

Orientamenti attuali sulla diagnosi prenatale e terapia della toxoplasmosi in gravidanza

MICAELA VENEZIANO, LUISA MOBILI, ORNELLA CARCIOPPOLO, ANNA FRANCESCA BANDIERA, CLAUDIA FIORELLI, NICOLA TONI, CLAUDIO GIORLANDINO

La toxoplasmosi in gravidanza costituisce un rischio per la vita e la salute del feto. Fondamentale nella lotta alla toxoplasmosi congenita è lo screening sierologico materno, che deve essere eseguito ogni mese nelle pazienti non immunizzate.

Durante il periodo di residenza (novembre 1996 - maggio 1997) presso il Centro Artemisia, abbiamo osservato 25 pazienti con evidenza sierologica di infezione primaria contratta in gravidanza, seguendo sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico, fino al parto. Inoltre abbiamo ottenuto dati di follow-up clinico e strumentale sui bambini nati da queste gravidanze. Infine, sono discussi alcuni aspetti di diagnosi e terapia della toxoplasmosi in gravidanza, con particolare riguardo all'integrazione diagnostica sierologica ed ecografica.

Per le pazienti immunocompetenti con IgG+ e IgM- all'inizio della gravidanza (infezione cronica o latente) la probabilità di una riattivazione endogena con infezione del feto è bassissima anche se recentemente sono stati riportati casi sporadici di toxoplasmosi congenita in figli di pazienti "immunizzate" (1). Il rischio di toxoplasmosi congenita è invece alto nei bambini nati da pazienti immunodepresse con infezione latente (terapie steroidee, infezione concomitante da HIV). In particolare per le pazienti con concomitante infezione da HIV, il rischio di toxoplasmosi congenita risulta pari al 3%, ma se i valori di linfociti CD4+ sono bassi (< 100 cellule/mm³) tale rischio sale al 30% (2).

In questo sottogruppo ad alto rischio è indicata una terapia antiprotozoaria continua, anche per prevenire le gravi complicanze materne dell'infezione, come il reproto di IgG+ in aumento con IgM+ depone

per un'infezione primaria. In questo caso la terapia materna deve essere iniziata immediatamente a dosi piene prima di procedere con ulteriori indagini di conferma o approfondimenti diagnostici. Infatti ci sono evidenze sperimentali che esista un "periodo di incubazione fetale", cioè il tempo intercorrente tra l'infezione materna e il passaggio del protozoo nel compartimento fetale, di 3-4 settimane almeno. La spiramicina, al dosaggio di almeno 6 milioni di Unità/die (3 g/die), si concentra nella placenta ed impedisce il passaggio del protozoo anche durante l'esecuzione di procedure diagnostiche invasive. Tale antibiotico non è teratogeno, e può essere utilizzato anche nelle prime 12 settimane di gestazione. Un suo pronto impiego a dosi piene, anche al solo sospetto di toxoplasmosi materna, può scongiurare l'infezione del feto.

Il successivo algoritmo diagnostico prevede la valutazione delle IgA sieriche materne come markers di infezione recente e di probabilità di parassitemie (3). L'amniocentesi con esecuzione della PCR sul liquido amniotico per la ricerca del DNA del parassita accerta l'infezione fetale. Se tale esame risulta negativo, e le IgA sieriche materne sono negative, è sufficiente la prosecuzione della terapia con spiramicina per tutta la durata della gestazione. Il riscontro di IgA persistentemente alte costituisce di per sé indicazione all'esecuzione di almeno un ciclo di terapia con sulfamidici associati a pirimetamina. Tali farmaci infatti attraverso il filtro placentare e la barriera ematoencefalica e costituiscono l'effettiva terapia dell'infezione fetale. Sulfadiazina (2-4 g/die) e Pirimetamina (25-50 mg/die) sono i farmaci di scelta, ma non sono in commercio in Italia. Una valida alternativa è l'associazione Pirimetamina- Solfametopirazina (Metakelfin) o Trimetoprim- Solfame-

tossazolo (Bactrim).

Nel caso di amniocentesi con PCR+ (infezione fetale accertata), è consigliabile eseguire una funicolocentesi per la valutazione del decorso dell'infezione fetale mediante esami ematochimici. In questo caso è indicata dalla 12^a-14^a settimana l'esecuzione di terapia continuativa con sulfamidici, che deve essere sospesa, e sostituita con spiramicina, in prossimità del parto. In tutti i casi è necessario associare alla terapia con trimetoprim o pirimetamina almeno 7,5 mg di calcio folinato, a causa della loro azione antifolica.

Il ruolo dell'indagine ecografica in queste pazienti è fondamentale. Un accurato studio morfologico del feto esclude anomalie, soprattutto a carico del Sistema Nervoso Centrale (la caratteristica triade morfologica di Sabin-Feldman: calcificazioni cerebrali, idrocefalo o microcefalia, microftalmia). In seguito sono opportune ulteriori ecografie di controllo mensili per evidenziare precocemente la comparsa di queste alterazioni (evenienza peraltro rarissima in corso di terapia antiprotozoaria ben condotta). In caso di accertata infezione fetale, l'ecografia è di ausilio anche per valutare il benessere del feto. Si può infatti escludere la presenza di ritardo di accrescimento, idrope fetale, o anomalie del pattern flussimetrico ombelicale e cerebrale.

Nella nostra esperienza, non abbiamo osservato casi di toxoplasmosi congenita né sequele a distanza nei bambini, né casi di teratogenesi o tossicità fetale. Tutti i bambini alla nascita erano in buone condizioni e pesavano più di 2900 g. Ad un follow-up medio di 6 mesi, tutti i controlli sierologici, clinici, ematochimici e strumentali risultano nella norma. I controlli neonatali e a distanza dei bambini, comprendevano esami ematochimici (emocromo, transaminasi) e sierologici (IgG, IgM, IgA), nonché l'esecuzione di PCR sul sangue del cordone. La presenza di IgG di origine materna era evidenziata in tutti i bambini, ma si negativizzava nel corso di alcuni mesi in quelli non infetti. Nei bambini infetti in utero, oltre a un titolo più elevato di IgG, di derivazione mista materna e fetale, erano presenti anche IgM e IgA. La PCR è risultata sempre negativa, sia nel sangue del cordone alla nascita, che nel sangue fetale prelevato mediante funicolocentesi

nei feti infetti. Infatti la fase parassitemica è brevissima, e l'ulteriore decorso della malattia vede il parassita localizzato nei tessuti.

Tutti i bambini sono stati sottoposti alla nascita, e a distanza di alcuni mesi, a ripetute ecografie cerebrali ed oculari, esame del fondo dell'occhio per identificare segni di corioretinite, e valutazione clinica dello sviluppo psicofisico e neurologico. Poiché sequele a distanza dell'infezione congenita asintomatica possono manifestarsi anche all'età di 2 anni, e con caratteristiche di evolutività nei bambini non trattati, si impone un prolungato follow-up e la terapia antiprotozoaria nei bambini a rischio.

In conclusione, lo screening sierologico per la toxoplasmosi costituisce il cardine della prevenzione della temibile toxoplasmosi congenita. Nelle pazienti sottoposte correttamente a screening, e in cui la terapia è iniziata tempestivamente a dosi piene, è auspicabile un trattamento conservativo della gravidanza, dopo un'esauriente informazione della paziente. I nostri risultati sono in linea con l'esperienza francese, dove lo screening sierologico per la toxoplasmosi in gravidanza è obbligatorio dal 1979, e con quella austriaca, dove è obbligatoria dal 1981 (4).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Hennequin C., Dureau P. et al.: *Congenital Toxoplasmosis acquired from an immune woman*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 16 (1): 75-77, 1997.
- 2) Minkoff H., Remington J.S. et al.: *Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 176 (3): 555-9, 1997.
- 3) Arcavi M., Orfus G. et al.: *Diagnosis of toxoplasmosis by joint detection of IgA and IgM*. *J. Clin. Microbiol.*, 35 (6): 1450-5, 1997.
- 4) Langer B., Caneva M.P. et al.: *La surveillance prénatale de routine en Europe*. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 26: 358-66, 1997.