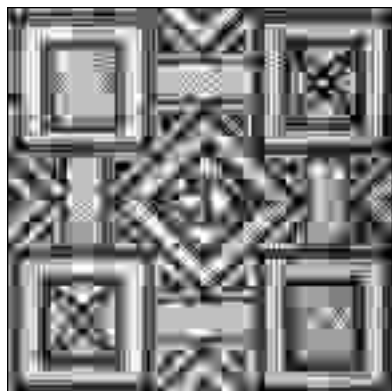


ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

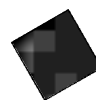
Italiano

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 20 - Luglio 1986 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Cortiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Alessandro Nardini
Italbo Fiorini

Toxoplasmosi
Immunologia e Clinica

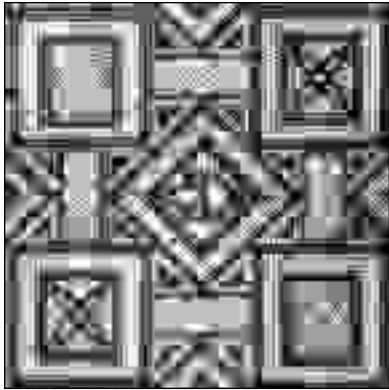


Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

Caleidoscopio

Italiano

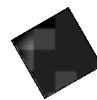


Alessandro Nardini
Italbo Fiorini

Unità Operativa di Medicina Generale
Ospedale di Lucca - U.S.L. N° 6

Unità di Microbiologia - Attività di Endocrinologia
Ospedale di Lucca - U.S.L. N° 6

Toxoplasmosi
Immunologia e Clinica



20

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari**

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

Dopo il 1937, le ripetute segnalazioni di neonati morti per encefalomielite a localizzazione cerebrale del toxoplasma attirarono l'attenzione del mondo scientifico e della popolazione sull'importanza di questa malattia e sulla possibilità di trasmissione dalla gestante apparentemente sana al feto.

Tuttavia, dopo il 1937, le ripetute segnalazioni di neonati morti per encefalomielite e localizzazione cerebrale del toxoplasma attirarono l'attenzione del mondo scientifico e della popolazione sull'importanza di questa malattia e sulla possibilità di trasmissione dalla gestante apparentemente sana al feto.

Studi successivi, dimostrarono una incidenza della toxoplasmosi embrionale e fetale intorno allo 0,40% della popolazione di gestanti.

Inoltre altri studi epidemiologici hanno dimostrato che la diffusione della toxoplasmosi tra la popolazione adulta è notevole e l'infezione è una delle più diffuse del mondo.

In oltre la metà della popolazione adulta è dimostrabile sierologicamente una progressiva infezione da toxoplasma gondii avvenuta per lo più in maniera asintomatica e, in Italia, i gatti, che rappresentano l'ospite definitivo, sono per il 47% toxoplasmosi-positivi.

L'interesse di questo volume per la conoscenza e quindi la prevenzione di questa malattia è fin troppo apparente.

Gli Autori, i dottori Alessandro Nardini e Italbo Fiorini, sono sicuro susciteranno lo stesso interesse, o anche maggiore, che già ebbero con il volume "Citomegalovirus, herpes virus, rubella virus (in gravidanza)".

L'esperienza degli Autori, d'altra parte, giustifica questa nostra aspettativa. Il dottor Nardini è specialista in Medicina Interna ed anche in Endocrinologia, ha lavorato presso il Servizio di Immunoematologia e

quindi presso la Divisione di Medicina Generale e Malattie Infettive dell'Ospedale di Lucca. Il dottor Fiorini ha maturato una lunga esperienza presso il Laboratorio di analisi chimico-cliniche e microbiologiche dell'Ospedale di Lucca producendo numerosi lavori, insieme al dottor Nardini, sulla diagnostica sierologica di diverse malattie infettive e su numerosi altri problemi di interesse endocrinologico.

Desidero ringraziare con l'occasione gli Autori del presente volume e tutti quanti hanno sinora scritto, del tutto gratuitamente, su questa collana contribuendo al successo che attualmente riscuote.

Sergio Rassu

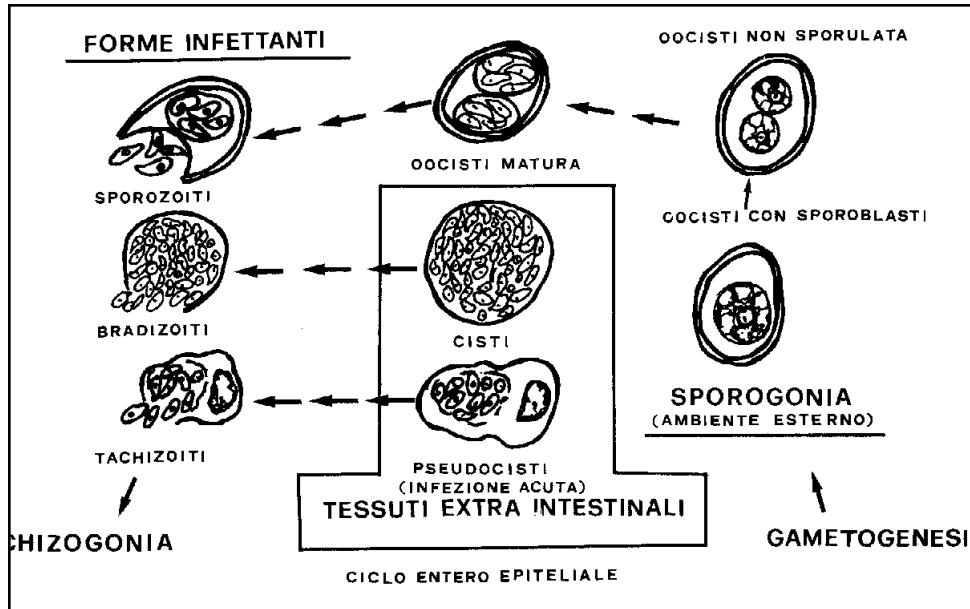
GENERALITA' - Il toxoplasma fu isolato per la prima volta nel 1908 da cellule mononucleate della milza e del fegato di un roditore (*Ctenodactylus gondi*) usato come animale di laboratorio all'istituto Pasteur di Tunisi da Nicolle e Manceaux.

Quasi contemporaneamente Splendore, in Brasile, riscontrò il microrganismo in un coniglio morto per paralisi. Da allora il toxoplasma è stato reperito in molti animali e nell'uomo.

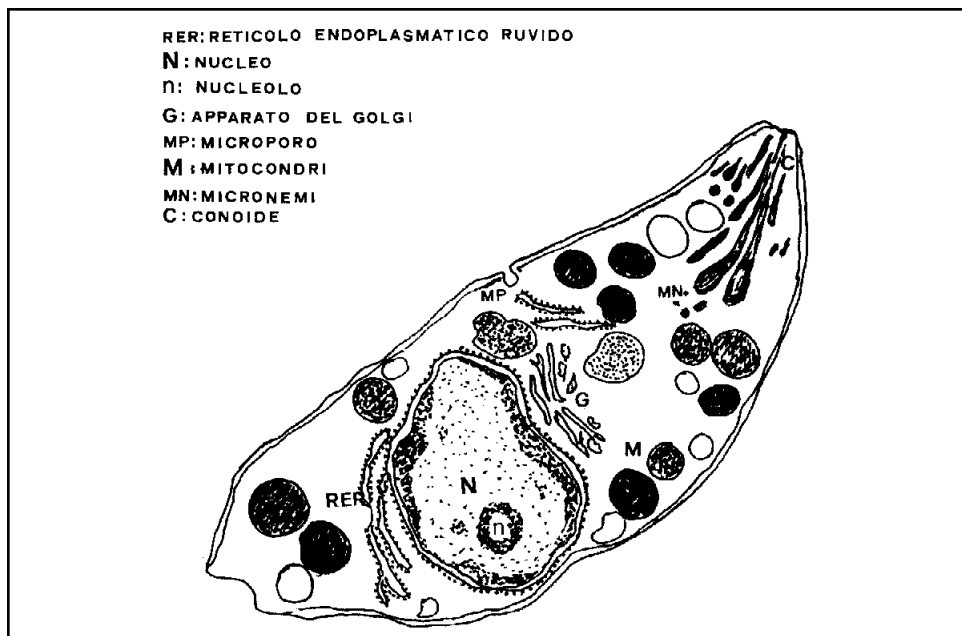
DEFINIZIONE - La toxoplasmosi è una antropozoonosi sostenuta da un protozoo ubiquitario, il *Toxoplasma gondii*, parassita obbligato delle cellule nucleate di vari animali e dell'uomo.

ETIOLOGIA - Il parassita si riproduce per moltiplicazione asessuata e sessuata. Entrambi questi cicli si svolgono nell'intestino tenue del gatto, ospite definitivo del parassita e chiave di volta nella trasmissione dell'infezione. Le forme infettanti del parassita sono l'oocisti, il tachizoita e il bradizoita. Gli sporozoitii sono le forme contenute nell'oocisti matura che è quella dotata di maggior potere infettante. Al MO. il tachizoita ha forma ovalare o di falce, con un estremo appuntito e l'altro arrotondato, dimensioni di 4-7 x 2-4 micron. La colorazione di Giemsa evidenzia il nucleo composto di granuli addensati di cromatina colorata in rosso e il citoplasma contenente granuli di glicogeno non numerosi, di colore azzurro. Nelle cellule ospiti i tachizoiti si riconoscono entro vacuoli ove si moltiplicano ogni 4-6 ore. Il tachizoita è una forma poco resistente all'ambiente esterno e ai succhi digestivi; in laboratorio può essere coltivato in cellule viventi, in peritoneo di topo o su uova embrionate di pollo alla temperatura di 37-39°C.

Il bradizoita, forma vegetativa simile al tachizoita ma più piccola, caratterizza la fase "cistica" della infezione. L'aspetto intratissutale del parassita è rappresentato dalla pseudocisti e dalla cisti. La prima è costituita da ammassi di tachizoiti all'interno della cellula ospite che risulta ingrandita; la seconda deriva da una cellula contenente bradizoiti circondata da una parete di doppia origine: all'esterno cellulare, all'interno parassitaria. Le cisti si colorano bene con il PAS, sono assai resistenti, sopravvivono per molti giorni nella carne congelata. Il succo gastrico distrugge la parete della cisti e libera i parassiti che riescono a sopravvivere al processo digestivo tuttavia non resistono al riscaldamento anche se di breve durata. In genere esse sono localizzate nel cervello, nel cuore, nei muscoli scheletrici, nell'occhio ma anche in altri organi ed apparati. L'oocisti è la forma rappresentativa del ciclo riproduttivo sessuato del parassita che si verifica solo a livello dell'epitelio enterico del gatto, ospite specifico del protozoo. Essa ha un diametro di 9-14 micron e viene eliminata con le feci del gatto andando a costituire nel terreno il più importante serbatoio di infezione naturale. Le oocisti, in condizioni ottimali di umidità e temperatura, vanno incontro ad un processo di maturazione con formazione di due sporocisti avvolte da una capsula e contenente ognuna quattro sporozoitii che rappresentano le forme resistenti e infettanti.

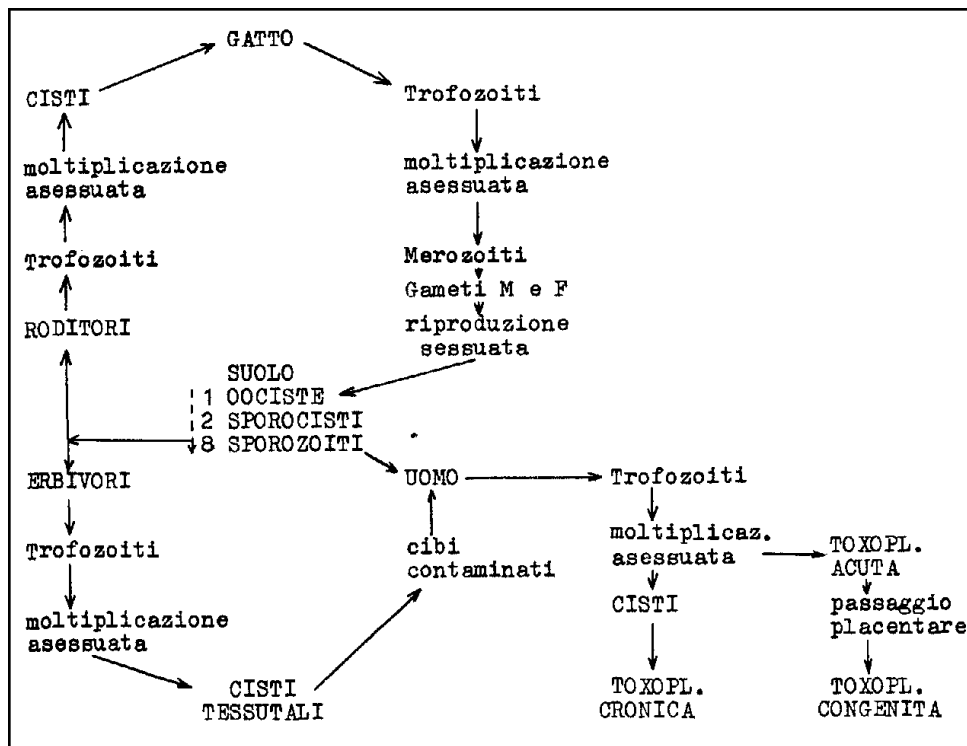


Ciclo biologico del *Toxoplasma*



Ultrastruttura del *Toxoplasma Gondii* (Rappresentazione schematica).

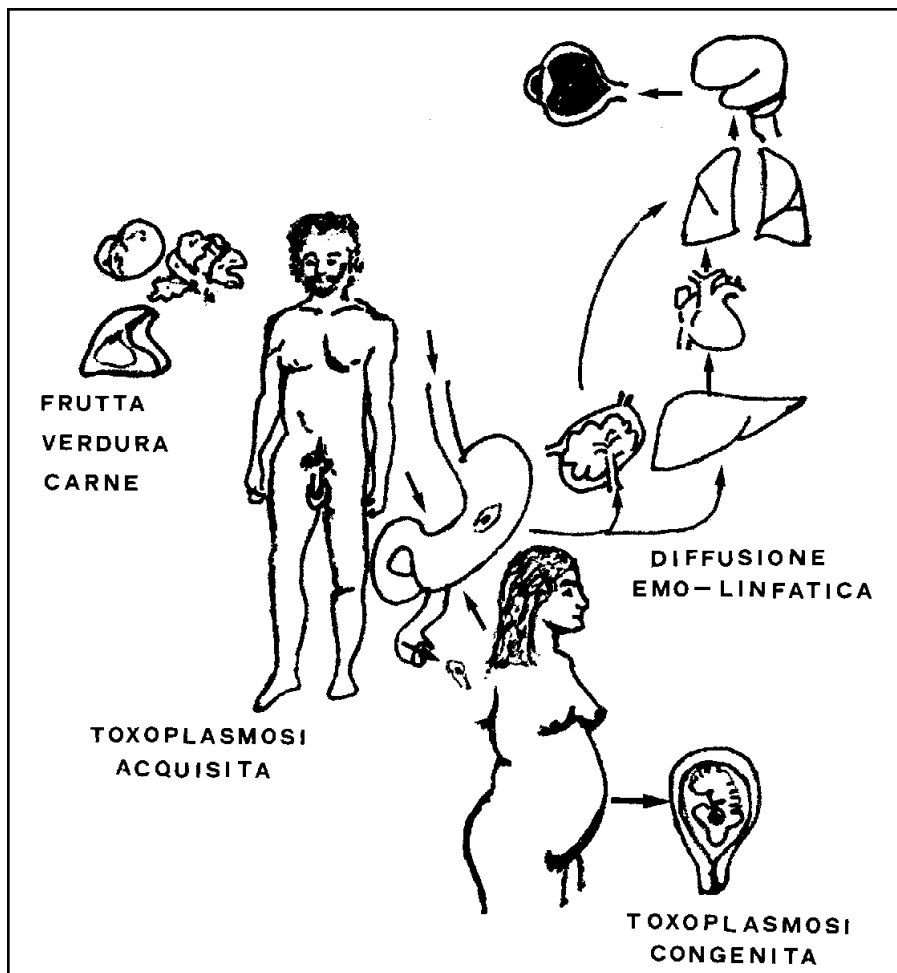
CICLO VITALE DEL PROTOZOO - L'ingestione di una delle forme infettanti del *Toxoplasma* da parte di ospiti non specifici (ovini, bovini, suini, uccelli, roditori) innesca il ciclo asessuato del parassita in conseguenza di una infezione sistemica caratterizzata da una fase proliferativa in cui il tachizoite penetra nelle cellule dell'ospite e si moltiplica rapidamente con meccanismi di endoduogenia (due cellule figlie si differenziano all'interno della cellula madre), e già dall'8° giorno di infezione, da una fase cistica caratterizzata dalla presenza dei brandizoiti. L'ingestione di una forma infettante da parte del gatto fa sì che si realizzi la riproduzione sessuata del protozoo attraverso la maturazione di forme proliferative intestinali o gametociti dalla cui unione deriva l'ocisto che, con il distacco degli enterociti, cade nel lume intestinale e viene espulsa con le feci del gatto.



Ciclo epidemiologico del Toxoplasma Gondii.

MODALITA' DI INFEZIONE - L'uomo può andare incontro a tre modi di contagio:

- ingestione diretta di oocisti sporulate contaminanti il suolo o certi alimenti (frutta, verdure);
- ingestione di carni di animali contenenti forme cistiche o pseudocistiche;
- infezione fetale per passaggio transplacentare di tachizoiti durante una primo-infezione materna.



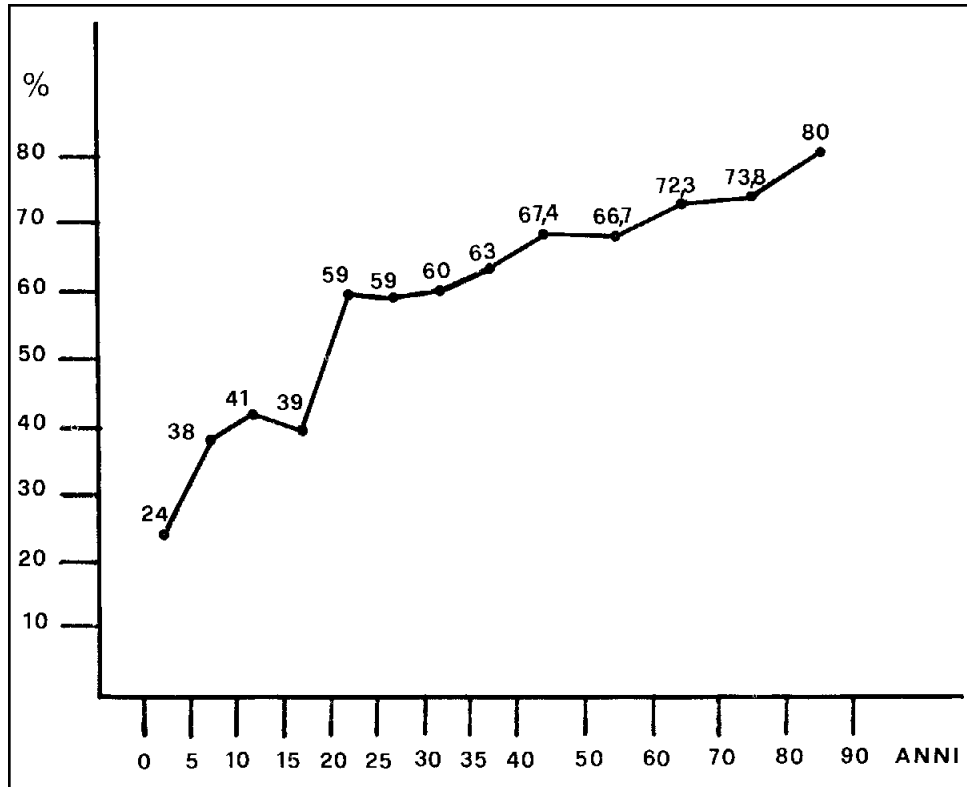
Patogenesi dell'infezione da Toxoplasma.

Per l'uomo le modalità più frequenti di infezione sono rappresentate dall'ingestione di oocisti sporulate contaminanti il suolo e i vegetali a stretto contatto con esso oppure di cisti o pseudocisti presenti nelle carni di ospiti intermedi consumate crude o poco cotte. In questi casi le forme vegetative del parassita superano la mucosa enterica e, tramite il torrente ematico, raggiungono i vari organi ed apparati senza particolare tropismo. In questa fase (stadio acuto) il toxoplasma si presenta in forma intracellulare o moltiplicativa ed extracellulare o aggressiva. La penetrazione entro le cellule avviene in virtù dei movimenti rotatori di cui è dotato il microrganismo oppure per fagocitosi. Quando le cellule parassitate muoiono i nuovi parassiti fuoriescono e invadono altre cellule. L'intensità della moltiplicazione del protozoo è uno dei fattori che definiscono la virulenza dei singoli ceppi i quali risultano tanto più virulenti quanto più velocemente si moltiplicano e quanto più lentamente si incistano. Con l'avvento della risposta immunitaria dell'ospite si sviluppa una reazione infiammatoria che tende a delimitare i focolai di localizzazione toxoplasmica. Dopo una decina di giorni dal contagio la presenza di anticorpi determina la fine della parassitemia, la moltiplicazione del microrganismo si rallenta per persistere ancora per qualche tempo a livello del cervello e dell'occhio ove il tasso anticorpale è più basso (stadio subacuto). Infine anche in queste sedi la moltiplicazione cessa e il parassita può rimanere segregato in cellule ove non si moltiplica ovvero si moltiplica molto lentamente senza causarne la rottura ma solo un aumento di volume. Il toxoplasma si è cioè incistato e questo lo protegge dall'attacco degli anticorpi (stadio cronico). Il risultato dell'infezione dipende dunque in parte dal parassita (carica parassitemica, virulenza) e in parte dalle condizioni reattive dell'ospite (reattività del sistema immunocompetente, malattie intercorrenti, terapie in atto). Normalmente si viene a creare una sorta di equilibrio tra organismo infettato e parassita. A volte questo equilibrio viene turbato dalla rottura di una cisti ma in genere tutto si risolve con fatti locali di flogosi iperergica.

EPIDEMIOLOGIA - La toxoplasmosi è una delle infezioni più diffuse in tutto il mondo, sia negli animali che nell'uomo. Il ciclo del parassita si compie tra il gatto e altri piccoli mammiferi e l'uomo si inserisce in questo ciclo per gli stretti rapporti con il gatto o perché consuma carni crude o poco cotte o per ingestione di sporocisti che accidentalmente contaminano frutta o verdure. La trasmissione interumana dell'infezione, con l'eccezione di rari casi secondari ad emotrasfusioni (il *Toxoplasma* può sopravvivere nel sangue intero citrato e conservato a 4°C per 50 gg.) o a trapianti d'organo, non è ammessa se non per via transplacentare dalla madre al feto in corso di parassitemia e cioè nello stadio acuto di infezione toxoplasmica in gravidanza.

Questo non è però un evento frequente: in Italia l'incidenza della patologia da toxoplasmosi connatale è stata valutata intorno a 1-2/1000 parti.

Ciò deriva anche dal fatto che negli adulti l'infezione toxoplasmatica è



Percentuale di soggetti con anticorpi in rapporto all'età nell'Italia Settentrionale (1980) - Fiori G.P., Rabagliati A.M., Landolfo S., Penna R., «indagine sierologica sulla diffusione della Toxoplasmosi in un campione di popolazione del Nord Italia». Giorn. Batt. Virol. Immun. LXXIII, 299, 1980. (MOD).

estremamente diffusa: 180-85% delle donne in età feconda risulta aver superato l'infezione, decorsa in modo asintomatico, e quindi sono immuni. Le percentuali di positività sierologica variano comunque in misura enorme a seconda delle zone geografiche esaminate e aumentano progressivamente, in una stessa zona, con l'aumentare dell'età dei soggetti esaminati.

MANIFESTAZIONI CLINICHE - La sintomatologia dell'infezione toxoplasmica è complessa e multiforme in rapporto alla varietà degli organi che possono essere compromessi, al tipo del decorso, all'esistenza di forme congenite e di forme acquisite.

Toxoplasmosi acquisita acuta

- **Forma asintomatico**, la cui esistenza è provata dall'accertamento di un livello anticorpale in una elevata percentuale della popolazione sana a testimonianza di una pregressa infezione decorsa in modo inapparente. E' la forma più frequente.
- **Forma linfoghiandolare o pseudomononucleosica o simil-citomegalica**, caratterizzata da astenia, cefalea, angina, modica elevazione termica. linfoadenomegalia prevalentemente latero-cervicale, retronucleare o sistemica, linfocitosi con possibile presenza di linfociti atipici. In genere questa forma è limitata ad un solo linfonodo o a poche stazioni linfonodali.
- **Forma pseudo-rickettiosica o esantematico**, con gli stessi sintomi della forma precedente. con l'aggiunta di esantema cutaneo maculopapuloso o emorragico, alta temperatura. evoluzione talora infausta o tendente alla complicità meningoencefalitica.
- **Forme prevalentemente viscerali** con sintomatologia pseudo-tifosa, pericarditica, miocarditica o broncopulmonitica. Il decorso di queste forme è sempre assai grave e talora addirittura letale.
- **Forme neurologiche** con il quadro della meningite, più raramente dell'encefalite. dell'encefalomielite, della meningo-encefalite, della meningopoliradiculite.
- **Forme associate con stati di immuno-depressione** in cui il parassita risulta altamente patogeno tanto da produrre gravi e fatali complicanze. Le più frequenti associazioni si hanno fra toxoplasmosi e linfomi maligni, leucosi, neoplasie in genere. L'incidenza della toxoplasmosi in queste condizioni sembra essere più alta rispetto alla popolazione generale forse per la presenza di immuno-depressione propria di queste malattie magari aggravata dalla radio-chemioterapia antitumorale.

Toxoplasmosi acquisita subacuta e cronica

- **Forma con corioretinite**, sempre monolaterale (mentre la corioretinite congenita è generalmente bilaterale).
- **Formo con coroidite ed iridociclite.**
- **Formo con uveite granulomatosa.**

Nelle forme acute si ha l'invasione dell'organismo ospite da parte del protozoo che si moltiplica in assenza di anticorpi specifici.

Nelle forme subacute il parassita, nonostante la presenza di anticorpi specifici, può continuare il suo ciclo evolutivo però solo in quelle sedi, come occhio e cervello, dove gli anticorpi arrivano con difficoltà.

Nelle forme croniche il parassita, incistato, è protetto dall'attacco anticorpale.

Toxoplasmosi congenita

L'infezione può essere trasmessa dalla placenta al feto per dar luogo alla toxoplasmosi congenita che, contrariamente alla forma dell'adulto, quasi sempre asintomatica o paucisintomatica, acquista spesso carattere di vera gravità. La condizione indispensabile per la trasmissione del toxoplasma al feto è l'esistenza di una fase parassitemica che normalmente è presente solo durante la prima infezione. La parassitemia dura relativamente poco e ciò spiega in parte come non tutte le gravide affette da malattia acuta partoriscono figli colpiti dall'infezione. Importante è poi il periodo gestazionale in cui viene contratta l'infezione: nel primo mese di gravidanza il rischio è praticamente nullo perché il toxoplasma non penetra nell'uovo; nei mesi successivi del primo trimestre si ha un rischio modesto di infezione fetale ma una elevata gravità dell'eventuale malattia nel nascituro che spesso si conclude con la morte in utero; nel secondo trimestre il rischio di trasmissione dell'infezione della madre al feto è valutato intorno al 50%; nel terzo trimestre la possibilità di infezione fetale è molto elevata (intorno all'80%) ma l'eventuale malattia del nascituro è di ridotta gravità. La spiegazione della maggiore incidenza dell'infezione nel terzo trimestre di gravidanza rispetto ai trimestri precedenti risiede nel progressivo aumento della permeabilità funzionale placentare al toxoplasma. nel contempo la minore gravità della malattia si spiega con la maggiore maturità del feto e con l'aumento della permeabilità anticorpale dalla madre al nascituro cui consegue un effetto protettivo su quest'ultimo.

Una recente statistica Europea, condotta su 6000 donne che si sono infettate in gravidanza, ha dato i seguenti risultati:

- 3600 bambini nati sani
- 1500 bambini apparentemente sani alla nascita tua che hanno mostrato segni clinici e sierologici di infezione a distanza di sei mesi
- 900 bambini hanno mostrato segni di malattia già alla nascita

Quindi all'infezione toxoplasmica di una gravida possono conseguire i seguenti eventi:

- morte fetale
- neonato con malattia in atto
- neonato con reliquati
- neonato apparentemente sano
- neonato sano

Il verificarsi dell'una o dell'altra di queste evenienze dipende dalla virulenza e dalla carica dell'agente patogeno, dall'epoca di gravidanza in cui avviene l'infezione intrauterina, dalle difese naturali della madre, dalle cure eventualmente seguite.

Nella fetopatia toxoplasmatica, anche se asintomatica, vi è tendenza al parto prematuro ed ad un certo grado di ritardato accrescimento intrauterino. Di solito il feto malato viene abortito ma, quando il bimbo nasce vivo, può presentare una associazione di due o più dei sintomi seguenti: epatosplenomegalia, ittero, trombocitopenia con esantema emorragico, idrocefalia, atrofia cerebrale, calcificazioni intra-craniche, corioretinite, intorbidamento dei mezzi diottrici, cataratta, microftalmia. Con una certa frequenza emerge una tetradè sintomatologica caratterizzata da idrocefalo, lesioni oculari (corioretinite, cataratta, microftalmia), fenomeni neurologici e psichici (paralisi, convulsioni, oligofrenia), calcificazioni endocraniche. Vi sono anche delle forme silenti, forse legate a contagio tardivo, nelle quali il neonato è apparentemente sano. Talvolta però, dopo sei-sette mesi di vita, in concomitanza con l'esaurirsi degli anticorpi materni, si manifestano lesioni soprattutto di tipo corioretinitico. Sono infine descritte forme acute da contaminazione avvenuta verso la fine della gravidanza e caratterizzate da ittero, epatosplenomegalia, porpora, anemia eritroblastica a decorso rapidamente evolutivo e letale. A conclusione di quanto esposto si ricorda che le gravidanze successive a quella esitata con neonato affetto da toxoplasmosi congenita sono esenti da rischio per la presenza di anticorpi anti-toxoplasmici nella madre (dogma di Sabin). Si può semmai ipotizzare che la presenza di cisti toxoplasmiche nella parete uterina possa costituire, in successive gravidanze, un ostacolo alla nidazione dell'uovo e al suo successivo sviluppo. Ne deriva la possibilità di aborti ripetuti da metrite cronica toxoplasmica.

Questa ipotesi è peraltro criticata, attualmente, da vari A.A.

IMMUNOLOGIA - Sorto questo profilo è dimostrata una immunità acquisita verso il toxoplasma la cui espressione umorale è costituita dalla comparsa di anticorpi specifici, appartenenti a differenti classi immunoglobuliniche come risposta dell'organismo all'infezione. Le immunoglobuline della classe IgM compaiono per prime e possono essere titolate in un arco di tempo di tre-sei mesi con una latenza inedia dall'infezione di una settimana. La massima risposta anticorpale, nella maggioranza dei casi, si ha verso la seconda-terza settimana di infezione. Poco dopo la comparsa delle IgM vengono prodotti gli anticorpi della classe IgG che raggiungono un massimo verso la fine del secondo mese, rimangono a titolo costante per un periodo di tempo variabile (sei mesi - due anni) e poi lentamente decrescono senza mai scomparire del tutto rappresentando l'espressione di acquisita immunità nei confronti dell'infezione.

L'andamento tipico anticorpale è quello descritto ma si possono osservare due forme particolari:

- la prima caratterizzata da rapida produzione di IgM e breve loro permanenza (un mese) forse per repressione da precoce ascesa delle IgG;
- la seconda con lento incremento delle IgM che si mantengono elevate oltre il primo mese ed evidenziabili per circa un anno accanto a livelli piuttosto bassi delle IgG.

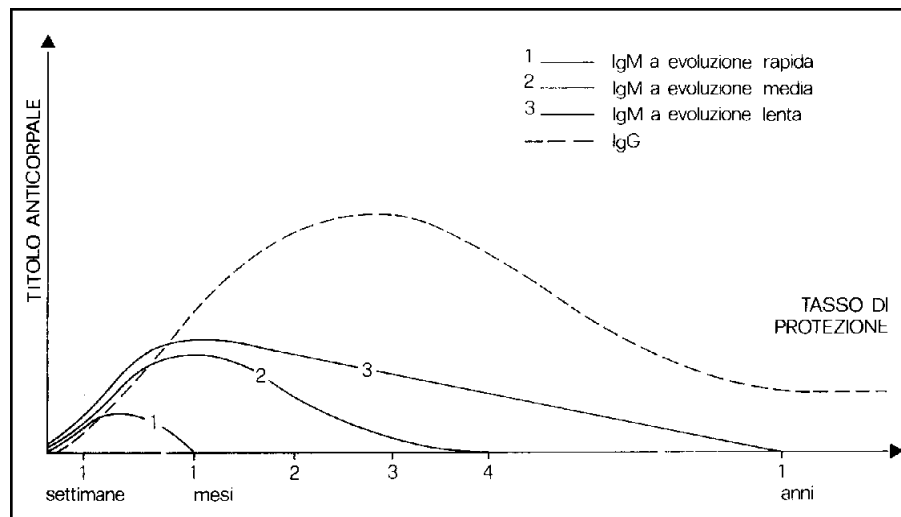


Figura 1. Risposta anticorpale all'infezione da Toxoplasma.

In questi due casi è evidente che può non essere sufficiente la ricerca delle sole IgM come indice probatorio di infezione acuta per cui assume maggiore importanza il monitoraggio immunologico delle due classi anticorpali (IgG e IgM). Un altro caso particolare si verifica, a volte, in corso di toxoplasmosi acuta associata a neoplasia perché può darsi che l'infezione, in questo caso, decorra con elevato titolo di IgG senza risposta di tipo IgM pur trattandosi di una prima infezione. Nel caso di riacutizzazione di una infezione toxoplasmica silente si può avere una risposta anticorpale di tipo IgM, seppure fugace e a basso titolo, che si associa però ad aumento spiccato delle IgG e più precisamente delle IgG3.

DIAGNOSI - La diagnosi di toxoplasmosi si basa sulla correlazione tra il reperto clinico e i dati di laboratorio (identificazione del parassita, valutazione della risposta anticorpale da esso evocata nell'ospite e della risposta immune cellulo-mediata verificabile con l'intradermoreazione alla toxoplasmina).

Raramente la diagnosi si basa sull'identificazione microscopica del parassita isolato dal sangue, dal liquor, dall'aspirato midollare o da frammenti biotici di tessuti o linfonodi tramite colorazione di Wright o Giemsa. In teoria la diagnosi è possibile identificando l'agente etiologico, mediante accertamento parassitologico diretto, dopo inoculazione dei campioni in esame, opportunamente trattati, in topo (prova biologica secondo Aagard-Siim).

In realtà questa ricerca è indaginosa a causa dei ripetuti passaggi nel topo e per la lunghezza del procedimento esecutivo. Poco usata è anche la ricerca del toxoplasma mediante inoculazione di materiale patologico su membrana corion—allantoidea di embrione di pollo e su colture cellulari in linea continua. Infine l'accertamento mediante microscopia elettronica non può essere routinario e non è alla portata della maggior parte dei laboratori. In definitiva la diagnostica sierologica è la più agevole e quindi la più frequentemente utilizzata.

I tests a disposizione sono di quattro tipi:

- 1°) — tests che utilizzano il toxoplasma intero (dye-test, immunofluorescenza indiretta, agglutinazione diretta);
- 2°) tests che utilizzano l'antigene pesante (corpuscolato) da lisati di toxoplasmi variamente ottenuti;
- 3°) — tests che utilizzano l'antigene leggero (solubile) derivato da lisati toxoplasmici ottenuti con metodiche varie;
- 4°) — tests per la ricerca dell'antigene/i toxoplasmici evidenziabili nel siero di soggetti con infezione recente.

I tests del gruppo 2 e 3 comprendono metodiche quali la fissazione del complemento, l'emoagglutinazione passiva e i tests enzimo-immunologici.

Dye-test. — Sperimentato da Sabin e Feldman nel 1949, si basa sulla dimostrazione di alterazioni strutturali indotte nel parassita, mantenuto allo stato di virulenza, da parte di un siero inattivato contenente anticorpi anti-toxoplasma, in presenza di complemento e a 37°C. Tali alterazioni consistono nella lisi della membrana del microrganismo) con parziale fuoriuscita di citoplasma e conseguente perdita di tingibilità con bleu di metilene in ambiente alcalino) allorché il parassita è stato precedentemente a contatto con anticorpi anti-toxoplasma in presenza di “fattore accessorio”.

I risultati vengono espressi come diluizione del siero alla quale si verifica ancora la lisi del 50% dei parassiti sui quali esso è stato fatto agire. Normalmente, nell'infezione recente, gli anticorpi sono ad alto titolo (1:1000 - 1:64.000) mentre i titoli risultano bassi (1:16 - 1:64) nell'infezione pregressa e antica.

Poiché i risultati delle diluizioni sieriche sono, difficilmente paragonabili è stato proposto l'uso di unità internazionali in relazione ad un siero) di riferimento con titolo noto in modo da poter meglio confrontare i dati ottenuti in tempi successivi e provenienti da laboratori diversi (1 U.I. 0.001 ml del siero) umano oli controllo con titolo noto di 1000 U./I./ml). Il test evidenzia la comparsa di anticorpi precoci, dosabili alla fine della prima settimana dopo l'infezione, svela il picco delle IgG verso la settima-ottava settimana cui fa seguito la fase di plateau fra il 2° e il 6° mese e quindi la fase di decremento. Il test persiste positivo a basso titolo per tutta la vita. La soglia di sensibilità è molto bassa (2 U.I./ml. circa 1:8) e la lettura facile ma l'inconveniente di questa reazione è quello di usare come antigeni parassiti viventi e virulenti coltivati in peritoneo di topo (tipo Swiss). E' necessario inoltre disporre dell'attivatore e quindi di siero fresco umano o di cavallo negativi per la toxoplasmosi. Infine il dye—test richiede, ogni volta che vengono eseguiti gli esami, sia la titolazione dell'attivatore che di tutti gli altri componenti la reazione. Tutto questo rende la prova densa di difficoltà tecniche. Attualmente il dye-test è, almeno nella routine di laboratorio, sostituito da metodiche di più semplice esecuzione.

Immunofluorescenza indiretta per le IgG (I.F.A. - test). - Il principio di questa reazione consiste nel porre l'antigene (toxoplasma inattivato) su vetrino in presenza di opportune diluizioni del siero da esaminare e di far reagire gli anticorpi eventualmente presenti e fissati sull'antigene con un siero antiglobuline umane (anti—IgG) marcato con isotiocianato di fluoresceina. La lettura viene effettuata con microscopio a luce ultravioletta e si definisce positiva quando compare una brillante fluorescenza giallo-verde del microrganismo. Il test, introdotto nel 1962 da Kelen e Coll., nei laboratori non attrezzati per l'esecuzione del dye test, viene impiegato al posto di quest'ultimo avendone la stessa sensibilità.

Questa tecnica offre il vantaggio di una rapida individuazione degli anticorpi cercati e quindi la possibilità di essere impiegata in studi di massa con impegno limitato di tempo. Il titolo, del siero è dato dalla più alta

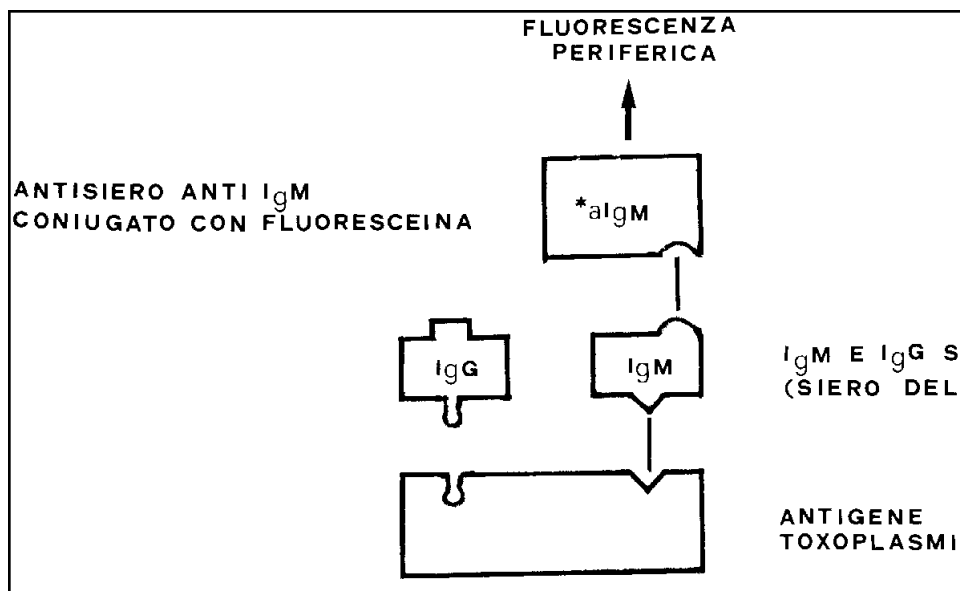
diluizione di esso che mostra ancora una fluorescenza periferica o globale netta del toxoplasma. La reazione viene letta come negativa quando i toxoplasmi appaiono di colore rosso-arancione o quando presentano solo una fluorescenza polare.

Ogni operatore dovrà poi stabilire una corrispondenza tra le diluizioni del siero e il titolo) in U.I./ml. I limiti interessanti per la diagnostica sono i seguenti:

- titolo minore di 10 U.I./ml in assenza di immunità
- titolo maggiore o uguale a 10 U.I./ml immunità acquisita
- titolo maggiore o uguale a 500 U.I./ml = infezione in atto

Il test soffre per la soggettività della lettura e per i possibili falsi positivi dovuti alla presenza nel siero in esame di anticorpi anti-nucleo che si possono fissare sul toxoplasma reagendo poi con l'antisiero fluorescente. I falsi negativi sono dovuti alla diluizione elevata di partenza (1:50) necessaria per evitare attività aspecifiche.

IgM-I.F.A. test o test di Remington. - Il test, di grande importanza nello studio dell'infezione toxoplasmica in fase acuta, risulta essenziale nella diagnostica neonatale perchè consente di evidenziare quantità di IgM specifiche dell'ordine di microgrammi. L'antigene (toxoplasma) viene Ottenuto da essudato peritoneale di topi bianchi sacrificati non oltre il terzo giorno dall'infezione ad evitare la presenza di IgG specifiche che potrebbero bloccare i siti attivi e rendere falsamente negativa la prova.



Il coniugato è rappresentato da siero anti-IgM marcato con isotiocianato di fluoresceina. Gli anticorpi di tipo IgM sono rilevati dal test fino dal 5°-7° giorno dopo l'infezione e il loro titolo sale rapidamente per decrescere fino a scomparire, ad eccezione di rari casi, in pochi mesi. La presenza nel siero in esame di anticorpi anti-nucleo di classe IgM o di fattore reumatoide (R.F.) è causa di falsi positivi. Per allontanare questi fattori interferenti si può pretrattare il siero in esame con aggregati di gamma-globuline, con particelle di latrice cariche di IgG oppure tramite adsorbimento degli anticorpi specifici IgG con la "proteina A" che è un componente della parete cellulare dello stafilococco aureo. Con quest'ultimo metodo si allontanano però anche il 30% delle IgM per cui una reazione positiva a basso titolo può diventare negativa. Falsi negativi sono possibili anche quando si verifica una rapida ascesa degli anticorpi di tipo IgG che, ad elevati livelli, possono mascherare stericamente i siti per le IgM specifiche. La lettura del test viene eseguita in fluorescenza: la reazione è positiva quando i toxoplasmi sono contornati da una fluorescenza giallo-verde (fluorescenza a corona) mentre fluorescenze polari devono essere considerate negative. Un siero è definito positivo per le IgM specifiche anti-toxoplasma quando il titolo ottenuto è uguale o maggiore di 1:50 che rappresenta la diluizione minima alla quale va iniziata la reazione per eliminare positività aspecifiche ma che nel contempo può portare a falsi negativi per titoli bassi. Un titolo maggiore o uguale a 1:200 si può considerare diagnostico per infezione attiva mentre titoli inferiori a questo valore possono rappresentare anche falsi positivi. Un solo titolo sufficientemente elevato per le IgM oppure un aumento significativo di esso in due campioni di siero prelevati dallo stesso soggetto, a distanza di una-due settimane l'uno dall'altro, ed esaminati in parallelo, depongono per infezione acquisita recente. Gli anticorpi di tipo IgM, svelabili con questa metodica possono non essere rilevabili in soggetti affetti da sindrome di immunodeficienza nonostante la presenza dell'infezione toxoplasmica in fase acuta, in pazienti con toxoplasmosi attiva isolata oculare e in alcuni bambini colpiti da toxoplasmosi congenita.

Agglutinazione diretta (D.A.T. o test di Fulton): Il test, introdotto da Fulton è tecnicamente semplice ma le sospensioni di toxoplasmi formulati non sempre reagiscono allo stesso modo perché la reazione risente di diverse variabili come il pH delle soluzioni, la temperatura, le cariche elettriche. Il test è sensibile anche agli anticorpi di tipo IgM ma l'agglutinazione causata da anticorpi naturali di classe IgM non consiglia però l'impiego del test di Fulton per la ricerca delle IgM specifiche. Tuttavia questi anticorpi possono essere eliminati pretrattando il siero in esame con il 2-ME che negativizza l'agglutinazione da IgM mantenendo inalterato il potere agglutinante delle IgG specifiche. La soglia di sensibilità del test è per diluizioni sieriche di 1:8.

Fissazione del complemento (C.F.): Il test, secondo Kolmer, prevede l'incubazione a freddo del sistema antigene-anticorpo-complemento per 16-20 ore. Come antigene toxoplasmico si può impiegare quello pesante, quello leggero, oppure quello totale estrattivo di più recente introduzione. Il controllo negativo dell'antigene, proveniente da membrane corion-allantoidee non infettate, il siero anti-toxoplasma per il controllo positivo, il complemento di cavia, una soluzione al 2% di emazie di montone e l'ambocettore, rappresentato da siero anti-emazie proveniente da conigli immunizzati con globuli rossi (GR) (li montone, completano i reattivi necessari per l'esecuzione del test. Si procede inattivando i sieri in esame per eliminare il complemento. In presenza di anticorpi antitoxoplasma si ha la reazione con l'antigene e il complesso così formatosi fissa tutto il complemento presente nel sistema, I GR, sensibilizzati con l'ambocettore, non trovano più complemento nel sistema e non emolizzano. La reattività della prova varia in funzione dell'antigene utilizzato. Con l'antigene pesante la reazione è sovrapponibile, come comparsa e durata, all'IFA.; con l'antigene leggero si ha una debole e tardiva reattività che compare dopo 12-14 gg. dall'infezione e tende a negativizzarsi entro due mesi; con l'antigene estrattivo i risultati sono sovrapponibili a quelli del Dye-test e dell'I.F.A. -

Gli anticorpi evidenziati in questa reazione appartengono in gran parte alla classe delle IgG (in massima parte IgG3) e in piccola parte a quella delle IgM. Poiché gli anticorpi svelati nella reazione C.F. appartengono in massima parte alla classe delle IgG3, il test non testimonia la fase acuta dell'infezione bensì la risposta immunitaria primaria della fase tardiva, il test può quindi essere vantaggiosamente impiegato nella diagnostica delle riacutizzazioni in cui si ha un forte aumento delle IgG3 con debole e fugace presenza di IgM. La soglia di sensibilità del test è per diluizioni sieriche uguali o maggiori di 1:16.

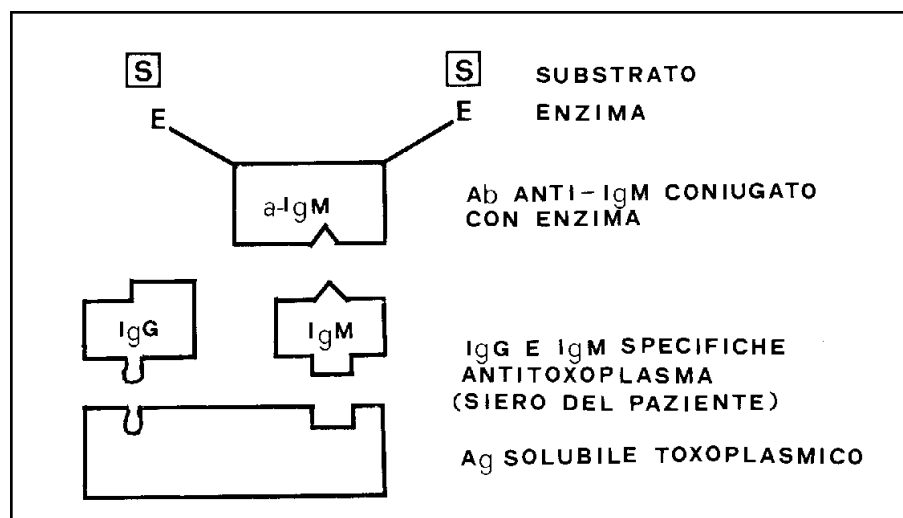
Emoagglutinazione indiretta (I.H.A. test): Si tratta di una agglutinazione di GR sensibilizzati che avviene in presenza di anticorpi specifici eventualmente presenti nel siero in esame. Più precisamente l'antigene viene fissato su emazie di animali che divengono in tal modo agglutinabili in presenza di anticorpi anti-toxoplasma. La reattività del metodo varia in funzione della preparazione dell'antigene e della tecnica di sensibilizzazione delle emazie. Reazioni aspecifiche positive possono essere eliminate mediante adsorbimento di agglutinine naturali con emazie di controllo non sensibilizzate. La soglia di sensibilità del test è per diluizioni sieriche uguali o maggiori di 1:64.

Questo test gode dei vantaggi della rapidità e semplicità di esecuzione ma soffre per insufficiente sensibilità nelle fasi acute dell'infezione per cui non può essere impiegato come test isolato negli screening in gravidanza o nella sorveglianza delle infezioni connatali. Un altro svantaggio è rappresentato dalla variabilità dei risultati e dalla scarsa standardizzazione della metodica.

Tecniche immunoenzimatiche per le IgG e le IgM (E.L.I.S.A.): In queste metodiche l'antigene viene adsorbito, in concentrazione ottimale, su fase solida (palline di polistirene, piastre di polistirolo) e quindi viene posto ad incubare con il siero in esame. Dopo allontanamento dell'eccesso di siero tramite lavaggi, viene aggiunto un anticorpo anti-IgM umane coniugato con enzima (perossidasi di rafano o fosfatasi alcalina) che si lega al complesso antigene-anticorpo, eventualmente formatosi ed adeso in fase solida, la cui presenza, dopo opportuna incubazione, viene rivelata in funzione della quantità di substrato, preventivamente aggiunto, che si è trasformato.

L'intensità del colore sviluppato è inversamente proporzionale al contenuto degli anticorpi ricercati nel siero in esame e viene letta allo spettrofotometro. Non sono stati rilevati falsi positivi o falsi negativi quando il test è impiegato nella ricerca delle IgG mentre nella ricerca delle IgM falsi positivi sono possibili quando nel siero in esame è presente fattore reumatoide in quantità sufficiente. La semplicità e versatilità di questo metodo ne giustificano l'ampio uso nella diagnostica della toxoplasmosi in quanto, oltre ad essere sensibile, il test è suscettibile di automazione per cui potrebbe essere utilizzato con vantaggio anche per studi di screening nella ricerca degli anticorpi specifici di tipo IgG.

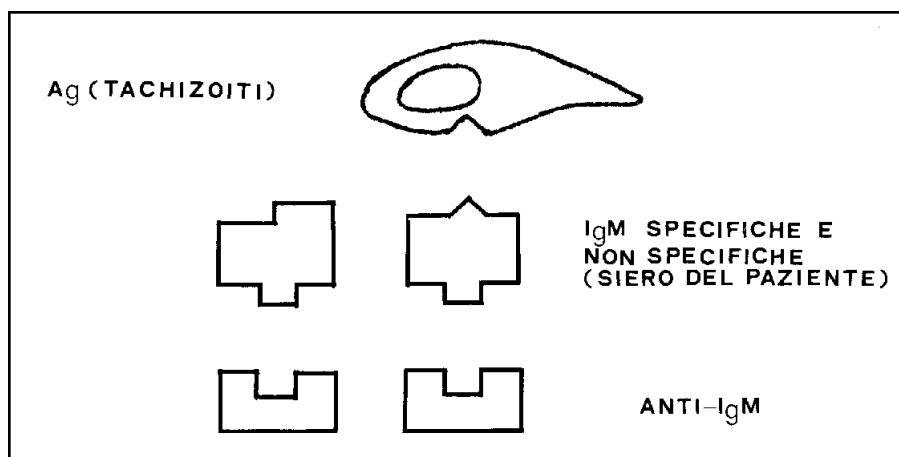
Il test immunoenzimatico per le IgM riveste attualmente un ruolo di conferma per il test di Remington pur ritenendo che esso possa fornire una più precisa documentazione dell'infezione attiva e quindi consenta di seguire più accuratamente l'evoluzione temporale delle IgM nel corso dell'infezione acuta.



IgM ELISA.

Toxo IgM IS.AG.A.: Si tratta di un nuovo test, più sensibile e specifico del test di Remington su siero intero, che non soffre per falsi positivi, dovuti a fattori reumatoidi o ad anticorpi anti-nucleo, nè per falsi negativi da competizione fra IgG e IgM.

In questa metodica le IgM vengono separate dagli altri componenti del siero per mezzo di anticorpi anti-IgM fissati ad una fase solida. Le IgM specifiche vengono quindi riconosciute, se presenti, con gli antigeni appropriati. La metodica si basa sulla "cattura" degli anticorpi anti-IgM umane adesi alle pareti dei pozzetti di piastre per microtitolazione. Le IgM specifiche vengono ricercate, dopo aver allontanato il siero del soggetto in esame, con una sospensione di toxoplasmi trattati e colorati. In presenza di IgM specifiche "catturate" e adese alle pareti del pozzetto, i toxoplasmi reagiscono con gli anticorpi IgM specifici e rimangono anch'essi attaccati alle pareti del pozzetto formando un film omogeneo. In assenza di IgM anti-toxoplasma nel siero in esame non si può formare il ponte fra gli anticorpi anti-IgM umane e i Toxoplasmi, per cui questi ultimi scivolano sul fondo del pozzetto a V formando un pullto. La metodica è semplice, rapida e di facile lettura poiché si effettua con il semplice rilievo ad occhio nudo dell'agglutinazione dei toxoplasmi interi.



IgM ISAGA.

	Dye-test	IFA-test	IFA-IgM	IgM-ELISA	IHA-test	CF-test
Soglia di sensibilità	1:8 non diluito	1:10	1:10	1:64	1:64	1:16
Titolo Ac. nella infezione acuta	1:1000	1:1500	1:50	1:1256	1:1000	Vario a seconda dei laboratori.
Durata di elevazione dei titoli Ac.	anni	anni	da settimane a mesi, talora anni.	mesi, talora anni.	anni	anni
Note	Assenza di reazioni crociate o di falsi positivi.	Gli Ac. rilevati sono quelli identificati con il dye-test. Gli Ac. antinucleari possono causare falsi positivi.	Gli Ac. antinucleari o il FR (IgM) può causare falsi positivi. Il FR può essere assorbito dal siero in esame.	Non cross-reazioni con FR o Ac. antinucleari se si usa il coniugato Fab ₂ .	Non utile per la diagnosi di toxoplasmosi congenita. Gli Ac. IHA aumentano più tardivamente di quelli rilevati con il dye-test o con l'IFA. La dimostrazione di un incremento del titolo degli Ac. è particolarmente utile.	Le preparazioni antigeniche non sono state standardizzate. Gli Ac. CF aumentano più tardivamente di quelli rilevati con il dye-test o con l'IFA.
Ac = Anticorpo/i FR = Fattore reumatoide						

Sintesi interpretativa dei tests sierologici più comunemente impiegati nella diagnosi della Toxoplasmosi.

CONTROLLO DELLA GRAVIDA E DEL NEONATO - L'attento impiego delle varie metodiche sierologiche, non disgiunto dall'esame clinico, consente uno studio accurato dell'infezione la cui completa conoscenza è alla base della prevenzione della malattia congenita nell'ampio quadro della patologia sostenuta dagli agenti del complesso T.O.R.C.H. per la cui diagnostica è necessario intervenire con controlli preconcezionali, monitoraggio in gravidanza, esame del neonato.

Lo studio della situazione immunitaria specifica nella popolazione femminile in età fertile riveste una grande importanza perché, non essendo possibile la vaccinazione anti-toxoplasmica, l'unica profilassi valida nei confronti della malattia congenita riposa sulla individuazione delle donne non immuni e sul loro controllo in corso di successiva gravidanza.

Uno studio di screening, eseguito in epoca pre-concezionale, consente di dividere la popolazione femminile esaminata in due gruppi:

— il primo gruppo con titoli anticorpali uguali o maggiori di 10 U.I. e quindi protetto nei confronti dell'infezione toxoplasmica. Le donne appartenenti a questo gruppo, nel corso di una gravidanza, non necessitano di ulteriori controlli per la toxoplasmosi

— il secondo gruppo comprende donne non protette nei confronti dell'infezione ovvero con titoli anticorpali sierici inferiori a 10 U.I. - Queste ultime, selezionate dallo screening come donne a rischio, dovranno essere informate circa le modalità dell'infezione, dei pericoli dell'infezione in gravidanza e della necessità di essere sottoposte ad uno studio sierologico mensile per la ricerca degli anticorpi specifici anti-toxoplasma. Questo controllo ha lo scopo di cogliere anche quei rari casi che decorrono con rapida evoluzione delle IgM.

Se nel corso della gravidanza non si verifica sieroconversione è chiaro che non esiste alcun problema: se invece si documenta la comparsa di un titolo anticorpale è necessario ripetere il controllo titolando ed identificando gli anticorpi presenti

Il riconoscimento delle IgM specifiche, determinate con il test di Remington o in immunoenzimatica, depone per infezione primaria in fase acuta. E' chiaro però che per la diagnosi definitiva gli esami sierologici devono essere ripetuti dopo una—due settimane in parallelo con il primo siero. In caso di aumento significativo del titolo anticorpale nel secondo siero è ragionevole concludere per infezione in evoluzione.

Nel caso che pervenga all'osservazione una donna gravida della quale non sia noto lo stato anamnestico immunitario e che presenta anticorpi specifici della classe IgG con titolo superiore a 10 U.I., la ricerca delle IgM specifiche può essere dirimente per la conferma di infezione recente. Tuttavia il mancato riscontro delle IgM non esclude che si possa essere in fase precoce d'infezione perchè esistono casi in cui si ha rapida produzione e rapida scomparsa delle IgM che già dopo un mese non sono più rilevabili. Per questo motivo è necessario eseguire una curva dei titoli anticorpali IgG tramite prelievi ematici ottenuti a distanza di una settimana l'uno dall'altro.

Riassumendo si può dire, in mancanza di dati sierologici anamnestici, quanto segue:

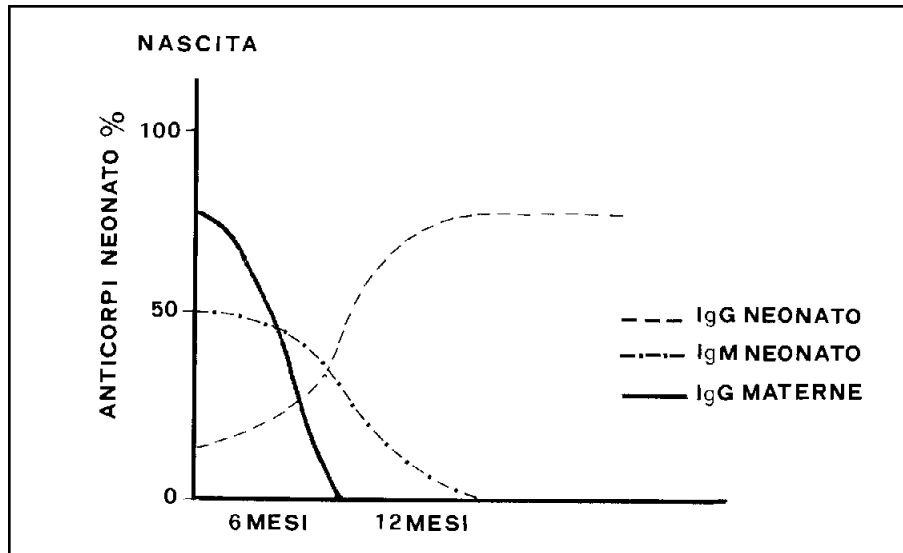
— al primo mese di gravidanza il rilievo sierologico di anticorpi specifici della classe IgG in assenza delle IgM fa propendere per la diagnosi di infezione avvenuta prima del concepimento. Non esiste comunque problema d'embriopatia perchè il toxoplasma non penetra nell'uovo;

— nei mesi di gravidanza successivi al primo il rilievo sierologico di anticorpi IgG e IgM depone per infezione acuta mentre la presenza di IgG e l'assenza delle IgM richiede che venga eseguita una curva seriata delle IgG. Il reperire un titolo fisso in più controlli parla per infezione pregressa, mentre titoli in aumento fanno pensare o ad infezione acuta in cui le IgM sono rapidamente scomparse oppure a reinfezione endogena che notoriamente decorre con aumento delle IgG.

Nei casi in cui, nonostante le varie indagini espletate, rimane il dubbio se l'infezione si sia verificata prima o dopo il concepimento, si potrà procedere con l'amniocentesi per l'isolamento del toxoplasma e la prova di sierconversione nel topo che, se positive, depongono per infezione fetale.

Il test sierologico di screening potrebbe essere quello dell'I.F. — L'AD. è una valida alternativa purchè venga eseguita prima e dopo trattamento del siero in esame con 2-ME per eliminare eventuali agglutinine naturali causa di falsi positivi.

Lo studio del neonato prevede la ricerca degli anticorpi specifici di tipo IgM nel sangue prelevato dal cordone ombelicale al momento della nascita. Questi anticorpi, se presenti, sono sicuramente di origine fetale, ovvero sintomo di avvenuta infezione transplacentare del feto in quanto incapaci di superare il filtro placentare contrariamente agli anticorpi di tipo IgG, almeno a placenta integra. Nel caso invece di lacerazione placentare, il sangue materno può entrare nel circolo fetale. In questi casi è opportuno determinare, oltre alle IgM, anche le IgA nel sangue funicolare. L'aumento di entrambe le immunoglobuline è indice di travaso di sangue materno— neonatale. L'esame sarà allora ripetuto dopo una decina di giorni: se si documenta diminuzione delle sole IgA si conclude per travaso) di sangue materno mentre la persistenza o l'aumento di IgA e IgM depone per infezione intrauterina in quanto) le IgM di origine materna hanno una emivita di 5 gg. In tempi più lunghi si può ugualmente pervenire alla diagnosi valutando l'evoluzione anticorpale delle IgG specifiche mediante esami ripetuti ad intervalli mensili. Nel neonato sano le IgG specifiche scompaiono in pochi mesi mentre in quello infettato si assiste ad un andamento anticorpale caratterizzato da decremento e successivo incremento che avviene prima del 6° mese di vita. Normalmente è però sufficiente controllare i nuovi nati con il test di Remington. D'altra parte, ormai, i metodi di determinazione delle immunoglobuline si sono talmente semplificati che un dosaggio delle IgM nel sangue prelevato dal cordone ombelicale potrebbe essere fatto routinariamente. In ogni caso si provvederà ad eseguire tale determinazione almeno quando esiste il sospetto di avvenuta infezione intrauterina.



PROFILASSI - Allo stato attuale non è disponibile un vaccino utilizzabile nell'uomo e quindi, almeno fino ad oggi, le misure di prevenzione primaria si riducono ad un programma di educazione sanitaria. A tal fine si ricorda che l'infezione toxoplasmatica può conseguire ad ingestione di carne cruda o poco cotta (la temperatura superiore a 66°C uccide il protozoo), al tocco delle mucose della bocca e degli occhi dopo aver maneggiato carne cruda, all'uso di frutta o verdure non lavate o contaminate da mosche o altri insetti. In particolare nelle donne gravide è da sconsigliare il contatto con animali come gatti, cani, uccelli, conigli che, se infetti, possono trasmettere l'infezione. E' soprattutto importante evitare il contatto con tutto ciò che può essere contaminato dalle feci del gatto. Quando questo è impossibile è necessario lavarsi accuratamente le mani evitando prima il contatto con la bocca e le mucose.

TERAPIA - La terapia della malattia prevede l'impiego associato di un sulfamidico (es, Solfametopirazina:Kelfizina) alla dose, per gli adulti, di 1 gr. in dose unica il primo giorno e poi 500 mg/die, e della pirimetamina alla dose, per gli adulti, di 75 mg/die per i primi tre giorni, indi 25 mg/die. La terapia si effettua per cicli di 20 gg. separati da intervalli di due-tre settimane. Il ciclo di cura si ripete per tre-quattro volte nelle infezioni acquisite, per un anno nella forma congenita. L'associazione di questi due farmaci sembra essere più efficace dell'uso singolo dei due. Al protocollo di cura verrà aggiunto acido folinico alla dose di 10-15 mg/die e viene previsto un periodico controllo della crasi ematica.

Altri trattamenti possibili prevedono, per le forme acquisite, l'uso del trimetoprim associato a solfametossazolo, a dose piena, per tre mesi, o della elindamicina per 1 mese. Altri farmaci impiegabili in situazioni particolari sono la demetileortetraciclina e la metacillina cloridrata,

La spiramicina (Rovamicina) risulta particolarmente indicata nell'infezione della donna gravida (se non è realizzabile l'aborto terapeutico) perché il farmaco è attivo, sprovvisto di effetti teratogeni e in grado di permeare bene la placenta raggiungendo forti concentrazioni nel feto.

La dose è di 50 mg/Kg/die per cicli mensili interrotti da 10 gg di sospensione, per tutta la gravidanza.

La spiramicina è un antibiotico macrolide provvisto di azione batteriostatica o battericida a seconda delle dosi impiegate. l'azione si esplica per inibizione delle sintesi proteiche a livello ribosomiale.

Nella toxoplasmosi congenita, anche se sintomatologicamente silente, la terapia si avvale della pirimetamina alla dose di 0.5mg/Kg/die in due somministrazioni e di un sulfamidico alla dose di 75-100mg/Kg in 4 somministrazioni al giorno associati ad acido folinico alla dose di 10 mg/die. La cura sarà proseguita per più cicli di 20 - 30 gg intervallati da 15 gg di sospensione.

Nei casi di calcificazioni endocraniche è stata consigliata terapia con EDTA a scopo decalcificante che sembra ottenere buoni risultati.

La ciclicità del trattamento deriva dalla osservazione che la terapia può indurre la trasformazione del trofozoita, sensibile alla cura, in forma cistica insensibile ai presidi terapeutici impiegati. La sospensione del trattamento induce il processo in verso.

L'associazione sulfamidici-pirimetamina risulta assai efficace perché sinergica in quanto i sulfamidici sono batteriostatici che svolgono azione competitiva nei confronti dell'acido para-amino-benzoico utilizzato per la sintesi dell'acido folico che nei protozoi viene sintetizzato a livello endocellulare mentre la pirimetamina inibisce la diidrofolic reduttasi del toxoplasma. In questo modo si ha un blocco sequenziale ditale via metabolica con effetto antiparassitario. Anche il trimetoprim agisce come inibitore competitivo della diidrofolic reduttasi e ciò spiega buoni risultati ottenuti con l'impiego del co-trimossazolo.

Bibliografia

- 1) Aspöck H.: Toxoplasmosi In: La Ricerca Clin. Lab. (Suppl. 1). 70: 1977.
- 2) Bassetti D.: Terapia Ragionata Delle Malattie Infettive. Lombardo Ed. Roma, 1985. pp. 188. 189.
- 3) Berengo A. B.: Malattie Infettive. Pensiero Scientifico Ed. Roma 1971, pp 619—625.
- 4) Carosi G., Maccabruni A, Carnevale G., Castelli F., Barcella M., Meroni V.: Attuali aspetti diagnostici della Toxoplasmosi acquisita e congenita. Atti del Convegno sugli aspetti diagnostici, terapeutici e profilattici della toxoplasmosi. Firenze. 14 maggio. 1983, pp .39-63.
- 5) Christie A.B.: Malattie Infettive. Pensiero Scientifico Ed., Roma. 1971, pp 619-625.
- 6) Chiaradia V., Ius A., Santini S., Targa S.: Infezione Toxoplasmatica in corso di neoplasie. Quad. Sclavo Diagn. 17. 198-208: 1981.
- 7) De Ritis F.: Toxoplasmosi. In: Manuale Di Patologia MedicaD. Campanacci Ed., vol II. Min. Med.. 1967, pp, 464-468.
- 8) Filice G., Carnevale G., Meroni V., Olliaro P., Lanzarini P., Carosi G., Rondanelli E.G.: Toxoplasmosi: Diagnostica E Prevenzione Della Toxoplasmosi Congenita. Wichtig Ed. 1985.
- 9) Ferrucci M.: Attualità sulla sierologia della Toxoplasmosi per la diagnosi e la prevenzione. Ferrara, 10 febbraio. 1980.
- 10) Ferrucci M., Dall'Ara G., Carandina G., Querzoli V. : Attualità in tema di epidemiologia profilassi e diagnosi sierologica della Toxoplasmosi Ann. Sclavo, 18, 650-674; 1976.
- 11) Frenkel K. J.: Toxoplasma in and around us. Progress in parasitology during the last twenty five years, at the AIBS Silver Anniversary Year Meeting, 30 August, 1972.
- 12) Fulton J. D., Turk J.L.: Direct agglutination test for Toxoplasma gondii. Lancet, 2, 1068, 1069, 1959.

- 13) Gioannini P., Di Nola F.: Manuale di Malattie Infettive Ed. Min. Med., 1978. pp 398-405.
- 14) Hall S.M.: La diagnosi di toxoplasmosi Br. Med . J. (Ed. It.) 2: 7; 1985.
- 15) Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E. A.: Microbiologia Medica. Ed. Piccin Padova, 1965. pp 471-472.
- 16) Kagan I.G.: Sierodiagnosia of parasitic diseases. In: Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. 1974. pag. 648.
- 17) Minoli L., Suter F.: La diagnosi della Toxoplasmosi nella pratica clinica. In: Bollettino di Microbiologia Medica. Anno 2°. N 3; 1981.
- 18) Payne RA., ISAAC M., Francis JM.: Enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) using antibody class capture for the detection of antitoxoplasma Ig M. J. Clin. Pathol. 35: 892; 1982.
- 19) Penna R., Rabagliati A M.: Metodiche di accertamento diagnostico della Toxoplasmosi. Atti della giornata di studio sulla Toxoplasmosi Reggio Emilia, 4 ottobre. 1980.
- 20) Penna R., Rabagliati A. M. : Toxoplasmosi, a proposito dell'accertamento di laboratorio In: Bollettino di Microbiologia Medica. Anno 2°. N°2; 1981
- 21) Penso G.: Compendio di Malattie Infettive e Parassitarie. Collana de La Ricerca Clin. Lab. (Suppl. I). 1971. pp. 317-319.
- 22) Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D.: Manuale di Clinica Ostetrica e Ginecologica. SEU. Vol. II. 1980. pp.1169-1173.
- 23) Remington J.S., Miller M.J.: 19S and 7S antitoxoplasma antibodies in diagnostic of acute congenital and acquired Toxoplasmosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med 121, 357-363: 1966.
- 24) Remington J.S., McLeod R.: Toxoplasmosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill Book Company lapan. 1983. pp. 1200-1206.
- 25) Rigoli E., Cascone C., Scardellato U.: Il test di Remington nella diagnosi di insorgenza di infezione aa Toxoplasma. Atti IV° Convegno Nazionale. Salsomaggiore. 1974. pp. 41-44.

- 26) Rondanelli E.G., Carosi G. Minoli L., Filice G., Olliaro P., Benzi-Cipelli R.: *Ezioepidemiologia e citopatogenesi della Toxoplasmosi. Atti del Convegno sugli aspetti diagnostici, terapeutici e profilattici della toxoplasmosi. Firenze. 14 maggio. 1983, pp. 13-38.*
- 27) Rondanelli E.G., Carosi G. : *Interpretazione dei test diagnostici della toxoplasmosi. Medico e Paziente. 3:70; 1985.*
- 28) *Rosolia e Toxoplasmosi: Il metodo ELISA. in virologia e batteriologia. Attualità diagnostiche. Boehringer, Biochemia Robin. Anno 6°. N° 2. maggio. 1981.*
- 29) Russo M., Galanti B., Nardiello S.: *Terapia della Toxoplasmosi, attualità e problematiche. Ann. Sclavo. 22.877-885: 1980.*
- 30) Schweinsberg H.: *La sierodiagnosi della Toxoplasmosi. La Ricerca Clin. Lab .5 (Suppl. I), 35-39: 1975*
- 31) Spence M - R. : *Le infezioni genitali in gravidanza. Clin - Med. Nord Am. Ed. Piccin. Padova 9, 1280-1282; 1978.*
- 32) Tan J.S.: *La Toxoplasmosi. Clin. Med. Nord Am. Ed. Piccin. Padova, 10. 753. 754, 1979.*
- 33) Tayot J.L., Jacqout D.: *La reaction d'agglutination directe des toxoplasmes: roles des immunoglobulines 19S et 7S Ann. Biol. Clin., 31. 185-192: 1973.*
- 34) Tolentino P.: *Toxoplasmosi. In: Trattato di Patologia Medica. U. Teodori Ed., Vol. I, SEU, Roma, 1980. pp. 138-141.*
- 35) Tolentino P.: *Toxoplasmosi connatale. Ann. Sclavo. 16, 123; 1974.*
- 36) Zanussi C.: *Terapia Medica Pratica. UTET. 1984. pp. 221, 222.*
- 37) Zunin C., Aicardi G., Jannuzzi C., Pecorari D.: *Toxoplasmosi. In: Malattie acquisite nella vita intrauterina, Ed. Min. Med.. 59-57: 1974.*

Indice

Editoriale	5
Generalità	
Definizione	
Eziologia	
Ciclo vitale	
Modalità di infezione	
Epidemiologia	
Manifestazioni cliniche	
Toxoplasmosi acquisita acuta	
Toxoplasmosi acquisita subacuta e cronica	
Toxoplasmosi congenita	
Immunologia	
Diagnosi	
Controllo della gravidanza e del neonato	
Profilassi	
Terapia	
Bibliografia	
Indice	

Caleidoscopio

Italiano

1. **Rassu S.:** *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. **Rassu S.:** *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. **Rassu S.:** *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. **Alagna., Masala A.:** *La prolattina.* Aprile '84
5. **Rassu S.:** *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. **Fiorini I., Nardini A.:** *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. **Rassu S.:** *L'obesita'.* Settembre '84
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.:** *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (1).* Dicembre '84.
10. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio '85.
11. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** *Il TSH.* Giugno '85.
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** *La -endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.
15. **Baccini C.:** *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.
16. **Kubasik N.P.:** *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.
17. **Nuti R.:** *Fisiologia della Vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86.
18. **Cavallaro E.:** *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.
19. **Fanetti G.:** *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.
20. **Fiorini I., Nardini A.:** *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 4, numero 20

Direttore Responsabile

Sergio Rasso
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rasso@ssnet.it

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti

Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Responsabile Commerciale

Alessandra Pater

Via Rio Torbido, 40

16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);

Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite[®], Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA

16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.

Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Luglio 1986

Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

"L'ECO DELLA STAMPA"

Via Compagnoni, 28 - Milano