niskim powinowactwem do antygeny) czyli niską awidnością. W miarę trwania zarażenia odpowiedź humoralna dojrzewa, co między innymi wyraża się w powstawaniu przeciwciał IgG chciwie łączących się z antygenem, czyli przeciwciał o dużym powinowactwie i dużej awidności. W badanej grupie wszystkie osoby ze świeżą inwazją miały awidność poniżej 15%, ale około 66% pozostałych pacjentów także cechowała się niską awidnością. Większość prac dotycząca awidności przeciwciał IgG w toksoplazmozie przedstawia podobne wyniki (20, 21). Zwracają jednak uwagę duże różnice w określaniu granicznej awidności, powyżej której możemy z całą pewnością wykluczyć świeżą inwazję. Wartość ta waha się od 20% do 50% (22, 23, 24, 25). Wyjaśnienie tego faktu może opierać się na możliwych niewielkich różnicach metodyki wykonaniu testu - sposób płukania, czas pozostawienia roztworu rozbijającego wiązania antygen-przeciwciała w dołkach itp. Fakt występowania niskiej awidności długo po zarażeniu ogranicza wartość tej metody w określaniu czasu inwazji. Sensini i wsp. sugerują, że przetrwanie niskiej awidności może być związane ze stosowaniem leków przeciwprwotniakowych we wczesnej fazie zarażenia (26). Niska awidność jako wskaźnik ostrej toksoplazmozy przewyższa jednak w badanym materiale oznaczenie IgM pod względem swoistości, dorównując mu pod względem czułości.

WNIOSKI

1. Zbyt mała czułość odczynu immunofluorescencji pośredniej oraz zbyt mała swoistość odczynów wykrywających przeciwciała IgM ogranicza ich przydatność w określaniu fazy zarażenia *T. gondii*.
2. Odczyn wykrywający przeciwciała IgA nie przewyższa klasycznych metod diagnostycznych pod względem czułości i swoistości.
3. Oznaczanie awidności przeciwciał IgG wykazuje większą swoistość przy zachowaniu bardzo wysokiej czułości w określaniu fazy zarażenia *T. gondii*.

W Basiak, H Żarnowska, Z Dziubek, P Kajfasz

USEFULLNESS OF SEROLOGICAL ASSAYS IN DIAGNOSIS OF EARLY PHASE OF *TOXOPLASMA GONDII* INFECTION

SUMMARY

Objective: The aim of the study was to evaluate value of certain serological assays in differential diagnosis between early and late phase of *T. gondii* infection. Methods: 92 patients (58 with nodular toxoplasmosis and 34 asymptomatic women with *T. gondii* infection diagnosed during or after pregnancy) with different time from onset of infection were tested for *T. gondii* antibodies with IFA, ISAGA IgM, ELISA IgM, ELISA IgA and IgG avidity assays. Sensitivity and specificity of certain assays was evaluated. Results: IFA had sensitivity 76.19% with specificity 31.67%, ISAGA IgM and ELISA IgM had sensitivity 100% with specificity 16.67% and 23.33% respectively. ELISA IgA had sensitivity 76.19% or 85.71% depending on counting borderline results to positive or negative, with specificity 35% and 25% respectively. IgG avidity had sensitivity 100% with specificity 41.67%. Conclusions: AU evaluated assays have only limited value in differentiation between early and late toxoplasmosis. IgA assay is not superior to IgG and IgM assays. IgG avidity is the most specific and sensitive method of such differentiation.

PIŚMIENNICTWO

1. Kasper LH. *Toxoplasma* infection and toxoplasmosis. w: Harrison's Principles of Internal Medicine. (red. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL) thirteenth edition. Mc Graw-Hill Inc. 1994:903-908.
2. Pawłowski Z. Epidemiologia kliniczna toksoplazmozy w woj. poznańskim. Klin Perinat Gin 1995;supl.II:5-10.
3. Kramar J, Cerna Z, Chalupsky J. i in. Relation of the indirect immunofluorescent reaction to the Sabin-Feldman reaction. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1966; 10(3) :355-60.
4. Remington JS, Miller MJ, Brownlee I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis. II. Prevalence and significance in acquired cases. J Lab Clin Med 1968;71(5):855-66.
5. Brooks RG, McCabe RE, Remington JS. Role of serology in the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 1987;9:1055-62.
6. Duffy KT, Wharton PJ, Johnson JD. i in. Assesment of immunoglobulin-M immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for detecting *Toxoplasma* specific IgM. J Clin Pathol 1989;42:1291-5.
7. Gorgievski-Hrisoho M, Germann D, Matter L. Diagnostic implications of kinetics of immunoglobulin M and A antibody response to *Toxoplasma gondii*. J Clin Microbiol 1996;34:1506-11.
8. Jenum PA, Stray-Pedersen B. Development of specific immunoglobulin G, M and A following primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. J Clin Microbiol 1998;36:2907-13.

9. Bessieres MH, Roques C, Berrebi A. i in. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992;45:605-8.
10. Decoster A, Darcy F, Caron A. i in. IgA antibodies against P30 as marker of congenital and acute toxoplasmosis. *Lancet* 1988; 2(8620): 1104-7.
11. Stepick-Bick P, Thuliez P, Arujo FG. i in. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270-3.
12. Favre GM, Bessieres MH, Seguela JP. Dosage des IgA serique specifique de la toxoplasmose par une methode ELISA. Application Ž 120 cas. *Buli Soc Fr Parasitol* 1984;3:139-42.
13. Patel B, Young Y, Duffy K. i in. Immunoglobulin A detection and investigation of clinical toxoplasmosis. *J Med Microbiol* 1993;38:286-92.
14. Sobieszczkańska B, Grzybek-Hrynciewicz K, Rudzka A. Wykrycie przeciwciał klasy IgA ważnym markerem ostrego zakażenia pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. *Pol Merkuriusz Lek* 1997;3(17):228-30.
15. Francis JM, Joynson DH. Duration of specific immunoglobulin A antibody following acute toxoplasmosis as determined by enzyme immunoassay and immunosorbent agglutination assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(7):556-9.
16. Decoster A, Gontier P, Deheca E. i in. Detection of *anti-Toxoplasma* immunoglobulin A Antibodies by Platelia-Toxo IgA direct against p30 and by Imx Toxo IgA for diagnosis of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1995;33:2206-8.
17. Foudrinier F, Marx-Chemla C, Aubert D. i in. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:585-90.
18. Paul M. Zastosowanie metody ISAGA w wykrywaniu swoistych przeciwciał IgM, IgA, IgE w nabytej i wrodzonej toksoplazmozie. *Wiad Parazytol* 1997;43(1):39-51.
19. Ashburn D, Joss AWL, Pennington TH. i in. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of *Toxoplasma* infection in pregnancy? *J Clin Pathol* 1998;51:312-5.
20. Cozon GJ, Ferrandiz J, Nebhi H. i in. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(1):32-6.
21. Pelloux H, Brun E, Vernet G. i in. Determination of *anti-Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;32(2):69-73.
22. Hedman K, Lappalainen M, Seppaia I. i in. Recent primary *Toxoplasma* infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159:736-40.
23. Joynson DH, Payne RA, Rawal BK. Potential role of IgG avidity for diagnosing toxoplasmosis *J Clin Pathol* 1990; 43(12):1032-3.
24. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M. i in. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993;167:691-7.
25. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of *antiToxoplasma* immunoglobulin G avidity. *J Clin Microbiol* 1997;35(8):1972-7.
26. Sensini A, Pascoli D, Marchetti R. i in. IgG avidity in the serodiagnosis of *acuteToxoplasma gondii* infection: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:25-9.

Adres autorów:

Wojciech Basiak

Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych AM

ul. Wolska 37 ,01-201 Warszawa

e-mail - wojtecba@cdit-aids.med.pl