www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

G. Grandi, F. Peyron

La toxoplasmosi congenita

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

182

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova"; n° 182 - Settembre 2004 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: La Stampa SpA - Genova

Caleidoscopio
Italiano

G. Grandi*, F. Peyron

Centro di Parassitologia e Patologia Tropicale dell'Ospedale della Croix-Rousse - Lione
** Laboratorio di Patologia Clinica del Presidio Ospedaliero Oftalmico "Sperino"-Azienda Sanitaria Locale 1, Torino*

La toxoplasmosi congenita

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

182

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

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 ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a 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. Apreliminary 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.

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 dellamonografia. *Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.*

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 seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

Il *Toxoplasma gondii* è un protozoo che infetta circa un terzo della popolazione mondiale e la toxoplasmosi costituisce quindi una delle infezioni parassitarie più diffuse dell'uomo. Nonostante questa enorme diffusione, va tenuto presente che la prevalenza nelle diverse parti del mondo varia dal 12 al 90% e si correla direttamente con l'età, la densità della popolazione ed inversamente con l'educazione e le abitudini sanitarie. Inoltre, l'infezione primaria è generalmente subclinica anche se in alcuni pazienti può comparire una linfoadenopatia latero-cervicale e le manifestazioni oculari. In questa monografia gli Autori illustreranno la toxoplasmosi congenita, ovvero quella che si verifica in seguito al passaggio transplacentare del parassita dalla madre al feto. Gli Autori hanno una specifica competenza sull'argomento e ringrazio il dottor Grandi per aver coinvolto in questo progetto il Prof. Peyron, un'autorità internazionale.

Il dott. Grandi Giuseppe ha conseguito il diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino. Ha conseguito quindi le specializzazioni in Medico Settore – Laboratorista, in Microbiologia ed in Patologia Clinica - indirizzo Generale e Direttivo presso l'Università di Torino. E' stato incaricato dell'attività didattica teorico-pratica nella Scuola di Specializzazione di Patologia Clinica. Ha prestato servizio come assistente di laboratorio analisi presso l'USL 36 P.O. di Susa, quindi presso l'USL 31 di Carmagnola e ancora di Savigliano e presso l'USL Torino IX P.O. Ospedale Infantile Regina Margherita lavorando nel settore di ematologia e della diagnostica delle talassemie. Vincitore del concorso di Aiuto di ruolo di laboratorio analisi presso l'USL 68 di Asti con funzioni di "Referente" per il Settore Medico-micrografico del Laboratorio di Sanità Pubblica, oltre alle mansioni stabilite dalla legge, quali controllo della lue nei militari di leva, controlli sierologici e microbiologici sugli alimentaristi, commercianti, insegnanti, eseguiva lo screening della talassemia sui bambini di prima elementare di tutta la provincia di Asti e lo screening della rosolia sulle bambine di prima media. Ha inoltre avviato in collaborazione coi medici di distretto uno screening lipidico sui bambini della prima elementare che si sottoponevano all'esame per la talassemia e che permise di evidenziare gruppi di bambini con difetti alimentari già presenti in età giovanile. Con la collaborazione dei nefrologi

ha iniziato anche un costante controllo delle acque di dialisi studiando i rischi causati alla salute pubblica da un batterio l'*Aeromonas Hydrophila* ricercando la sua presenza nelle acque potabili e la presenza delle sue tossine nelle acque di dialisi. Il metodo di cultura adottato venne poi utilizzato anche da altri Laboratori di Sanità Pubblica.

E' diventato quindi aiuto incaricato a tempo pieno presso la disciolta USSL Torino 1, presidio Ospedaliero Oftalmico "Sperino" un presidio ospedaliero monospecialistico clinicizzato, sede di pronto soccorso, componente dell'Azienda Sanitaria Locale Torino 1.

Per le Sue capacità organizzative ha avuto il conferimento delle funzioni di responsabilità del modulo di siero-immunologia che comprende il settore di infettivologia, di ormonologia, delle proteine specifiche, del dosaggio di farmaci ed il settore marcatori tumorali.

Attualmente si utilizzano i più aggiornati strumenti di routine e inoltre, negli ultimi anni, ci si è dotati di un corredo diagnostico d'avanguardia per la diagnosi della toxoplasmosi, malattia di interesse sia oftalmologico, sia ostetrico-pediatrico, grazie ad una stretta collaborazione, di scambi reciproci ed anche di consulenza con il Centro di Riferimento di Lione diretto dal Professor F. Peyron, direttore del centro di Parassitologia e Patologia Tropicale dell'Ospedale della Croix-Rousse. E' inoltre titolare dell'insegnamento di Patologia Clinica V° anno indirizzo immunotrasfusionale, presso la Scuola di Specializzazione di Patologia Clinica dell'Università di Torino

Il Prof. Peyron François ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e quindi la specializzazione in Parassitologia, in Dermo-venerologia oltre a numerosi attestati conseguiti presso le Università di Lione, Grenoble, Marsiglia e Strasburgo ed il diploma di Studi e Ricerche di Biologia Umana di Parassitologia presso l'Università di Lione.

E' stato assistente universitario di Parassitologia, Maestro di Conferenze dell'Università di Grenoble per diventare Professore dell'Università di Lione e Direttore del servizio di Parassitologia e Patologia Tropicale dell'Ospedale della Croix- Rousse di Lione. E' membro della Società Francese di Micologia medica, della Società Francese di Parassitologia, della Società di Patologia esotica, della Società Francese e di quella Internazionale di Medicina dei Viaggi.

Il Prof. Peyron ha al suo attivo degli *stages* di formazione presso l'ORSTOM (Bobodioulasso – Burkina Faso) e presso il Center for Diseases Control, Atlanta U.S.A. Ha svolto lavori di ricerca in Mali, Costa d'Avorio, Burkina Faso, Zaire, in Laos.

Sergio Rassu

1. Introduzione e cenni storici

La toxoplasmosi è una malattia cosmopolita causata da un protozoo: il *Toxoplasma gondii*. Questa affezione induce una risposta immunitaria protettiva, ma non sterilizzante in quanto forme parassitarie cistiche persistono nell'organismo.

La primo infezione di un individuo immunocompetente è nell'80% dei casi inapparente sul piano clinico. La gravità della malattia si manifesta essenzialmente nella donna gravida infettata durante la gravidanza per il rischio di una compromissione fetale. L'infezione fetale avrà delle conseguenze variabili in funzione dell'epoca della gravidanza al momento della contaminazione materna. Dopo la nascita la toxoplasmosi congenita avrà una evoluzione imprevedibile. La malattia potrà rimanere silente o dare lesioni oculari qualche volta recidivanti che potranno verificarsi nell'infanzia o nell'adolescenza (5-60-64-77-83-94-130).

Attualmente la toxoplasmosi congenita è nel cuore della polemica; dal punto di vista preventivo i paesi europei non hanno adottato politiche comuni. La maggior parte di essi pensa che un programma di depistaggio sistematico delle donne gravide non sia utile. Dal punto di vista terapeutico, nessun trattamento della madre o del bambino ha una comprovata efficacia (34-66-67-115-140-142).

Furono Charle Nicole e L. Manceaux nel 1908 all'Istituto Pasteur di Tunisi che, in seguito ad una epidemia di laboratorio di un roditore, il Gondii, isolarono per la prima volta un protozoo dalla forma arcuata che chiamarono *Toxoplasma gondii* dal greco toxo - arco e plasma - forma e dal nome del roditore parassitato. La scoperta venne poi presentata il 26 ottobre 1908 all'Accademia delle Scienze di Parigi. Quasi contemporaneamente, in seguito alla morte di conigli di laboratorio, A. Splendore a San Paulo del Brasile trovava lo stesso parassita. La pubblicazione della sua scoperta avvenne il 16 luglio 1908.

2. Il parassita e il suo ciclo

Toxoplasma gondii è un protozoo a sviluppo intracellulare stretto appartenente al Philum Apicomplexa (3-26-46-51).

Durante il suo sviluppo, il parassita passa attraverso tre stadi diversi:

- Tachizoite: è una forma di 5 micron di lunghezza, a moltiplicazione rapida, portatore di tutta la virulenza del parassita. Questo stadio, molto fragile, è distrutto dal congelamento, dal calore e dall'acidità gastrica. Non esiste quindi contaminazione orale dal tachizoita.
- Cisti: è un elemento di dimensioni variabili (15 - 200 micron di diametro). Questo stadio è avirulento, la sua localizzazione nell'uomo è essenzialmente nervosa e muscolare. E' la forma di resistenza del parassita. E' composta da una membrana spessa che circonda il parassita quiescente (bradizoita). La cisti è resistente agli anticorpi e ai trattamenti medici attuali. Tuttavia può essere distrutta dal congelamento, -30 °C per 24 ore, e dalla cottura a 67 °C. Questo stadio del parassita ha una importanza duplice: epidemiologico perché è la forma infestante la più frequente, patologica perché è responsabile delle recidive cliniche.
- Oocisti: sono le forme di resistenza del parassita nell'ambiente esterno (più di 54 mesi a 4 °C). Sono eliminate con le feci dei gatti e diventano infestanti dopo 7 giorni.

In origine il *Toxoplasma gondii* era un parassita dixeno obbligato, ma nel corso dell'evoluzione si è parzialmente liberato dalla dipendenza dall'ospite definitivo, il gatto. Da ospiti intermedi fungono numerosi vertebrati a sangue caldo, tra i quali l'uomo. Il ciclo ancestrale comprende un passaggio nell'ospite definitivo.

Quando un gatto ingerisce carne di mammiferi o uccelli nel cui cervello o muscoli siano presenti le cisti del protozoo contenenti ognuna un centinaio di bradizoiti o cistoiti, fusiformi e ricurvi, di non più di 2,5 micron di lunghezza, questi si liberano nell'intestino tenue e penetrano nelle cellule dei villi, accrescendosi prima come trofozoiti e poi come schizonti che producono da 4 a 29 merozoiti. I merozoiti penetrano in altre cellule epiteliali, dove vivono in un vacuolo parassitoforo e continuano il processo schizogonico.

Nel gatto, che funge da ospite definitivo altamente specifico, inizia poi il processo sessuato, forse innescato da una risposta immunitaria a livello dell'intestino (51). Alcuni merozoiti danno origine a macrogametociti ovali, che maturano a macrogameti e a microgameti che alla fine liberano da 12 a 32 microgameti mobili grazie ad un flagello.

Figura 1. Tachizoiti.

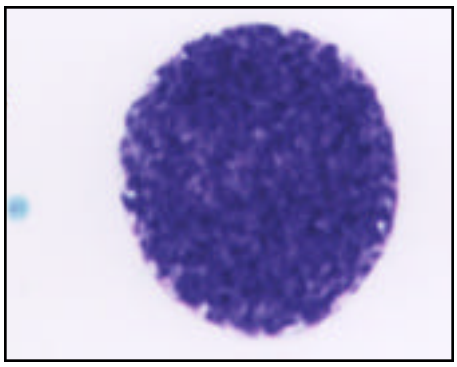


Figura 2. Cisti.

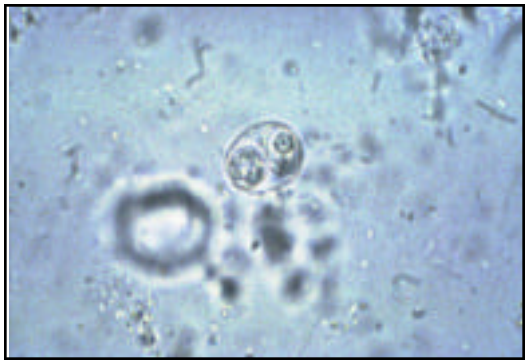


Figura 3. Oocisti.

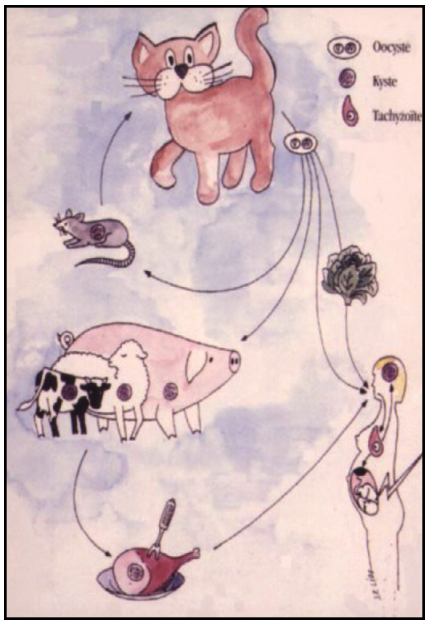


Figura 4. Il ciclo del parassita.

La fecondazione del macrogamete avviene nella stessa cellula epiteliale in cui esso è maturato, dove anche lo zigote resta per qualche tempo prima di uscire, come oocisti immatura, nel lume dell'intestino. Oocisti non sporulate si ritrovano nelle feci fresche del gatto dopo 3-6 giorni dall'ingestione delle cisti. Solo il gatto giovane alla prima infezione dissemina quasi 100 milioni di oocisti in circa 2 settimane, poi l'immunità interrompe il processo (95-105-129-133-143).

Dopo un periodo di maturazione nell'ambiente esterno, talvolta solo dopo 24 ore, esse misurano 7,8 per 6 micron e contengono due sporocisti ognuna con 4 sporozoiti, che resistono per molte settimane nel terreno e sono pronti per infettare nuovi ospiti.

Le oocisti ingerite da un animale a sangue caldo, uomo compreso, liberano gli sporozoiti nell'intestino tenue e di lì l'infezione si propaga ai vari organi, veicolata dalle cellule del sistema reticolo endoteliale in cui i parassiti in fase proliferativa, detti tachizoiti o endozoiti, hanno una forma a mezzaluna. La loro lunghezza varia da 4 a 8 micron e il diametro da 2 a 3 micron. Colorato col Giemsa il tachizoite di *Toxoplasma gondii* presenta un citoplasma blu e un nucleo più o meno sferico. L'estremità anteriore contrattile del protozoo è deputata alla penetrazione e vi è dimostrata la presenza di miosina. Con il microscopio elettronico vi si mette in evidenza un anello polare formato dalla membrana cellulare ed al suo interno una robusta formazione

rigida a tronco di cono, detta conoide. Dalla sua base interna escono una quindicina di tubuli detti toxonemi (27), ed alcuni organelli sacciformi, le rhoptrie, già denominate organelli gemelli a funzione ignota, probabilmente secretiva. Vicino al nucleo è situato l'apparato del Golgi, nel citoplasma è presente un mitocondrio. In posizione paranucleare la membrana cellulare è interrotta da un infossamento profondo 0,1 micron, il microporo, formazione tipica degli sporozoi, con funzione di citostoma. Oltre che per le maggiori dimensioni e per la resistenza alla pepsina, i tachizoiti si possono differenziare dai bradizoiti anche su base immunologica.

Come tutti i coccidi, *Toxoplasma gondii* è un parassita endocellulare; aspirando con l'anello polare e perforando col conoide situato al suo interno, esso penetra rapidamente nelle cellule dell'ospite. I Toxoplasmi si lasciano anche fagocitare dalle cellule del sistema reticolo endoteliale e possono dar luogo a due tipi di infezione: una infezione primaria, proliferativa, acuta, seguita da una infezione cronica, caratterizzata dalla presenza finale di cisti extracellulari. Nel primo caso i tachizoiti, localizzati in grossi vacuoli parassitofori, ne inibiscono la fusione coi lisosomi e attivano la cellula ospite consumandone rapidamente il citoplasma (36).

La divisione dei parassiti avviene per endoduogenia (40), che è una forma di gemmazione interna. Iniziando con la formazione di nuovi conoidi, due cellule figlie si differenziano longitudinalmente all'interno del corpo del protozoo, che alla fine si decompone liberando le nuove cellule. Quando i protozoi formano un gruppo di qualche decina nella cellula parassitata (pseudocisti) prima la membrana del vacuolo parassitoforo, poi quella della cellula si rompono e i toxoplasmi invadono altri macrofagi; così nell'infezione acuta la parassitosi si espande nei vari organi dell'ospite.

Quando la reazione immunitaria dell'ospite (57), dopo una o due settimane, incomincia a manifestarsi, *Toxoplasma gondii* si moltiplica più lentamente fino a che un centinaio di parassiti dai movimenti torpidi, caratterizzati da una morfologia simile a quella sopra descritta, ma più piccoli, con minor numero di ribosomi e con notevole resistenza alla digestione peptica, denominati bradizoiti o cistozoiti, riempiono la pellicola del protozoo originario; si forma così una cisti di 30-150 micron, protetta da una robusta membrana elastica, che si ritrova nei muscoli e nel cervello di molti mammiferi e uccelli in posizione extracellulare. Nelle cisti i bradizoiti possono sopravvivere per anni, al riparo da anticorpi ematici, e, cosa che contraddistingue il Toxoplasma dalla Sarcocystis, senza destare reazione infiammatoria nei tessuti circostanti.

L'ingestione di tali cisti da parte del gatto attiva il ciclo sessuato.

Come già detto il gatto emette delle oocisti che contaminano il terreno. I roditori s'infestano ingerendo queste forme parassitarie e sviluppano delle cisti nei loro tessuti. Come carnivoro il gatto s'infesta e il parassita si molti-

plica nell'intestino formando le oocisti. In questo ciclo si originano delle contaminazioni accidentali: è il caso dell'uomo e dei mammiferi. Questi ultimi si infestano brucando l'erba o mangiando alimenti contenenti le oocisti e poi sviluppano cisti principalmente nei muscoli. Queste forme cistiche infetteranno l'uomo se la carne viene consumata poco cotta. Nel tubo digerente le cisti ingerite liberano dei tachizoiti che si disseminano per via linfatico-sanguigna nell'organismo. Dopo una fase di parassitemia di circa 10 giorni, i tachizoiti, sotto la pressione del sistema immunitario, s'incistano nelle cellule dove permarranno per tutta la vita dell'individuo. In caso di immunodepressione, queste cisti potranno liberare i tachizoiti virulenti. E' in questa fase di disseminazione sanguigna che il parassita può superare la placenta.

3. Epidemiologia

Possiamo dunque sintetizzare dicendo che la toxoplasmosi è una zoonosi e che le principali fonti di infezione (42-52-59-68-70-78-107-138-144) sono:

- Ingestione di cisti mature rilasciate dal gatto di origine tellurica: acqua(14), alimenti contaminati col terreno, mani contaminate dal terreno.

Il 2% dei gatti, in Francia, dissemina oocisti per 1-3 settimane (soprattutto gatti giovani); le condizioni di sporulazione sono: 1-5 giorni a 20 °C in presenza di ossigeno; le oocisti resistono parecchi mesi sul suolo; le oocisti possono essere distrutte dal calore, dissecazione, congelamento.

- Ingestione di cisti viventi nella carne cruda o insufficientemente cotta (6-7-11-15-81-136).

In Francia la prevalenza (139) è per la carne di macelleria: 80% degli ovini e caprini adulti sono parassitati, meno del 40% dei maiali; la percentuale di infestazione delle altre specie è indecifrabile, ma tutte possono contenere le cisti. Sopravvivenza delle cisti: vari giorni a temperatura ambiente, vari mesi a + 4 °C; le cisti possono essere distrutte dal calore e dal freddo. Il congelamento a -12 °C e la cottura interna di 67 °C possono uccidere le cisti tessutali nelle carni.

La trasmissione avviene poi per passaggio transplacentare da madre a figlio e per trapianto d'organo. Sono stati segnalati anche casi di trasmissione mediante trasfusioni di pappe leucocitarie (153).

La prevalenza della toxoplasmosi è variabile in funzione dei vari paesi. In zone tropicali secche, la sieroprevalenza della toxoplasmosi è sovente inferiore al 10%, mentre nelle regioni umide, questi tassi raggiungono il 60-80%. Nei paesi europei dove la maggior parte delle contaminazioni è legata al consumo di carne infetta, le prevalenze sono basse nei paesi dove la carne è consumata ben cotta (Inghilterra (70-87) e Paesi Scandinavi (135)), è più elevata nei paesi dove la carne è consumata meno cotta (Germania, Francia) (139). La sieroprevalenza in Francia è diminuita, questi ultimi anni, per raggiungere un valore di circa il 50%. Dal 1978 l'autorità sanitaria francese ha instaurato un programma di prevenzione della toxoplasmosi congenita che impone alle donne non immuni un controllo prematrimoniale e una sorveglianza mensile delle donne gravide non immuni dalla dichiarazione di gravidanza fino al parto.

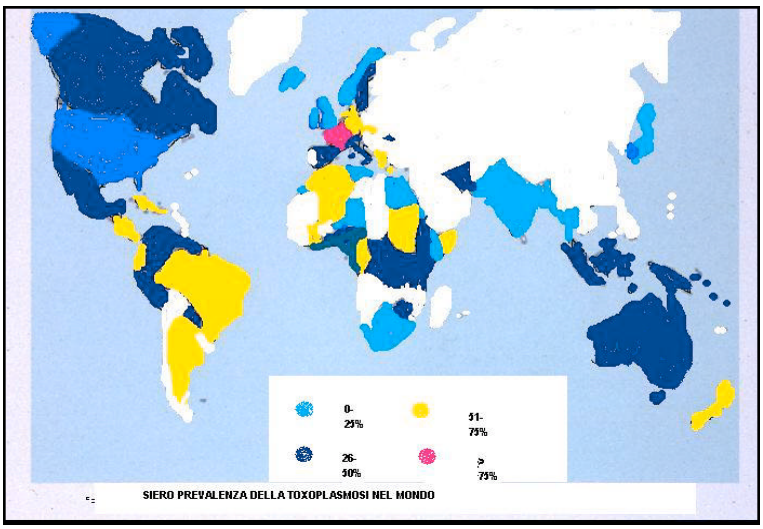


Figura 5. Percentuali di sieroprevalenza della Toxoplasmosi.

Il Laboratorio Nazionale di Sanità stimava nel 1983 la sieroprevalenza di circa il 54%con una forte riduzione dagli anni '60 quando si stimava una sieroprevalenza di circa l'80%. Sempre in Francia (21) uno studio condotto nel 1995 su un totale di 13459 donne in età fertile fra i 14 e i 52 anni (media 29 anni) sono stati evidenziate 89 sieroconversioni pari a 6,6 casi ogni 1000 gravidanze o meglio a 14,8 casi ogni 1000 donne gravide sieronegative prima della gravidanza. Di queste 57 erano probabili e 32 casi certi (2,4/ 1000 gravide). Tutte queste donne hanno partorito alla 34° settimana bambini vivi senza discrepanza di peso e circonferenza cerebrali in confronto ai bimbi nati da madri non sieroconvertite

Il rischio di toxoplasmosi congenita in Francia (22) è stimato a circa lo 0,7% delle 760.000 gravidanze annuali (INSERM 1995)

Negli U.S.A (57-84) si stimiamo dai 400 ai 4.000 casi di toxoplasmosi congenita all'anno. Delle 750 morti attribuibili ogni anno alla toxoplasmosi, 375 (50%) sono attribuibili all'ingestione di carne contaminata il che porta la toxoplasmosi in America come la terza causa di morte da cibi contaminati.

Nel 1960 la percentuale di sieropositività era stimata del 14% e nel 1989 del 6% in uno studio della U.S. military recruits (132). Il più valido studio sulla sieroprevalenza della toxoplasmosi negli USA deriva dal III National Health Nutritional Examination Survey (NHANES III) condotto dal 1988 al 1994 nel quale 17658 persone furono testate dal CDC per le IgG anti toxoplasma(108). Si ebbe una prevalenza del 23%. Di 5988 donne in età fertile il 14%

fu riscontrato positivo (CDC dati non pubblicati 1994). Due studi prospettici del 1970 riportano stime di 10 /10.000 nati vivi con toxoplasmosi congenita. In uno studio del 1970, 7500 nati all'ospedale di Birmingham, Alabama, furono controllati per la toxoplasmosi: di questi 10 (13/1.000) erano sieropositivi (4). In uno studio sulla toxoplasmosi, a New York (1967-1969), su 4.048 donne gravide 6 (0,2%) sieroconvertirono durante la gravidanza e 17 altre (0,4%) ebbero un aumento significativo dei titoli durante la gravidanza. Di 23 bambini nati da queste 23 donne, 3 ebbero una toxoplasmosi congenita, il che rappresenta una percentuale di 7/10.000 nati vivi nello studio(89).

Dati più recenti si hanno da uno studio della New England Regional Newborn Screening Program (76). Dal 1986 al 1992, tutti i bambini nati furono testati per la toxoplasmosi congenita; di 635.00 bambini sottoposti al test, 52 risultarono infettati, rappresentando una percentuale di 1/10.000 nati vivi. Soltanto 2 (4%) di questi bambini fu riconosciuto avere una toxoplasmosi congenita, tuttavia il fallow up di 19 (40%) dei bambini valutati rivelò successivamente segni di malattia (idrocefalo, lesioni retiniche).

Benché non conosciute, se le percentuali di infezione congenita variano da 1 a 10/ 10.000 nati vivi, si può ipotizzare che negli USA dei 4 milioni di nuovi nati / anno da 40 a 400 siano infettati. La maggior fonte di infezione sembra essere la carne cruda o mal cotta. Uno studio recente (1999) ha comparato la prevalenza dell'infezione in un gruppo di Seventhy day Adventist (127) che non consuma carne per abitudini religiose con un gruppo di controllo. La prevalenza nel gruppo vegetariano è stata significativamente più bassa (24% verso 50%; $p < 0.01$). Così si può dire che circa la metà delle contaminazioni dipende in USA dalla carne. L'Economist Research Service ha concluso che la spesa per toxoplasmosi per consumo di carne, in particolare per la toxoplasmosi congenita, è di circa 7,7 bilioni di dollari/ anno (35).

Nel 1992 uno studio in Illinois ha documentato che circa il 3,1% di maiali avevano una evidenza sierologica di toxoplasmosi.

In Europa, come già detto, con l'Austria(12) che impone una sorveglianza sierologica trimestrale, solo la Francia ha un programma di sorveglianza delle donne gravide. Disposizioni di legge impongono un esame sierologico in caso di:

- esami preconcezionali
- diagnosi di gravidanza
- una volta al mese fino al parto in caso di sieronegatività. In questi paesi la frequenza di sieroconversioni in gravidanza è tra il 4 e il 16 %. Nel 75% dei casi, i bambini non sono contaminati. I fattori di rischio sono stati identificati: il principale è il consumo di carne fuori casa, seguito dal consumo di carne al sangue e dalla presenza di un gatto.

I dati riguardanti l'Italia sono piuttosto scarsi. Recentemente uno studio

eseguito nel biennio 1999-2000 su 5.148 sieri di donne gravide a Lamezia Terme (118) ha mostrato una sieropositività alle IgG di 1.419 campioni. Delle 3.729 donne sieronegative 8 hanno avuto una sieroconversione (0,16%) in linea con la statistica nazionale. La prevalenza sierologica del 27, 5% è in linea con i valori nazionali che variano dal 27 al 70% secondo gli studi e le zone geografiche.

Uno studio eseguito a Parma nel 1995 (39-146) su 28.247 campioni ha mostrato una sieropositività di 19432 campioni pari ad una prevalenza del 48,5%. La prevalenza sierologica nelle donne gravide era del 48,7% con 5 sieroconversioni pari allo 0,27% da cui originavano due casi di toxoplasmosi congenita. Uno studio meno recente (1991) eseguito a Padova (106) su individui dai 3 ai 18 anni si ottenne una prevalenza totale del 17,5% che andava dal 4,7% nei bambini tra i 4 - 6 anni al 28,4% negli individui con più di 17 anni senza differenze significative di sesso e provenienza fra le varie regioni italiane.

4. Fisiopatogenesi

Nell'adulto immunocompetente, sotto la pressione del sistema immunitario, il parassita s'incista nelle cellule (24).

Nel feto o nell'immunocompromesso le lesioni osservate associano sempre necrosi con reazione cellulare importante.

Tre organi sono più frequentemente la sede delle lesioni toxoplasmiche.

- il cervello: nella toxoplasmosi congenita si osservano delle lesioni di necrosi perivascolare secondarie ad un interessamento tipo vasculite o trombosi. Alcuni focolai di necrosi presentano, in un primo tempo, una infiltrazione cellulare con presenza di tachizoiti poi evolvente in calcificazione. Una stenosi dell'acquedotto di Silvio può portare all'idrocefalia.
- la retina: è anch'essa sede di necrosi associata a una infiammazione cronica. Esiste egualmente una reazione di ipersensibilità ritardata
- il linfonodo: è l'organo più frequentemente colpito, ma il parassita vi è raramente osservato. Esiste per contro una importante reazione istiocitaria che può provocare talora un linfoma di Hodgkin.
- la placenta: può essere la sede di proliferazione parassitaria con lesioni infiammatorie importanti. Il passaggio trasplacentare del parassita e la gravità delle lesioni fetali sono in funzione dell'età gestionale al momento della contaminazione materna (1).
- Per le contaminazioni all'inizio gravidanza, il rischio di passaggio è estremamente basso, ma, se ciò avviene, le lesioni sono importanti e provocano quasi sempre la morte del feto. Al contrario le contaminazoni tardive danno molto frequentemente una infezione fetale che rimarrà la maggior parte delle volte silente.

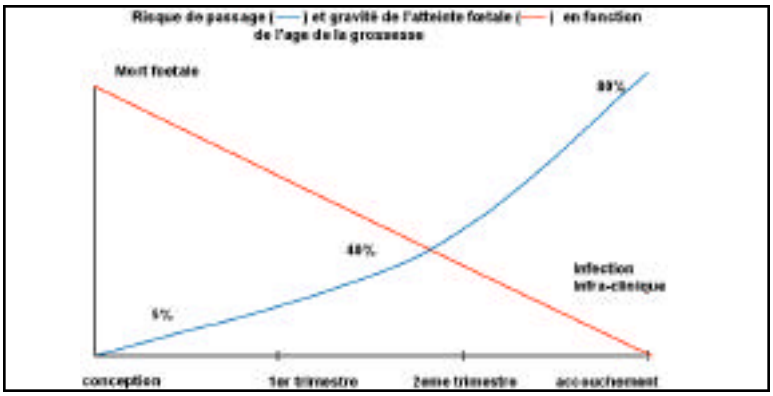


Figura 6. Frequenza della contaminazione materno-fetale in rapporto al periodo di gestazione e gravità clinica.

Figura 7. Feto affetto da Toxoplasmosi congenita.

5. Diagnosi di laboratorio

La diagnosi di laboratorio (54-71-91-97-103-117-156) può essere:
- diretta
- indiretta

Diagnosi indiretta

Per diagnosi indiretta si intende la diagnosi sierologica, più semplice di quella diretta e comunque alla portata della maggior parte dei laboratori.

E' importante conoscere la cinetica della risposta immunitaria specifica.

Le IgM, IgA, IgE sono i primi anticorpi ad essere sintetizzati dopo la contaminazione. La loro comparsa indica generalmente un toxoplasmosi iniziale, ma la loro persistenza è variabile secondo i soggetti. Inoltre l'evidenziazione delle varie classi di anticorpi varia anche in base alle metodiche utilizzate per evidenziarli. L'uso di almeno due metodiche in contemporanea che evidenzino anticorpi diretti contro la membrana e contro il citoplasma, che hanno cinetiche diverse, facilita la diagnosi e la datazione della contaminazione.

IgM

La metodica più precoce e sensibile per evidenziarle sembra essere l'ISAGA che le mette in evidenza già dopo 7-8 giorni dalla contaminazione, mentre altre metodiche come EIA (immunoenzimatiche) o IFI (immunofluorescenza indiretta) le evidenziano generalmente dopo 15 giorni. Raggiungono il plateau dopo 2-3 mesi e sono rintracciabili generalmente con metodica IFI fino ad un anno ed anche per vari anni, in alcuni casi, con le metodiche immunoenzimatiche (98-121).

IgA

Hanno una evoluzione parallela a quella delle IgM, ma sono rintracciabili generalmente per soli 6 mesi, anche se esiste purtroppo una notevole variabilità. Sono evidenziabili in circa il 6% della popolazione Possono essere utilizzate per la diagnosi sul neonato assieme alle IgM per aumentare la sensibilità. Non sono di particolare utilità nella datazione della contaminazione (134).

IgE

Hanno una evoluzione parallela alle IgA, hanno una cinetica rapida nella fase evolutiva della malattia, non sono evidenziabili nelle toxoplasmosi pregresse (62-151).

IgG

Per esse la cinetica dipende dall'antigene che le suscita. Gli anticorpi anti antigene di membrana, che vengono evidenziate con tecnica di immunofluorescenza indiretta, sono più precoci ed appaiono circa 2 settimane dopo la contaminazione (secondo alcuni autori anche solo dopo una settimana). Il loro picco si ha verso i 2-3 mesi e il plateaux persiste per circa 6 mesi e poi decrescono lentamente (75).

Gli anticorpi verso gli antigeni solubili o citoplasmatici compaiono verso la 3-4 settimana dopo la contaminazione, raggiungono il plateux dopo 3-6 mesi e decrescono molto lentamente (tecniche immunoenzimatiche).

Le IgG non si negativizzano mai.

Le principali metodiche utilizzate o utilizzabili nella diagnostica indiretta sono:

Dye test o test di lisi di Sabin Feldman (9): è ancora oggi la tecnica di riferimento e si basa sulla neutralizzazione di tachizoiti vivi in presenza di complemento. E' a disposizione solo dei centri di riferimento maggiori ed è tecnica che presenta difficoltà ed anche pericolosità in quanto utilizza, come detto, tachizoiti vivi. Il picco del titolo si ha in 3-6 mesi, successivamente si assiste ad un lento decremento.

Immunofluorescenza indiretta (IFI). Utilizza toxoplasmi adesi su vetrino e pertanto mette in evidenza anticorpi anti membrana. Si possono evidenziare sia le Ig totali, le IgG, le IgM (test di Remington). La dimostrazione delle IgM è tecnica delicata e difficile e non esiste in commercio un siero a titolo noto in unità internazionali per le IgM.

Alcuni centri utilizzano una metodica in immunocitofluorimetria dove vengono utilizzati toxoplasmi in soluzione, che presenta i seguenti vantaggi: oggettività della lettura che avviene tramite citofluorimetro, possibilità di creare una curva standard senza soluzione di continuo nei valori (nelle fluorescenza su vetrino le diluizioni sono obbligatoriamente scalari), minor affaticamento dell'operatore che non deve più leggere al microscopio a fluorescenza.

Agglutinazione diretta: o tecnica di Fulton (137), si realizza con antigeni figurati sensibilizzati con tripsina: E' semplice e sensibile. Il trattamento del siero con 2 mercaptoetanolo permette di evidenziare le IgM.

Agglutinazione passiva: utilizza antigeni solubili fissati su emazie o su latex. Trattamento con mercaptoetanolo permette di evidenziare le IgM. Si ha generalmente evidenziazione tardiva delle IgG in funzione dell'antigene utilizzato (59).

Immunoenzimatica (EIA): utilizza antigeni sia di membrana che citoplasmatici (esp. proteina P30) fissati su supporto (10-45).

Gli anticorpi antitoxoplasma vi si fissano, poi fissano a loro volta una antiglobulina umana marcata con un enzima. L'antiglobulina umana può essere rivolta solo contro le IgG o solo contro le IgM. Se la rivelazione del segnale si fa tramite un enzima trattasi di metodica ELISA. La tecnica è specifica, sensibile e precoce nella rivelazione degli anticorpi.

Le tecniche su esposte sono rese quantitative con diluizioni.

I risultati possono essere espressi in UI/ml per confronto con un siero standard utilizzato direttamente dall'operatore o dalle ditte fornitrici come nelle metodiche immunoenzimatiche.

Sono generalmente valide per le IgG ma portano rischi di errore per l'evidenziazione delle IgM per i seguenti motivi:

- possibilità di falsi negativi per competizione fra IgM e IgG troppo alte che vanno a saturare tutti in competizione con le IgM stesse
- possibilità di falsi positivi per presenza di fattore reumatoide o di IgM naturali preesistenti nel soggetto

Con queste metodiche è dunque necessario separare le IgG dalle IgM trattando il siero prima dell'analisi

Esistono oggi tecniche dette di immunocattura che evitano gli inconvenienti suesposti senza pretrattamento del siero.

In queste metodiche si ha una cattura, per fissazione sul supporto di anticorpi anti IgM o anti IgA e non dell'antigene toxoplasmico, di tutte le IgM e IgA presenti nel siero da esaminare. Solo successivamente si ha rivelazione mediante aggiunta dell'antigene toxoplasmico e visualizzazione della reazione che può avvenire sia per agglutinazione di toxoplasmi interi formolati (ISAGA: immunosorbent agglutination assay - l'agglutinazione è visibile direttamente), sia per l'aggiunta di un antigene toxoplasmico marcato, o più comunemente dell'antigene non marcato che viene poi evidenziato da anticorpi anti toxoplasma marcati con un enzima (metodica immunoenzimatica con cattura delle IgM). Queste tecniche di cattura sono molto sensibili e specifiche (159).

Altre tecniche più sofisticate di cui una è però entrata nel corredo diagnostico di gran parte dei laboratori sono:

Enzyme linked filtration immunoassay (ELIFA) (116-165). Si compone di tre fasi:

- elettroforesi (immunoelettrodiffusione) su acetato di cellulosa di un antigene toxoplasmico e del siero del paziente
- immunofiltrazione di antiglobuline umane marcate con enzima
- visualizzazione mediante substrato che visualizza le bande di precipitazione

Permette di confrontare vari sieri (madre- figlio o più prelievi successivi della stessa persona)

- Immunoblotting (99-123-126-141): consiste nel testare col siero in esame strisce di nitrocellulosa sulle quali sono state adese le varie proteine del parassita distinte in base al loro peso molecolare. Riunisce in una metodica semplice le prerogative del test precedente

- Avidità delle IgG (2-13-16-93-104-114-120): si basa sul fatto che le IgG neoprodotte hanno un avidità più bassa verso l'antigene di quelle più vecchie. Trattasi di una comune metodica EIA in cui lo stesso siero viene trattato anche con urea un agente che tende a dissociare il legame antigene - anticorpo quando questo legame è debole. Si ottengono così due assorbanze: quella del siero trattato con urea e quella del siero non trattato che vengono confrontate. Se l'avidità è alta si può ragionevolmente escludere una infezione primaria negli ultimi 3-4 mesi secondo le metodiche fornite dalle varie ditte. Una avidità bassa per contro non è sempre indicativa di infezione recente in quanto alcuni soggetti possono maturare lentamente l'avidità dei propri anticorpi.

Diagnosi diretta

Si intende la ricerca diretta dei toxoplasmi che può essere effettuata solo nella fase parassitemica della malattia e ciò rende poco probabile il riscontro positivo

Si può utilizzare:

- la tecnica della cultura nel topolino: si vanno ad evidenziare le cisti cerebrali del topolino e si può effettuare la sierologia classica sul topolino stesso. La risposta si ha dopo circa 4 settimane, ma la metodica è molto sensibile.
- la tecnica della cultura su fibroblasti. La risposta è più rapida, qualche giorno, ma è poco utilizzata perché scarsamente sensibile in rapporto alla prova sul topolino.
- la ricerca del DNAdel parassita mediante tecniche di biologia molecolare. Viene normalmente utilizzata la metodica delle PCR che può esser qualitativa o anche quantitativa (PCR real time). Ha la caratteristica di essere una metodica rapida, si ottengono i risultati in giornata, molto sensibile, può identificare anche un solo toxoplasma vivo o morto. La PCR quantitativa ha permesso di correlare la gravità dell'infezione fetale alla carica parassitaria riscontrata (17-18-33-43-122-128-149).

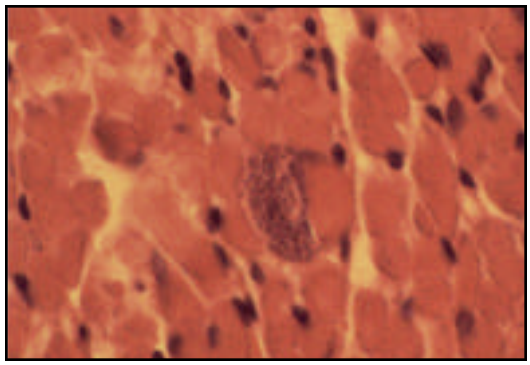


Figura 8. Pseudocisti in preparato istologico.

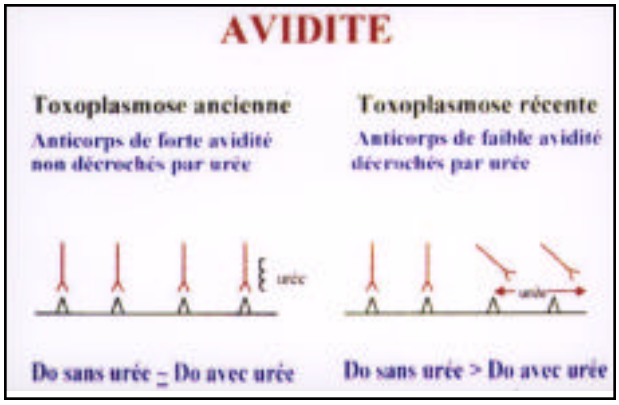


Figura 9. Metodica delle avidità delle IgG.

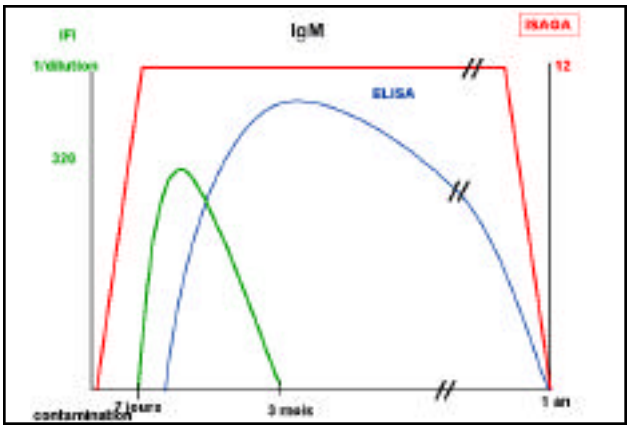


Figura 10. Cinetica delle IgM.

IgM et IgG negative :
- assenza di contaminazione
- controllo sierologico mensile
- prevenzione primaria materna

IgM senza IgG :
- contaminazione recente ?
- attenzione alle interferenze non specifiche
- ricontrollare dopo 10 giorni per valutare la comparsa delle IgG

IgG senza IgM :

- toxoplasmosi pregressa
- nessun rischio
- controllare dopo un mese la stabilità dei titoli

Presenze d'IgM e d'IgG

- Infezione precedente o seguente al concepimento?
- Se dopo il concepimento : quanto tempo dopo?

Tabella 1. Interpretazione della sierologia.

- Controllare dopo 3 settimane la stabilità dei titoli

- Eseguire l 'avidità delle IgG

- Utilizzare tecniche con cinetiche anticorpali differenti

Tabella 2. Come datare.

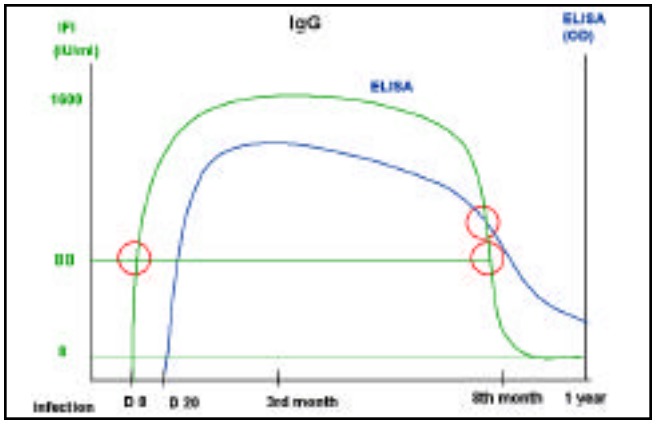


Figura 11. Cinetica delle IgG.

6. La toxoplasmosi nella donna gravida

(19-20-58-85-86-92-96-102-109)

a) clinica

Si possono descrivere principalmente tre forme cliniche:

Forme inapparenti: rappresentano circa l'80 % dei casi. Talora possono essere evidenziate esclusivamente per ingrossamento dei linfonodi cervicali per una settimana. Quasi mai si ha febbre.

Forme subacute: si osservano nel 15-20% dei casi. Sono caratterizzate da adenolinfopatia laterocervicale, febbre fino a 38 °C, aumento della monocitosi periferica allo striscio ematico.

Forme acute: rare con febbre, lesioni oculari tipo corioretinite, lesioni cardiache, polmonari, sintomi neurologici. Il paziente ha una fase setticemica prolungata con eliminazione del parassita con le urine, le lacrime, il latte, la saliva.

b) principi di diagnostica sierologica (31-110-111-129)

La sierologia è l'elemento chiave della diagnostica della toxoplasmosi. Il laboratorista ha un doppio compito:

- stabilire lo stato immunitario della paziente

- datare la contaminazione in rapporto al momento del concepimento

Dalla sua interpretazione dipenderà tutta la gestione clinica della gravida.

Numerosi kits diagnostici sono a disposizione per la ricerca delle IgG e delle IgM specifiche, la maggior parte di eccellente qualità. Le IgA non sono di utilità per evidenziare e datare una sieroconversione.

Le IgM compaiono precocemente e possono essere evidenziate per vari anni. La loro presenza non è segno sicuro di una toxoplasmosi recente. Inoltre una loro apparizione isolata non indica obbligatoriamente una sieroconversione recente. In certi casi perturbazioni immunologiche indotte dalla gravidanza possono provocare la loro apparizione isolata, che non sarà però seguita dalla comparsa delle IgG.

Le IgG compaiono dopo le IgM e persistono per tutta la vita.

Recentemente la misura dell'avidità delle IgG permette di differenziare toxoplasmosi recenti da toxoplasmosi di più di 3-4 mesi. Questa tecnica come già esposto è un metodo semplice per escludere una toxoplasmosi recente: un indice di avidità alta è sempre un criterio per la diagnosi di toxoplasmosi antica.

c) interpretazione della sierologia (8-124-158-162-166)

IgG e IgM negative

La donna non è mai stata contagiata e dunque non è protetta. E' importante consigliarle le seguenti precauzioni:

- lavarsi le mani prima di ogni pranzo e dopo aver manipolato carne cruda
- consumare la carne ben cotta
- evitare i salumi
- lavare accuratamente l'insalata, le fragole, la verdura o la frutta consumate crude
- evitare il contatto coi gatti e in particolare se si possiede un gatto evitare la pulitura della lettiera
- portare guanti per il giardinaggio

IgM senza IgG

Questo profilo fa temere una sieroconversione recente. Conviene attendere una decina di giorni e controllare la comparsa delle IgG, prima di concludere per una sieroconversione. Come abbiamo detto ci possono essere perturbazioni aspecifiche.

Se si conclude per una sieroconversione la datazione è facile poiché essa è avvenuta negli 8 giorni che precedono il primo prelievo.

IgG senza IgM

Si tratta di toxoplasmosi antica che non fa correre alcun rischio al feto. Per prudenza un prelievo sarà praticato dopo un mese per controllare la stabilità dei titoli.

Ig G e IgM positive

Questa situazione è la più difficile da interpretare. Si è certi di una infezione, ma non si sa quando essa sia avvenuta. Conviene dunque datarla in rapporto al concepimento.

In questa situazione il laboratorista dovrà conoscere bene le tecniche. I tassi specifici di IgG e di IgM potranno dare informazioni sul carattere antico o recente dell'infezione.

Un controllo 3 settimane più tardi con metodica EIA, se indicherà una stabilità dei tassi, sarà in favore di una toxoplasmosi di più di 6-8 mesi.

La tecnica dell'avidità delle IgG assume qui tutta la sua importanza. Se è possibile sarà importante utilizzare metodiche aventi cinetiche anticorpali diverse al fine di precisare meglio la data dell'infezione. In pratica questa situazione è spesso problematica, soprattutto se il prelievo è stato effettuato tardivamente in corso di gravidanza.

d) diagnostica dell'infezione fetale

Se la sieroconversione materna si è prodotta dopo il concepimento, conviene fare un bilancio antenatale del feto per sapere se è contaminato. Da alcuni anni disponiamo di mezzi di indagine prenatali performanti.

Amniocentesi

Sarà praticata dopo la 16° settimana d'amenorrea e comunque 4 settimane dopo la data supposta di contaminazione. Il liquido amniotico permetterà l'esecuzione di due esami:

-la PCR che ha rivoluzionato la diagnostica prenatale della toxoplasmosi fetale. Contrariamente a quanto è stato scritto la sua sensibilità non è eccellente poiché è globalmente del 64% per tutti i periodi di contaminazione. All'inizio e alla fine della gravidanza la sensibilità di questo test è rispettivamente del 42,9% e del 61%. Al contrario nel secondo trimestre questo esame è molto sensibile. Una PCR negativa non permetterà di escludere formalmente una toxoplasmosi fetale.

-Inoculazione nel topolino: questa tecnica ha una sensibilità correlata con quella della PCR. Ha l'inconveniente di essere lunga (risultato dopo 1 mese). Può essere mantenuta come esame di conferma.

- A partire dalla 16° settimana
- 4 settimane dopo la contaminazione
- PCR
- Inoculazione nel topolino

Tabella 3. L'amniocentesi.

Ecografia della morfologia fetale (79).

Questo esame è molto sensibile e permette di diagnosticare malformazioni in particolare a livello cerebrale. Si può ripetere regolarmente se la PCR è negativa. E' soprattutto specifico dopo la 20° settimana d'amenorrea.

La risonanza magnetica, più recente, è più sensibile dell'ecografia per la morfologia fetale, in particolare per le malformazioni cerebrali. Meglio riservarla per i casi dubbi o per confermare lesioni riscontrate all'ecografia.

Se l'amniocentesi indica una infezione fetale, l'ecografia o la risonanza magnetica sono le due sole metodiche che possono dare informazioni al medico sulla gravità delle lesioni. Secondo noi solo la presenza di lesioni evidenziabili ecograficamente può dare l'indicazione per l'interruzione della gravidanza.

- A partire dalla 20° settimana
- Ripetere anche se PCR negativa
- IRM

Tabella 4. Ecografia.

e) trattamento prenatale (49-55-58-63-65--68-112-113-148-152-159-160)

In caso di sieroconversione, il trattamento ideale deve essere, da una parte per prevenire la trasmissione materno-fetale e dall'altra per diminuire le sequele dell'infezione. Una volta diagnosticata la sieroconversione, l'attitudine più frequente è quella di somministrare la Spiramicina (Rovamicina nome commerciale) alla dose di 9 milioni di unità in tre somministrazioni / die.

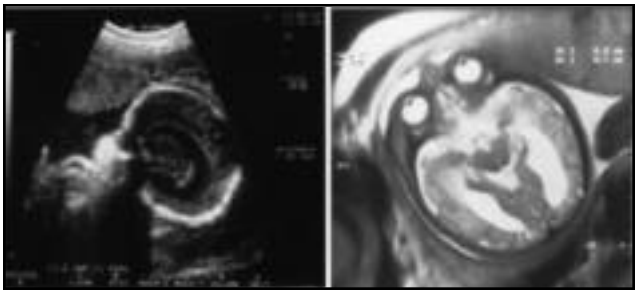


Figura 12. Immagini ecografiche.

Questo farmaco si concentra nella placenta e proteggerebbe il feto contro un passaggio trasplacentare del parassita. Questa nozione è attualmente messa in discussione.

Due farmaci antiparassitari e parassiticidi possono anche essere utilizzati: trattasi dell'abbinamento di Pirimetamina + Sulfadiazina utilizzati rispettivamente alla dose di 50 mg / die e di 3 grammi / die in associazione con folinato di calcio (2 compresse da 25 mg alla settimana). Durante il trattamento dovrà essere eseguito un esame emocromocitometrico settimanalmente. Poiché la Sulfadiazina può determinare precipitazioni urinarie, la proteinuria dovrà essere controllata con la stessa frequenza. Il mantenimento di una buona diuresi previene efficacemente questi effetti indesiderati.

L'associazione Pirimetamina / Sulfadossina (Fansidar: non in commercio in Italia) utilizzata alla dose di 2 compresse alla settimana, sempre in associazione al folinato di calcio può utilizzarsi in alternativa. L'emogramma deve egualmente essere eseguito settimanalmente.

In caso di intolleranza a questi farmaci, può essere impiegata l'Azitromicina, ma non esiste ancora sufficiente esperienza su questo trattamento.

Questo protocollo si applica alle donne incinta che hanno presentato una sieroconversione toxoplasmica confermata da un laboratorio che possa determinare esattamente la data della contaminazione.

La condotta da tenere varia in funzione dell'età gestionale al momento della contaminazione. Noi proponiamo di considerare due periodi: prima della 30° settimana e dopo la 30° settimana.

Contaminazione prima della 30° settimana

Spiramicina 9 milioni di unità in 3 dosi, da prescrivere il più rapidamente possibile (73)

Amniocentesi da eseguire a partire dalla 18° settimana di amenorrea e almeno 4 settimane dopo la data di contaminazione materna (inviare al laboratorio 2 campioni di 10 cc di liquido amniotico: uno per la PRC uno per eventuale inoculazione in topolino)

Ecografia della morfologia fetale ogni mese

In funzione dei risultati dell'ecografia e dell'amniocentesi si hanno le seguenti possibilità

a) ecografia normale, amniocentesi negativa: proseguire fino al parto il trattamento con Rovamicina in continuo 9 milioni di unità / die e la sorveglianza ecografica mensile

b) ecografia normale, amniocentesi positiva: smettere il trattamento con

Rovamicina e trattare in continuo, fino al parto con uno dei protocolli seguenti (59-50):

1- Pirimetamina 1 cpr da 50 mg/die + sulfadiazina 6 cpr da 500 mg/die in tre somministrazioni + Acido folinico 2 cpr da 25 mg/ ogni 7 giorni

2- Pirimetamina - Sulfadossina (Fansidar) 1cpr/20Kg/ogni 10 giorni + Acido folinico 2 cpr da 25 mg / ogni 7 giorni

Durante il trattamento: controllare l'emocromo con formula leucocitaria prima della prima somministrazione e poi ogni 15 giorni

Sotto trattamento con Pirimetamina + Sufadiazina assicurare una diuresi alcalina e controllare la proteinuria ogni 7 giorni.

c) anomalie fetali all'ecografia: interruzione della gravidanza da discutere con i genitori. Se viene rifiutata, dare un trattamento rinforzato secondo una dei due protocolli precedenti.

Contaminazione a partire dalla 30 settimana di amenorrea

Senza indugio:

Discutere l'indicazione dell'amniocentesi che deve essere effettuata rapidamente (la positività alla PCR permetterà un trattamento appropriato del bambino fin dalla nascita, qualunque sia il risultato del bilancio neonatale), poi, senza attendere i risultati dell'amniocentesi dare un trattamento rinforzato secondo uno dei due protocolli precedenti, in continuo, fino al parto, qualunque siano i risultati dell'amniocentesi.

Durante il trattamento controllare l'emocromo con formula prima della prima somministrazione e poi ogni 15 giorni; sotto Pirimetamina + Sulfadiazina assicurare una diuresi alcalina e controllare la proteinuria ogni 7 giorni.

Eseguire il controllo ecografico della morfologia fetale ogni 2-4 settimane.

7. Gestione del bambino nato da madre con sieroconversione toxoplasmica (150)

A) Alla nascita

La gestione di un bambino nato da madre che ha fatto una sieroconversione toxoplasmica è sempre difficile.

Da una parte manchiamo di informazioni sull'efficacia del trattamento pre-natale e dall'altra parte bisogna ricordarsi che la toxoplasmosi congenita è una malattia mal conosciuta la cui evoluzione è imprevedibile. In effetti la toxoplasmosi può essere silente alla nascita e manifestarsi ulteriormente con lesioni tipo corioretinite che possono recidivare in modo imprevedibile. Sul piano clinico si possono osservare tre situazioni:

- le grandi sindromi malformative con interessamento neurologico (41-1635 –164), idrocefalo, microoftalmia, alterazioni del tono muscolare. Questi quadri si vedono molto raramente, da un lato perché sono rilevati prima della nascita e forse anche per il trattamento prenatale.

- toxoplasmosi congenita con espressione clinica: si tratta della presenza di calcificazioni cerebrali o di lesioni tipo corioretinite la cui ripercussione sulla qualità della vita sono nella maggior parte dei casi moderate.

- toxoplasmosi silente: l'affezione non si manifesta nel bambino se non sul piano sierologico. Non ci sono segni clinici. Questa situazione può durare tutta la vita o evolvere per la comparsa di lesioni oculari in modo del tutto imprevedibili (28-29-32-56-72).

Quasi mai una localizzazione oculare è secondaria ad una infezione primaria acuta in un adulto immunocompetente. Le lesioni oculari sono generalmente facili da riconoscere, ma esistono forme che possono rendere difficile la diagnosi (80-90-100-125-131-147-155).

Classicamente si trova una lesione giallastra che può essere paramaculare o parapupillare che evolve in una cicatrice pigmentata. In alcuni casi la lesione è lontana dalla macula e non porta danni visivi, ma lesioni più pericolose necessitano di un trattamento adeguato. Il focolaio di retino-corioidite acuta è giallastro, dai bordi sfumati accompagnato spesso da una razione infiammatoria del vitreo e della camera anteriore. La presenza di vecchi focolai cicatriziali facilita la diagnosi. Quando il focolaio si situa di fianco alla papilla abbiamo la retinite juxta papillare di Jensen (descritta nel 1908) responsabile di una diminuzione del visus per deficit fascicolare delle fibre nervose che

vanno verso il nervo ottico. Il campo visivo mette in evidenza uno scotomo fascicolare che può aggravarsi senza trattamento. L'angiografia con fluoresceina mostra una lesione ipofluorescente ai tempi precoci, una colorazione del focolaio a partire dai bordi successivamente e, ai tempi tardivi, una diffusione globale del colorante. Possono insorgere complicanze quali: papillite, scollamento sieroso retinico, neovascolarizzazione preretinica o sottoretinica. Il focolaio cicatriziale si scopre spesso per caso e permette di caratterizzare l'affezione. Una cicatrice maculare fa perdere quasi completamente la vista, una cicatrice periferica può non essere nemmeno percepita dal paziente Complicanza di questi focolai cicatriziali può essere la comparsa di una membrana che si estende sul polo posteriore e piega sempre più la retina. Il paziente vedrà delle immagini deformate. La diagnostica di laboratorio si avvale oggi quasi esclusivamente della PCR eseguita sull'umor acqueo (53). L'indice di Desmonts, vale a dire il rapporto tra anticorpi specifici presenti nell'acqueo rapportato agli anticorpi totali / anticorpi specifici nel siero rapportati agli anticorpi totali del siero è molto meno specifico e sensibile (47-145-154)).

- assenza di contaminazione: è la situazione più frequente perché rappresenta il 75% dei casi

In tutti i casi, un bambino nato da madre che ha fatto una sieroconversione benificierà di un bilancio perinatale associando i seguenti esami:

- esame clinico alla ricerca essenzialmente di lesioni neurologiche, di idrocefalia o di lesioni oftalmologiche.
- una radiografia del cranio per cercare le calcificazioni intracraniche o una ecografia che permetterà in più di apprezzare una dilatazione dei ventricoli cerebrali. Questi esami potranno essere completati da una TAC.
- Fondo dell'occhio che, eseguito nei primi giorni di vita permetterà di vedere lesioni maculari. Converrà avvisare i genitori sulla scarsa sensibilità di questo esame per ricercare ed evidenziare le lesioni della periferia della retina.
- un bilancio sierologico: le IgG passano la placenta, la loro presenza nel neonato non sono segno di una infezione congenita. Per contro, la presenza di IgM e/o IgA nel sangue del neonato nei primi giorni di vita, indicano una toxoplasmosi congenita. La loro presenza nel sangue del cordone non è specifica e deve essere ricontrollata a 4 giorni di vita. La sensibilità del riscontro combinato di IgM e IgA è del 73%, la loro assenza non permette di escludere una toxoplasmosi congenita. Le tecniche di western blot comparative sono anche interessanti.
- La puntura lombare: è stata in molti centri abbandonata perché era spesso ininterpretabile per la presenza di globuli rossi nel liquor e non dava informazioni particolari (156).

- Lavarsi le mani prima di ogni pasto e dopo la manipolazione di carne
- Mangiare carne ben cotta

- Evitare gli insaccati

- Lavare accuratamente verdure e frutta consumate crude

- Evitare contatto con i gatti
- Portare guanti per il giardinaggio
- Far cambiare la lettiera del gatto da altre persone

Tabella 5. Prevenzione primaria della madre.

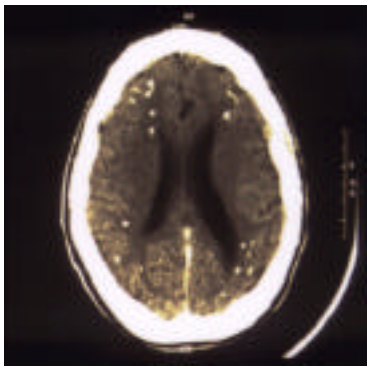


Figura 13. Calcificazioni cerebrali in paziente affetto da Toxoplasmosi congenita

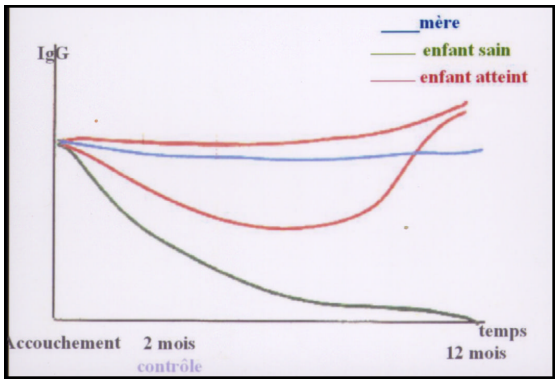


Figura 14. Toxoplasmosi congenita: evoluzione delle IgG.

Al termine di questo bilancio si possono avere varie situazioni (150):

a) Il bambino non è contaminato

E' la situazione più frequente: il bilancio pre natale era negativo (amniocentesi)

Il bilancio perinatale è egualmente negativo. Il bambino non va trattato. Molti centri hanno smesso di dare sistematicamente rovamicina in questi casi, in quanto pare accertato che il farmaco possa dare, in rari casi, aritmie gravi quali torsioni di punta. Il bambino sarà seguito regolarmente sul piano clinico e sierologico. La scomparsa delle IgG, prima del primo anno di vita, permetterà di escludere definitivamente una toxoplasmosi congenita.

b) Il bambino è contaminato

Sia perché il bilancio pre natale era positivo, sia perché esistono dei segni clinici evocatori di toxoplasmosi congenita (lesioni oculari o calcificazioni intracraniche) o che si noti la presenza di IgM o IgA nel sangue del neonato. Conviene rassicurare i genitori informandoli che il loro bambino sarà seguito in modo regolare perché esiste il rischio di comparsa di lesioni secondarie essenzialmente oculari. In assenza di calcificazioni cerebrali e con una ETF (ecotomografia trasfontanellare) normale, si può completamente escludere la comparsa successiva di una idrocefalia secondaria.

c) Il bambino è sospetto per toxoplasmosi congenita

Si effettuerà un bilancio sistematico alla nascita:

- esame clinico
- esami paraclinici: radiografia del cranio, ecografia transfontanellare, tomodensitometria cerebrale (se anomalie all'ecografia), fondo dell'occhio
- esame parassitologico della placenta
- sierologia madre-neonato al 3° giorno di vita (laboratorio specializzato)

Se il bilancio pre o neonatale è negativo che significa contaminazione non provata alla nascita (caso più frequente 75% dei casi) non si attua nessun trattamento, ma si pone in atto una sorveglianza sierologica a uno e due mesi di vita, poi ogni tre mesi fino alla completa negativizzazione delle IgG che deve avvenire entro il primo anno di vita. Due sierologie negative sono consigliate prima di cessare ogni controllo.

Quando il controllo sierologico diventa indicativo di una toxoplasmosi congenita silente per aumento delle IgG e comparsa delle IgM e/o delle IgA specifiche si instaura un trattamento secondo il protocollo sotto esposto.

Se la toxoplasmosi congenita è confermata dalla diagnosi prenatale e/o neonatale positiva con evoluzione positiva evocatrice allora bisogna trattare senza indugio in continuo un anno come minimo secondo uno dei due seguenti protocolli (88-147).

1
- Pirimetamina 1 mg/Kg/die in 1 somministrazione
- Sulfadiazina 100 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
- Acido folinico 50 mg o 2x 25 mg/ogni 7 giorni

2
- Pirimetamina 1,25 mg/Kg/ ogni 10 giorni ý Fansidar
- Sulfadoxina 25 mg/Kg/ ogni 10 giorni
- Acido folinico 50 mg o 25x2 mg/ ogni 7 giorni

Corticosteroidi possono essere prescritti su indicazione dell'oculista.

Sorveglianza durante il trattamento

Bisogna controllare la formula leucocitaria prima dell'inizio della terapia e a 15 giorni, poi una volta al mese. In caso di neutropenia (polimorfonucleati <1.000/microlitro) sospendere il trattamento, ma continuare la somministrazione di acido folinico. Riprendere il trattamento quando i neutrofili sono > 1.000/microlitro. Se si tratta con pirimetamina e sulfadiazina bisogna controllare la proteinuria una volta al mese. Si assicurerà inoltre una sorveglianza clinica, oftalmologica, sierologica ogni 3 mesi. Si possono avere negatività transitorie della sierologia durante il trattamento, ma non bisogna tenerne conto.

Dopo la cessazione del trattamento

Bisogna continuare la sorveglianza clinica, oculistica e sierologica: ogni 6 mesi nel secondo anno di vita, poi una volta all'anno per tutta la vita.

In caso di rebaund sierologico, molto frequente dopo la cessazione della terapia, si riprende un ritmo di sorveglianza ogni 3 mesi sia della sierologia che del fondo dell'occhio. Non bisogna però riprendere il trattamento a meno che non si evidenzi una lesione attiva o recidiva del fondo dell'occhio. In questo caso si riprende un trattamento per 3 mesi e poi si controlla la cicatrizzazione della lesione.

B Dopo la nascita

Non esiste alcun consenso per la gestione post natale di un neonato colpito da toxoplasmosi congenita. Abbiamo visto l'importanza di seguire un bambino con bilancio perinatale negativo fino all'età di un anno per assicurarsi della negativizzazione della sierologia.

Quando il bambino è contaminato conviene seguirlo regolarmente perché la malattia potrà provocare lesioni oculari. Non abbiamo alcun segno predittivo della comparsa di queste lesioni. In più sembra che le corioretiniti possano recidivare, in modo imprevedibile, durante tutta la vita. Nella nostra esperienza, ogni bambino colpito da toxoplasmosi congenita, trae beneficio da un trattamento con Pirimetamina -sulfadoxina di circa 14 mesi, finchè il tasso di anticorpi si stabilizza a valori bassi. Il problema è sapere come e con quale cadenza seguire il bambino. Si trovano poche informazioni in letteratura e poche con gestione del bambino a lungo termine su un numero sufficiente di bambini. Riportiamo l'esperienza del Centro di Lione (161) basato sul controllo a lungo termine di 1441 sieroconversioni in gravidanza. Da notare che quasi tutti i bambini dello studio sono nati da madri che avevano beneficiato di un trattamento prenatale. Questa informazione è importante se si vuole paragonare il risultato di questo studio con quelli della letteratura che parlano di bambini la cui toxoplasmosi congenita è stata diagnosticata alla nascita. Le 1441 sieroconversioni che presentiamo si suddividono nel modo seguente.

- 1008 bambini non contaminati
- 225 toxoplasmosi silenti che sono state seguite fino all'età di 14 anni
- 80 corioretiniti seguite fino all'età di 13 anni
- 18 calcificazioni cerebrali con o senza corioretinite seguite fino all'età di 13 anni
- 80 evoluzioni sconosciute.

Si nota l'importanza dell'assenza di contaminazione e delle forme silenti. Bisogna sapere che le corioretiniti, la maggior parte delle volte, sono molto periferiche e non hanno che minima influenza sulle capacità visive. Le calcificazioni, anch'esse, sono sovente senza manifestazioni cliniche.

Il controllo di un bambino colpito da toxoplasmosi congenita ci porterà ad affrontare vari aspetti, in primo luogo quello clinico per verificare lo sviluppo e le acquisizioni di psicomotricità. Nella nostra esperienza, dopo un periodo di sorveglianza regolare di due anni, speriamo di rivedere sul piano clinico questi bambini solo una volta all'anno. Altri tre elementi vanno egualmente sorvegliati:

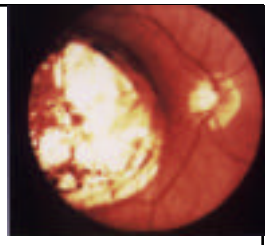
- le calcificazioni intracraniche

Sono estremamente rare, 18 casi nella nostra esperienza. Sono generalmente ben tollerate. Quando vengono riscontrate alla nascita e se l'ecografia transfontanellare non mostra dilatazione ventricolare, pratichiamo una TAC all'età di un anno. Abbiamo anche praticato una TAC ai pazienti più vecchi (circa 20 anni) e ci siamo resi conto della stabilità di queste lesioni.

- lo stato oculare

Nella maggior parte dei casi si tratta di corioretiniti. Sono sovente difficili da diagnosticare nei primi mesi di vita soprattutto quando la lesione è periferica. La loro gravità estremamente variabile dipende dalla loro localizzazione. La caratteristica principale della corioretinite toxoplasmica è quella di poter recidivare o riapparire durante tutto l'arco della vita. Nella nostra esperienza, abbiamo visto comparire le prime lesioni corioretiniche all'età di 12 anni. Le recidive o le prime lesioni oculari si manifestano nei primi anni di vita con un picco pare a 7 anni. Nella nostra esperienza solo l'8% delle lesioni viene evidenziato in stato attivo. Solo 4 bambini hanno avuto due nuove lesioni. Stiamo investigando l'impatto visivo di queste lesioni toxoplasmiche.

Stato oculare



Rétinocoroidite :

- difficile da diagnosticare
- può recidivare (per tutta la vita)
- gravità variabile in base alla localizzazione

Figura 15. Stato oculare

- la sierologia

Le modalità di controllo sierologico dei bambini colpiti da toxoplasmosi congenita sono controverse. La maggior parte degli autori è concorde nel mantenerle ad un ritmo trimestrale nei primi due anni di vita.

Tre situazioni particolari possono intralciare il controllo sierologico:

- le negativizzazioni transitorie: si hanno piuttosto frequentemente sotto trattamento e sono falsamente rassicuranti. Bisogna saper spiegare ai genitori la necessità di continuare la sorveglianza e informarli che la negativizzazione dei tassi anticorpali non indica la guarigione della malattia. Generalmente dopo 2-4 mesi ricompaiono le IgG specifiche (38-82)

- i rebaund sierologici: appaiono frequentemente alla sospensione del trattamento. Sono qualche volta spettacolari e inquietano i genitori. Nella nostra

esperienza non sono correlati con una poussèe oculare della malattia. In certi casi abbiamo potuto dimostrare che non erano specifici in quanto la sierologia della rosolia seguiva gli stessi profili. Adesso noi non li trattiamo, ma manteniamo una sorveglianza oculare finchè i valori non sono tornati a titoli bassi (50 -61-157)

- l'indipendenza in rapporto allo stato oculare. E' importante sapere che quando un bambino presente una poussèe corioretinica, i tassi anticorpali rimangono nella maggior parte dei casi invariati. Questo ha portato molti autori a porsi domande sull'interesse del controllo sierologico

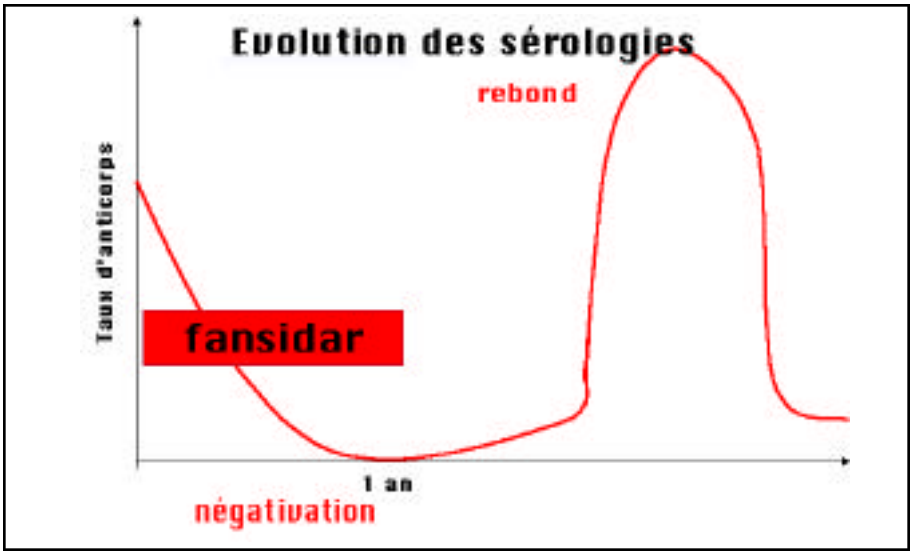


Figura 16. Rebond sierologico nel bambino dopo sospensione del tratta - mento.

8. Conclusioni

Abbiamo visto come la gestione della toxoplasmosi, prima e dopo la nascita, sia controversa. Numerose zone d'ombra esistono, principalmente riguardo all'efficacia del trattamento del feto in utero o del neonato alla nascita. Il controllo sistematico delle donne gravide non immuni non ha dato prova concreta della sua efficacia. Come si vede, non c'è una politica consensuale sulla prevenzione della toxoplasmosi congenita. Sarebbe utile a questo proposito condurre studi appropriati possibilmente multicentrici, cosa che spesso si scontra con modalità diagnostiche e terapeutiche diverse da centro a centro. Inoltre vari studi sull'utilizzo di un vaccino non hanno ancora portato a risultati concreti (23-30--44-101-136).

Per i medici la situazione è difficile perché sempre più spesso le donne gravide richiedono un controllo sierologico che però sovente viene effettuato troppo tardi durante la gravidanza con conseguente difficoltà di interpretazione dei risultati. Qualunque siano le disposizioni legali dei Paesi Europei riguardanti la prevenzione della toxoplasmosi congenita, sempre un maggior numero di donne richiederà il controllo in gravidanza e sempre più donne attingeranno dai media (internet in testa) per avere notizie sulle conseguenze sul feto. Ne risulterà una grande inquietudine che porterà a domande precise alle quali i medici oggi non sempre sono in grado di rispondere. Per esempio determinare con esattezza la data di contaminazione della madre e predire le conseguenze sul bambino.

Tre indicazioni principali :

- Informare le donne
- Instaurare programmi educativi
- Creare centri di riferimento

Tabella 6.

La toxoplasmosi congenita è una malattia che interessa dunque i medici generici, i ginecologi, i pediatri, i patologi clinici, gli oculisti. Per evitare situazioni di allarme nei genitori, sarebbe utile assumere i seguenti atteggiamenti:

- informare la popolazione femminile sulla toxoplasmosi
- instaurare dei programmi di educazione sull'importanza delle misura di prevenzione primari, della rarità del passaggio trans-placentare e soprattut-

to dei mezzi diagnostici pre natali insistendo sul fatto che l'ecografia della morfologia permette di evidenziare sindromi malformative.

- organizzare strutture di cura, con Centri di Riferimento che sappiano interpretare la sierologia e proporre una terapia e che eventualmente possano accogliere i futuri genitori per informarli ed aiutarli a sdrammatizzare la situazione.

Possiamo affermare infine che in tema di toxoplasmosi congenita c'è ancora molto da fare e che solo la collaborazione stretta fra i medici delle varie branche interessate e fra i centri di maggior rilievo può permettere di adottare i migliori percorsi sia diagnostici, sia terapeutici.

Si ricorda che i protocolli diagnostici esposti in questa monografia sono quelli del “Protocollo d’intesa dei servizi di Lione e Marsiglia (Francia)”.

I protocolli variano anche di molto da Paese a Paese e da Centro a Centro anche nello stesso Paese.

Protocollo del gruppo di lavoro sulla toxoplasmosi congenita dell'H Croix Rousse di Lione e dell'H de la Timone di Marsiglia

Parte prima - Condotta da adottare durante la gravidanza

Questo protocollo si applica alle donne gravide che hanno presentato una sieroconversione toxoplasmica confermata da un laboratorio che possa stimare con precisione la data di contaminazione. La condotta da adottare varia in funzione dell'età gestonale al momento della contaminazione. Noi proponiamo di considerare due periodi: prima della 30° settimana d'amenorrea e dopo la 30° settimana.

Contaminazione prima della trentesima settimana

Spiramicaina: 9 milioni di unità / die in 3 somministrazioni, subito

Amniocentesi da eseguirsi a partire dalla 16° settimana d'amenorrea e almeno 4 settimane dopo la data di contaminazione materna
Inviare al laboratorio 2 campioni di 10cc l'uno di liquido amniotico per la PCR e l'inoculazione nel topino.

Ecografia mensile della morfologia fetale

In funzione dei risultati dell'amniocentesi e dell'ecografia:

Ecografia normale, amniocentesi negativa: continuare fino al parto il trattamento con Spiramicina 9MU / die e sorveglianza ecografica mensile

Ecografia normale, amniocentesi positiva: sospendere la Spiramicina e trattare in continuo fino al parto secondo uno dei seguenti protocolli:

Pirimatamina 1cp da 50 mg / die
Sulfadiazina 6 cp da 500 mg / die in 3 somministrazioni
Ac. folinico 2 cp da 25 mg ogni 7 giorni

oppure

Associazione Pirimetamina-Sulfadoxina (Fansidar) 1cp / 20Kg ogni 10 giorni
Ac. folinico 2 cp da 25 mg ogni 7 giorni

Attenzione: effetti collaterali rari, ma severi (Sindrome di Lyell) sono possibili coi due tipi di trattamento. Sarebbero meno gravi quelli dovuti al primo protocollo (Pirimetamina + sulfadiazina) ma ciò non è chiaramente dimostrato.

Durante il trattamento:
- controllare l'emocromo prima della prima somministrazione e poi ogni 15 giorni
- con Pirimetamina + sulfadiazina assicurare una diuresi alcalina abbondante e controllare la proteinuria ogni 15 giorni

NB: per le sieroconversioni del primo trimestre con PCR positiva ed ecografia normale è in corso uno studio per valutare la condotta terapeutica più appropriata.

Anomalie fetali all'ecografia: interruzione della gravidanza da discutere con i genitori. Se si decide di proseguire la gravidanza adottare uno dei due protocolli terapeutici sopraindicati

Contaminazione a partire dalla 30° settimana di amenorrea

Senza indugio:

-Prendere in considerazione la possibilità dell'amniocentesi che deve essere realizzata rapidamente. La positività della PCR permetterà un trattamento appropriato del neonato fin dalla nascita, qualunque sia il bilancio prenatale

- senza attendere il risultato dell'amniocentesi: dare un trattamento secondo uno dei precedenti protocolli, in continuo, fino al parto, indipendentemente dai risultati dell'amniocentesi.
Durante il trattamento:
- controllare l'emocromo prima dell'inizio terapia e ogni 15 giorni
-con Pirimetamina + Sulzadiazina assicurare una diuresi alcalina abbondante e controllare la proteinuria ogni 7 giorni.

- Eseguire un controllo ecografico ogni 2-4 settimane

Parte seconda. Condotta da adottare con un bambino sospetto o colpito da toxoplasmosi congenita

Bilancio sistematico alla nascita

-Esame clinico
-Esami complementari:

-radiografia del cranio
- ecografia tranfontellanare
- tomodensitometria cerebrale (se ci sono anomalie all'ecografia)
-fondo dell'occhio

NB: la puntura lombare non ha significato diagnostico provato

-Esame parassitologico della placenta

-Sierologia madre-bambino al 3° giorno di vita (presso laboratorio specializzato)

Contaminazione non provata alla nascita

Bilancio antenatale e neonatale negativi. Situazione più frequente 75% dei casi

NESSUN TRATTAMENTO

Sorveglianza sierologica a 1 o 2 mesi di vita, poi ogni 3 mesi fino alla negativizzazione completa delle IgG che deve avvenire entro l'anno. Si consiglia di avere due sierologie negative prima di cessare ogni sorveglianza.

Se i controlli sierologici indicano una toxoplasmosi congenita infraclinica (aumento dei titoli delle IgG, comparsa delle IgM o/e delle IgA specifiche), instaurare un trattamento e una sorveglianza secondo il protocollo proposto al paragrafo seguente.

Toxoplasmosi congenita confermata

Bilancio antenatale e/o neonatale positivi, evoluzione postnatale evocatrice

a. Trattare senza indugio in continuo per un anno almeno secondo uno dei due protocolli seguenti:

1- Pirimatamina 1mg/Kg/die in una somministrazione
- Sulfadiazina 100 mg/Kg/die in 2 somministrazioni
- Ac. folinico 50 mg o 2x25 mg ogni 7 giorni

2- Pirimetamina 1,25 mg/Kg ogni 10 giorni
- sulfadoxina 25 mg/Kg ogni 10 giorni
-Ac.folinico 50 o 25x2 mg ogni 7 giorni

ý Fansidar

Tenendo conto: 1) della possibilità di effetti secondari più gravi con l'uso di Fansidar 2) del fatto che questi effetti si manifestano preferibilmente nei primi due mesi di trattamento 3) della semplicità di somministrazione del Fansidar che ne facilita la compliance, si consiglia l'utilizzo:

del primo protocollo nei primi due mesi, per valutarne la suscettibilità individuale, poi Fansidar per almeno 10 mesi.

Corticosteroidi possono essere somministrati su indicazione dell'oculista.

b. Sorveglianza durante il trattamento

Controllare l'emocromo al giorno 0 e 15, poi ogni mese. In caso di neutropenia (Polimorfonucleati< 1.000 /μL), sospendere il trattamento anti-toxoplasmosica ma proseguire la somministrazione di ac. folinico. Riprendere il trattamento quando i polimorfonucleati sono > 1.000 /μL.

Con trattamento Pirimetamina e sulfadiazina controllare la proteinuria ogni 15 giorni

Assicurare una sorveglianza clinica, oftalmologica e sierolgica ogni 3 mesi.

Negativizzazioni transitorie della sierologia possono riscontrarsi sotto trattamento: non tenerne conto.

c. Alla fine del trattamento

Proseguire la sorveglianza clinica, oftalmologica e sierologica: ogni tre mesi nel secondo anno, ogni 6 mesi e poi ogni anno per tutta la vita.

In caso di rebond sierolgico riprendere un ritmo di sorveglianza trimestrale della sierologia e del fondo dell'occhio. Non trattare se non in caso di

lesioni attive o di recidive all'esame del fondo dell'occhio. In questi casi riprendere un trattamento per tre mesi e controllare la cicatrizzazione delle lesioni.

Ultimo aggiornamento Gennaio 2003

Referenti: Dr Martine Wallon
Prof François Peyron Servizio di Parassitologia H de la Croix Rousse Lione

Dr Jacqueline Franck
Prof Henry Dumon Servizio di Parassitologia H de la Timon Marsiglia

9. Bibliografia

1) Abbasi M, Kowalewska-Grochowska K., Bahar MA, Kilani RT, Winkler-Lowen B, Guilbert LJ. “Infection of placental trophoblast by toxoplasma gondii," J Infect. Dis. 2003 Aug 15; 188 (4): 608-16.

2) Alvarado-Esquivel C, Sethi S, Janitschke K, Hahn H, Liesenfeld O. "Comparison of two commercially available avidity tests for toxoplasma-specific IgG antibodies". Arch Med Res. 2002 Nov-Dec, 33 (6): 520-3.

3) Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, Beesieres MH, Thulliez P, Filisetti D, Pelloux H,Mart Darde ML. “Genotipe of 86 toxoplasma gondii isolates associated with human congenita toxoplasmosis, and correlation with clinical findings". J Infect Dis. 2002 Sep 1; 186 (5): 684-9.

4) Alford Jr CA, Stagno S, Reynolds DW: ’’Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease’’ Bull NY Acad Med 1974;50:160-81.

5) Ambroise-Thomas P. “Congenital toxoplasmosis: different preventatives strategies". Arch Pediatr. 2003 Feb; 10 Suppl 1:12-4.

6) Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. "Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up". Bull Acad Natl Med, 2001 ; 185 (4): 665-83; discussion 684-8.

7) Anantaphruti MT. "Parasitic contaminants in food" Southeast Asian Trop Med Public Health. 2001; 32 Suppl 2: 218-28.

8) Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Mentis A, Michalas S. "Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis" Prenat Diagn. 2002 Dec; 22(12): 1107-11.

9) Ashburn D, Chatterton JM, Evans R, Joss AW, Ho-Yen DO. "Success in the toxoplasma dye test". J Infect 2001 Jan; 42(1):16-9.

10) Ashburn D, Evans R, Chatterton JM, Joss AW, Ho-Yen DO. “Strategies for detecting toxoplasma immunity" Br J Biomed Sci 2003; 60(2):105-8.

11) Aspinall TV, Marlee D, Hyde JE, Sims PF. "Prevalence of Toxoplasma gondii in commercial meat products as monitore by polimerase chain reaction -- food for thought?". Int J Parasitol 2002 Aug; 3(9):1193-9.

12) Aspock H "Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria". Arch Pediatr. 2003 Feb; Suppl 1:16-7.

13) Auer H, Vander-Mose A, Picher O, Walochnik J, Aspock H. "Clinical and diagnostic relevance of the Toxoplasma IgG avidity test in the serological surveillance of pregnant women in Austria" Parasitol Res. 2000 Dec; 86 (12): 965-70.

14) Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. "Highly endemic, Waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil" Emerg Infect Dis.2003 Jan;9(1):55-62.

15) Ballaini G, Martelli P. "The false myth of toxoplasmosis in salami" Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71 Suppl 1:529-35.

16) Barberi A, Gistri A, Cappelletti F, Giordano I. "Diagnostic value of IgG avidity in Toxoplasma infection; comparison of 3 commercial kits". J infect Dis. 2001 Oct 1; 184(7):944-6.

17) Bastien P. "Molecular diagnosis of toxoplasmosis" Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002 Apr;96 Suppl 1:S205-15.

18) Bell AS, Ranford-Cartwright LC. "Real-time quantitative PCR in parasitology" Trends Parsitol. 2002 Aug; 18(8):337-42.

19) Bessier MH "Diagosis and methods. The mother: evaluation of risks and data collection serology" Arch pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:30-2.

20) Bessiers MH, Berrebi A, Rolland M, Bloom MC, Roques C, Cassaing S, Courjault C, Seguela JP. "Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence of in utero treatment on the results neonatal tests". Eur J Obstet Gynecol reprod Biol. 2001 Jan;94(1):37-45.

21) BHE (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) n° 51/17 decembre 1996 "Toxoplasmose chez la femme enceinte en France".

22) BHE (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) n°16/ 16 avril 1996

"Facteur de risque d'acquisition de la toxoplasmose chez les femmes enxeintes en France (1995)".

23) Bhopale GM "Development of a vaccine for toxoplasmosis; current status" Microbes Infect.2003 Apr;5(5):457-62.

24) Bhopale GM "Pathogenesis of toxoplasmosis". Comp Immunol Microbiol Infect Dis.2003 Jul;26(4):213-22.

25) Binquet C, Wallon M, Quantin C, Gadreau M, Peyron F. "Evaluation of prevention strategies for congenital toxoplasmosis: a critical review of medico-economic studies" Rev Epidemiol Sante Publique 2002 Oct;50(5):475-87.

26) Blak MW, Boothroyd JC. "Lytic cycle of toxoplasma gondii". Microbiol Mol Biol Rev. 2000 Sep;63(3):607-23.

27) Blakman MJ, Bannister LH. "Apical organelles of Apicomplexa: biology and isolation by subcellular fractionation" Mol Biochem Parasitol. 2001 Sep;117(1):11-25.

28) Bornard JE, de Gottrau P. "Uveitis: is ocular toxoplasmosis only a clinical diagnosis?". Ophtalmologica 1997;211(2):87-9.

29) Bosch-Driessen EH, Rothova A. "Recurrent ocular disease in postnatally acquired toxoplasmosis" Am J Ophtalmol 1999 Oct;128(4):421-5.

30) Bout DT, Mevelee MN, Velge-Roussel F, Dimier-Poisson I, Lebrun M. "Prospects for a human Toxoplasma vaccine", Curr Drugs Targets Immune Endocr Metabol Disord 2002 Oct;2(3):227-34.

31) Boyer KM. "Diagnostic testing for congenital toxoplasmosis"Pedistr Infect Dis J 2001Jan;20(1):59-60.

32) Brezin AP, Thulliez P, Couvreur J, Nobre R, Mcleod R, Mets MB. "Ophtalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis". Am J Ophtalmol 2003Jun;135(6):779-84.

33) Buchbinder S, Blatz R, Rodloff AC. "Comparison of real-time PCR detection methods for B1 and P30 genes of Toxoplasma gondii". Diagn Microbiol Infect Dis, 2003 Apr;45(4):269-71.

34) Buffolano W. "Failure to implement a preventive strategy against congenital toxoplasmosi in Italy" Arch Pediatr. 2003 Feb;10 Suppl 1:21-2.

35) Buzby JC, Roberts T ‘’-ERS update US foodborne disease costs for seven pathogens’’ Food Review (Sep-Dec) 1996;19:20-5.

36) Carruther VB. "Host cell invasion by the opportunistic pathogen Toxoplasma gondii" Acta Troè. 2002 Feb;81(2):111-22.

37) Chemla C, Villena I, Aubert D, Honroy P, Dupouy D, Leroux B, Bory JP, Pinon JM. “Preconception seroconversion and maternal seronegativity at delivery do no rule the risk of congenital toxoplasmosis". Clin Diagn Lab Immunol. 2002 Mar;9(2):489-90.

38) Chemla C, Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Pinon JM. “Frequency of persistent or transitpry serologic negative value in infants with congenital toxplasmosis. Experience of the Reims Toxoplasmosis Group (199 ? -97)" Press Med. 2002 Feb 9;31(5):232.

39) Chezi C. "Prevalence of anti Toxoplasma gondii antibodies in the population of the area of Parma (Italy)". Europ J Epidemiol 1995; 11:333-37.

40) Cleary MD, Singh U, Blader IJ, Brewer JL, Boothroyd JC. "Toxoplasma gondii asexual developement: identification of developmentally regulated genes and distinct patterns of gene espression". Eukaryot Cell. 2002 Jun;1(3):329-40.

41) Cneude F, Deliege R, Barbier C, Durant-Joly I, Bourlet A, Sonna M, El Kohen R, Locquet A, Vittu G, Decoster A. “Aseptic shock due to congenital disseminated toxoplasmosis?". Arch Pediatr 2003 Apr; 10(4):326-8.

42) Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenun PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. “Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicenter case-control study. European Research network on Congenital Toxoplasmosis". BMJ 2000 Jul 15;321(7254):142-7.

43) Costa JM, Ernault P, Gautier E, Bretagne S. “Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridation probes". Prenat Diagn 2001 Feb;21(2):85-8.

44) Couper KN, Nielsen HV, Petersen E, Roberts F, Roberts CW, Alexander J.

"DNA vaccination with the immunodominant tachyzoite surface antigen (SAG 1) protects against adult acquired Toxoplasma gondii infection but does not prevent maternofetal trasmission". Vaccine 2003 Jun 20;21(21-22):2813-20.

45) Dao A, Fotier B. "Evaluation of the Immulite 2000 Toxoplasma quantitative IgG et Toxoplasma IgM for the diagnosis of human toxoplasmosis". Ann Biol Clin (Paris) 2001 Mar-Apr;59(2):157-64.

46) David Sibley L. "Recent originsamong ancient parasites" Vet Parasitol 2003 Jul 25; 115(2):185-98.

47) De Marco R, Ceccarelli R, Frulio R, Palmero C, Vittone P. "Retinochoroiditis associated with congenital toxoplasmosi in children: IgG antibody profiles demonstrating the syntthesis of local antibodies". Eur J Ophtalmol 2003 Jan-Feb;13(1):74-9.

48) Derouin F. "Anti-toxoplasmosis drugs". Curr Opin Investig Drugs 2001 Oct;2(10):1368-74.

49) Derouin F, Jacqz-Aigrain E, Thuillez P, Couvreur J, Leport C. "Cotrimoxazole for prenatal treatment of congenital toxoplasmosis?". Parasitol Today 2000 Jun;16(6):254-6.

50) Djurkovic-Djakovic O, Romand S, Nobre R, Couvreur J, Thuillez P. "Serologic rebaunds after one-year-long treatment for congenital toxoplasmosis" Pediatr Infect Dis J 2000 Jan;19(1):81-3.

51) Dubay JP. "Tachyzoite-induced life cycle of Toxoplasma gondii in cats". J Parasitol 2002 Aug;88(4):713-7.

52) Duncanson P, Terry RS, Smith JE, Hide G. "High levels of congenital trasmission of Toxoplasma gondii in a commercial sheep flock". Int J Parasitol. 2001 Dec;31(14):1699-703.

53) Dworkin LL, gibler TM, Van Gelder RN. "Real-time quantitative polymerase chain diagnosis of infectious posterio uveitis". Arch Ophthalmol 2002 Nov;120(11):1534-9.

54) el-Shennawy SF, el-Gozamy BM, Mahmoud MS, Thabet HS. "Characterization of tachyzoite and bradyzoite antigens of Toxoplasma gondii recognized by immunoglobulins G,M and A in an experimental

model of reactivated toxoplasmosis" J Egypt Soc Parasitol 2000 Aug;30(2):349-64.

55) Eskild A, Magnus P. “Commentary: Little evidence of efective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis---the implications for testing in pregnacy" Int J Epidemiol 2001 Dec;30(6):1314-5.

56) Fahnehjelm KT, Malm G, Ygge J, Engman ML, Maly E, Evengard B. "Ophthalmological findings in children with congenital toxoplasmosis. Report from a Swedish prospectivescreening study of congenital toxoplasmosis with two years of follow-up". Acta Ophthalmol Scand 2000 Oct;78(5):569-75.

57)Feldman HA. ‘’A nationwide serum survey of United States military recruits, 1962 VI Toxoplasme antibodies’’ Am J Epidemiol 196581:385-91.

58) Ferret N, Marty P, Le Fichoux Y. "Clinical management of congenital toxoplasmosis" Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:42-4.

59) Figuereido JF, Silva DA, Cabral DD, Mineo JR. “Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in goats by the indirect haemagglutination, immunofluorescence and immunoenzymatic tests in the region of Uberlandia, Brazil". Mem Inst Oswaldo Cruz 2001 Jul;96(5):687-92.

60) Fiori GP, Rabagliati AM, Landolfo S, Penna R. "Serological studies of the diffusion of toxoplasmosis in a sample of the population of northern Italy" G Batteriol Virol Immunol 1980 Jul-Dec;73(7-12):229-316.

61) Fortier B, Coignard-Chantain C, Rouland V, Valat AS, Vinatier D, Lebrun T. “Study of developing clinical outbreak and serological rebaunds in childrens with congenital toxoplasmosis and follow-up during the first 2 years of live". Arch Pediatr 1997 Oct;4(10):940-6.

62) Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, Aubert D, Chemla C, Martinot F, Pinon JM. “Clinical value of specific immunoglobulin E by enzyme-linked immunosorbent assay, in cases of acquired and congenital toxoplasmosis". J Clin Microbiol 2003 Apr;41(4):1681-6.

63) Foulon W. “Congenital toxoplasmosis:therapeutic strategies". Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:10-1.

64) Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. “Prevention of congenital toxoplasmosis". J Perinat Med: 2000;28(5):337-45.

65) Friedman S, Ford-Jones LE, Toi A, Ryan G, Blaser S, Chitayat D. "Congenital toxoplasmosis: prenata diagnosis, treatment and postnatal outcome". Prenat Diagn. 1999 Apr;19(4):330-3.

66) Gagne SS. “Toxoplasmosis" Prim Care Update Ob Gyn 2001 May; 8(3):122-6.

67) Gilbert R, Gras L.; European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. “Effect of timing and type on the risk of mother to child trasmission of Toxoplasma gondii". BJOG 2003Feb;110(2):112-20.

68) Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, Kortbeek T, Peyron F, Pollak A, Petersen E. “Ecological comparison of the risk of mother-to-child trasmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol". Epidemiol Infect. 2001 Aug;127(1):113-20.

69) Gilbert RE, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. “Effect of prenatal treatment on mother to child trasmission of Toxoplasma gondii: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France". Int J Epidemiol. 2001 Dec;30(6):1303-8.

70) Gilbert RE, Peckham CS. "Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?". J Med Sreen. 2002;9(3):135-41.

71) Giraldo M, Portela RW, Snege M, Leser PG, Camargo ME, Mineo JR, Gazzinelli RT. “Immunoglobulin M (IgM) -glycoinositolphospholipid enzyme-linked immunosorbent assay: an immunoenzymatic assay for discrimination between patients with acute toxoplasmosis and those with persistent parasite-specific IgM antibodies." J Clin Microbiol 2002 Apr;40(4):1400-5.

72) Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT “Effect of prenatal treatment on the risk of intracanial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis". Int J Epidemiol. 2001 Dec;30(6):1309-13.

73) Gratzl R, Sodek G, Platzer P, Jager W, Graf J, Pollak A, Thalhammer T. “Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentration of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 Jan;21(1):12-6.

74) Greco P, Vimercati A, Angelici MC, Carbonara S, Doria G, Nappi L,

Angarano G, Selvaggi L. “Toxoplasmosis in pregnancy is still an open subject". J Perinat Med 2003;31(1):36-40.

75) Gross U, Luder CG, Hendgen V, Heeg C, Sauer I, Weidner A, Krezal D, Enders G. “Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child (CGMC test) for early diagnosis of congenital toxoplasmosis". J Clin Microbiol. 2000 Oct;38(10):3619-22.

76) Guerina HA, Hsu HW, Meissner H ‘’Neonatal serologic screening and early treatment for congenital toxoplasma condii infection.’’ N Eng J Med 1994;330:1858-63.

77) Hill D, Dubey JP. “Toxoplasma gondii: trasmission, diagnosis and prevention". Clin Microbiol Infect 2002 Oct;8(10):634-40.

78) Ho-Yen DO “Epidemiology of toxoplasmosis". Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:3-4.

79) Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier M, Daffos F. “Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs" Ultrasound Obstet Gynecol. 1991 Jul;1(4):241-4.

80) Holland GN, Lewis KG. “An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis". Am J Ophthalmol 2002 Jul;134(1):102-12.

81) Holliman R. "Commentary: Congenital toxoplasmosis-- further thought for food". BMJ 2000 Jul15;321(7254):147.

82) Jaisson-Hot, Wallon M, al Kurdi M, Thuillez P, Kahi S, Cozon G, Peyron F. “Congenital toxoplasmosis. Transitory negative serology". Presse Med. 2001 Jun 9;30(20):1001-4.

83) Janitschke K. “Official reccomendations and strategy for prevention of congenital toxoplasmosis in Germany". Arch Pediatr 2003 Feb; 10 Suppl 1:15.

84) Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. "Toxoplasma gondii infection in the United States; seroprevalence and risk factors". Am J Epidemiol. 2001 Aug 15;154(4):357-65.

85) Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. “Congenital toxoplasmosis: a review". Obstet Gynecol Surv 2001 May;56(5):296-305.

86) Jones J, Lopez A,wilson M. “Congenital toxoplasmosis". Am Fam Physician 2003 May 15;67(10):2131-8.

87) Joynson DH. “Congenital toxoplasma infection in the UK". Arch Pediatr. 2003 Feb;10 Suppl 1:27-8.

88) Kieffer F, Thuillez P, Brezin A, Nobre R, Romand S, Yi-Gallimard E, Voyer M, Magnus JF. “Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: a propos of 46 cases" Arch Pediatr. 2002 Jan;9(1):7-13.

89) Kimball AC, Kean BH, Fuchs F ‘’ Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 4.048 obstetric patients ‘’ Am J Obstet Gynecol 1971; 111:211-8.

90) Klaren VN, Kijlstra A. “Toxoplasmosis, an overview with enphasis on ocular involvement". Ocul Immunol Inflamm. 2002 Mar; 10(1):1-26.

91) Kong JT, Grigg ME, Uyetake L, Parmley S, Boothroyd JC “Serotyping of Toxoplasma gondii infections in human using synthetic peptides" J Infect Dis 2003 May 1; 187(9):1484-95.

92) Laurans C, Durand-Joly I, Benchikh Z, Angelina D, Poher M, Camus D, Dei-Cas E, Delhaes L. “Necesity of postpartum serologic screening for congenital toxoplasmosis in women who are seronegative at the end of pregnancy". Presse Med 2002Aug24; 31(27):1266-7.

93) Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. “Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of Toxoplasma gondii infection in pregnant women: experience in a US reference laboartory". J Infect Dis 2001Apr 15; 183(8):1248-53.

94) Logar J, Petrovec M, Novak-Antolic Z, Premru-Srsen T, Cizman M, Arnez M, Kraut G. “Prevention of congenital toxoplasmosis in Slovenia by serological screening of prengnant women". Scand J Infect Dis 2002;34(3):201-4.

95) Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. "Toxoplasma gondii tachyzoite-bradyzoite interconversion". Trends Parasitol. 2002 May; 18(5):198-201.

96) Martin S. "Congenital toxoplasmosis". Neonatal Netw 2001 Jun;20(4):23-30

97) Meek B, Diepersloot RJ, van Gool T, Speijer D, Peek R. “Igm recognition of recombinant Toxoplasma gondii antigens by sera of acut or latently infected humans". Diagn Microbiol Infect Dis 2003 Jan; 45(1):45-52.

98) Meek B, van Gool T, Gilis H, Peek R. "Dissecting the IgM antibody responseduring the acute and latent phase of toxoplasmosis". Diagn Microbiol Infect Dis 2001 Nov; 41(3):131-7.

99) Menard D, Paris L, Danis M. “Immunoblot applied tothe diagnosis of congenital toxoplasmosis" Pathol biol (Paris) 1999 Oct; 47(8):797-804.

100) Mets MB “Eye manifestations of intrauterine infections" Ophthalmol Clin North Am. 2001 Sep; 14(3):521-31.

101) Mohamed RM, Aosai F, Chen M, Mun HS, Norose K, Belal US, Piao LX, Yano A. “Induction of protective immunity by DNA vaccination with Toxoplasma gondii HSP70, HSP30 and SAG1 genes", Vaccine 2003 Jun 20;21(21-22):2852-61.

102) Mombro M, Perathoner C, Leone A, Buttafuoco V, Zotti C, Lievre MA, Fabris C. “Congenital toxoplasmosis: assesment of risk to newborns in confirmed and uncertain maternal infection". Eur J Pediatr 2003 Jul 11[Epub ahead of print].

103) Montoya JG. “Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis". J Infect Dis 2002 Feb 15; 185 Suppl 1:S73-82.

104) Montya JG, Liesenfeld O, Kinney S, Press C, Remington JS. "VIDAS test for avidity of Toxoplasma- specific immunoglobuli G for confirmatory testing of pregnat women". J Clin Microbiol 2002 Jul;40(7):2504-8.

105) Morrissette NS, Sibley LD "Cytoskeleton of apicomplexan parasites" Microbiol Mol Biol Rev. 2002 Mar;66(1):21-38.

106) Moschen ME, Stroffolini T, Arista S, Pistoia D, Giammanco A, Azara A, De Mattia D, Chiaramonte M, Rigo G, Scarpa B. “Prevalence of Toxoplasma gondii antibodies among children and teenagers in Italy" Microbiologica 1991 Jul;14(3):229-34.

107) Naoi K, Yano A. “Atheoretical analysis of the relations between the risk of congenital toxoplasmosis and the annual infection rates with a convincing argument for better public intervention". Parasitol Int 2002 Jun;51(2):187-94.

108)National Center of Health Statistics ‘’Plan and operation of third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94’’. Hyattsville

MD:US Departement of Health and Human service, Public Health Service, CDC, 1994 (Monthly vital statistics report, series 1,n°32).

109) Olliaro P. "Congenital toxoplasmosis" Clin Evid 2002 Jun;(7):623-6.

110) Pelloux H. "Prenatal biological diagnosis of congenital toxoplasmosis:value and limits" Arch Pediatr. 2003 Feb;10 Suppl 1:33-4.

111) Pelloux H, Friker-Hidalgo H, Pons JC, Bost-Bru C, Brenier-Pinchart MP, Jouk PS, Ambroise-Thomas P. “Congenital toxoplasmosis: prevntion in pregnant woman and management of the neonate". Arch Pediatr 2002 Feb;9(2):206-12.

112) Peyron F, Wallon M. "Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy". Expert Opin Pharmacother 2001 Aug;2(8):1269-74.

113) Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. “Treatments for toxoplasmosis in pregnancy" Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001684.

114) Pfister P, Dromigny JA. "Avidity of IgG anti-Toxoplasma gondii. Study to establish a new decision .... for screenig" Arch Inst Pasteur Madagascar 2001;67(1-2):57-60.

115) Pinon JM. "Multidisciplinary approach to congenital toxoplasmosis. Differences in European strategies". Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppò 1;29

116) Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, Lero B, Dupuy D, Quereux C, Talmud M, Trenque T, Potron G, Pluot M, Remy G, Bonhomme A. "Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies" J Clin Microbiol. 1996 Mar;34(3);579-83.

117) Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, Zuferey J, Bessier MH, Marty P, Holliman R, Johnson J, Luyasu V, Lecolier B, Guy E, Joynson DH, Decoster A, Enders G, Pelloux H, Candolfi E.". "Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G,M, and A antibodies" J Clin Microbiol 2001 Jun;39(6):2267-71.

118) Potente GI, Nisticò S, Leone RA, Minchella P, Ferragina I, Cosentino C.

"Incidenza di infezioni da Toxoplasma gondii in una popolazione di pazienti donne del comprensorio di Lamezia Terme (CZ) nel biennio 1999/2000". Il Patologo Clinico 2003; n°1/2:45-47.

119) Pratlong F. "Toxoplasmosis and pregnancy: current trendsin serological follow-up". Gynecol Obstet Fertil 2002 Mar;30(3):237-43.

120) Prince HE, Wilson M. "Simpiflied assay for measuring Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity". Clin Diagn Lab Immunol: 2001 Sep;8(5):904-8.

121) Pujol-Rique M, Quinto L, Danes C, Valls ME, Coll O, Moreno A, Jimenez de Anta M. "Dating anti-Toxoplasma gondii IgM in pregnancy using VIDAS-ELFA methods" Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000 Jun-Jul;18(6):274-8.

122) Reischl U, Bretagne S, Kruger D, Ernault P, Costa JM. "Comparison of two DNA targets for the diagnosis of Toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy tranfer hybridation probe". BMC Infect Dis 2003 May 2;3(1):7.

123) Rilling V, Dietz K, Krezal D, Knotek F, Enders G. "Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003 Mar; 22(3):174-80.

124) Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessieres MH, Blatz RM, candolfi E, Decoster A, Enders G, Gross U, Guy E, Hayde M, Ho-Yen D, Johnson J, Lecolier B, Naessens A, Pelloux H, Thulliez P, Petersen E. "Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infectio with Toxoplasma gondii". Eur J Clin Microboil Infect Dis 2001 Jul;20(7);467-74.

125) Roberts F, Mets MB, Ferguson DJ, O'Grady R, O'Grady C, Thuilliez P, Brezin AP, McLeod R. "Histopathological features of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant". Arch Ophthalmol 2001 Jan;119(1):51-8.

126) Robert-Gangneux F, Commerce V, Tourte-Schaefer C, Duponuy-Camet J. "Performance of a Western blot assay to compare mother and newborn anti-Toxoplasma antibodies for the early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Sep;18(9):648-54.

127)Roghman MC, Faulkner CT, Lefkowitz A, Patton S, Zimmerman J,

Morris Jr G ''Decreased seroprevalence for Toxoplasma gondii in Seventh Day Adventist in Maryland'' Am J Trop Med Hyg 1999;60:790-2.

128) Romand S, Wallon M, Franck J, Thuilliez P, Peyron F, Dumon H "Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis". Obstet Gynecol 2001 Feb;97(2):296-300.

129) Schatten H, Ris H. "Unconventional specimen preparation tecniques using high resolution low voltage field emission scanning electron microscopy to stusy cell motility, ho....cell invasion, and internal cell structures in Toxoplasma gondii". Microsc Microanal 2002 Apr;8(2):94-103.

130) Schwartzman JD "Toxoplasmosis" Curr Infct Dis Rep 2001 Feb;3(1):85-89.

131) Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R Jr. "Toxoplasmosis trasmitted to a newborn from the mother in 20 years earlier". Am J Ophthalmol 2003 Aug;136(2):370-1.

132) Smith KL, Wilson M, Higtower AW ''Prevalence of Toxoplasma antibodies in US military recruits in 1989: comparison with data published in 1965'' Clin Inf Dis 1996;23:1182-3.

133) Soldati D, Dubremetz JF, Lebrun M. "Microneme proteins: structural and functional requirements to promote adhesion and invasion by the apicomplexan parasiteToxoplasma gondii". Int J Parasitol 2001 Oct; 31(12):1293-302.

134) Sorensen T, Spenter J, Jaliashvili I, Christiansen M, Norgaard-Pedersen B, Petersen D. "Automated time-resolved immunofluorometric assay for Toxoplasma gondii specific IgM and IgA antibodies: study of more than 130,000 filter-paper blood spot samples from newborns". Clin Chem 2002 Nov;48(11):1981-6.

135) Stray-Pedersen B. "prevention of congenital toxoplasmosis in Nirway" Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:23-4.

136) Su C, Evans D, Cole RH, Kissinger JC, Ajioka JW, Sibley LD. "recent expansion of Toxoplasma through enhanced oral trasmission" Science 2003 Jan17;299(5605):414-6.

137) Sukthana Y, Chintana T, Supatanapong W, Siripan C, Lekkla A, Cheabchalrad R "Predictive value of latex agglutination test in serologi-

cal screening for Toxoplasma gondii". Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001 Jun;32(2):314-8.

138) Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. "Toxoplasma gondii: from animals to humans". Int J Parasitol 2000 Nov;30(12-13):1217-58.

139) Thiebaugeorges O, Schweitzer M. "Prevention of congenital toxoplasmosis: official recommendations and management in France" Arch Pediatr 2003 Feb; 10 Suppl 1:20.

140) Thuilliez P"Commentary: Efficacy of prenata treatment for toxoplasmosis: a possibility that connot be ruled out". Int J Epidemiol 2001 Dec;30(6):1315-6.

141) Tissot-Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Bost-Bru C, Ambroise-Thomas P, Pelloux H "Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003 Feb;22(2):122-5.

142) Todros T, Oliveri MG, Verdiglione P, Zotti C, Moiraghi Ruggenini A, Charrier L, Mombro M, Perathoner C, Leone A, Fabris C. "prenatal diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis: a program of regional surveillance". Minerva Ginecol 2000 Dec;52(12 Suppl 1):123-34.

143) Tomavo S. "The differential expression of multiple isoenzyme forms during stage conversion of Toxoplasma gondii: an adaptative developement strategy". Int J Parasitol. 2001 Aug;31(10):1023-31.

144) Torda A "Toxoplasmosis. Are cats really the source?". Aust Fam Phisician 2001 Aug;30(8):743-7.

145) Torun N, Liekfeld A, Hartmann C, Metzner S, Pleyer U. "Ocular toxoplasmosis antibodies in aqueous humor and serum" Ophthalmologe 2002 Feb;99(2):109-12.

146) Valcavi PP, Natali A, Soliani L, Montali S, Dettori G, Chezzi C "Prevalence of anti-Toxoplasma gondii antibidies in the population of the areaof Parma (Italy) Eur J Epidemiol 1995 Jun;11(3):333-7.

147) Vallochi AL, Nakamura MV, Schlesinger D, Martins MC, Silveira C, Belfort R Jr, Riz LV. "Ocular toxoplasmosis: more than just what meets the eye". Scand J Immunol 2002 Apr;55(4):324-8.

148) Vergani P, Ghidini A, Ceruti P, Strobelt N, Spelta A, Zapparoli B, Rescaldani R. "Congental toxoplasmosis: efficacy of maternal treatment with spiramycin alone". Am J Reprod Immunol 1998 May;39(5):335-40.

149) Vidigal PV, Santos DV, Castro FC, Couto JC, Vitor RW, Brasileiro Filho G. "Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR". Rev Soc Bras Med TRop 2002 Jan-Feb;35(1):1-6.

150) Villena I, Chemla C, Aubert D, Foudrinier F, Pinon JM "Congenital toxoplasmosis: neonatal biological diagnosis and surveillance" Arch Pediatr 2003 Feb;10 suppl 1: 39-41.

151) Villena I, Aubert D, Brodard V, Quereux C, Leroux B, Dupouy D, Remy G, Foudrinie L, Chemla C, Gomez-Marin JE, Pinon JM. "Detection of specific immunoglobulin E during maternal, fetal, and congenital toxoplasmosis" J Clin Microbiol 1999 Nov;37(11):3487-90.

152) Villena I, Aubert D, Leroux B, Dupouy D, Talmud M, Chemla C, Trenque T, Schmit J, Quereux C, Guenounou M, Pluot M, Bonhomme A, Pinon JM "Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up 78 cases between 1980 and 1997. Reims Toxoplasma Group". Scand J Infect Dis 1998;39(3):295-300.

153) Vimercati A, Greco P, D'Apolito A, Angelici MC, Posssenti A, Carbonara S, Selvaggi L. "Risk assessment of vertical trasmission of Toxoplasma infections" Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71 Suppl 1:537-40.

154) Vinhal FA, Pena JD, Katina JH, Brandao EO, Silva DA, Orefice F, Mineo JR. "Analysis of aqueous humor in ocular toxoplasmosis: detection of low avidity IgG specific to Toxoplasma gondii". Appl Parasitol 1994 Feb; 35(1):1-7.

155) Vutova K, Peicheva Z, Popova A, Markova V, Mincheva N, todorov T. "Congenital toxoplasmosis: eye manifestations in infants and children" Ann Trop Pediatr. 2002 Sep;22(3):213-8.

156) Wallon M, Caudie C, Rubio S, Bellini L, Girault V, Gay-Andrieu F, Peyron F. "Value of cerebrospinal fluid cytochemical examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth in France" Pediatr Infect Dis J. 1998 Aug;17(8):705-10.

157) Wallon M, Cozon G, Ecichard R, Lewin P, Peyron F. "Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children" Eur J Peiatr 2001 Sep; 160(9):534-40.

158) Wallon M, Franck J, Romand S, Peyron F, Dumon H, Thulliez P. "Value of toxoplasma serology at delivery in women seronegative during the pregnancy" J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001 Nov; 30 (/ Pt 1):697-9.

159) Wallon M, Gaucherand P, Al Kurdi M, Peyron F. "Toxoplasma infections in early pregnancy: consequences and management". J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002 Sep;31(5):478-84.

160) Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. "Congenital toxoplasmosis: systemic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy". BMJ 1999 Jun 5; 318(7197):1511-4.

161) Wallon M, Kojikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. ‘’ Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis’’ In press.

162) Yamamoto JH, Vallochi AL, Silveira C, Filho JK, Nussemblatt RB, Cunha-Neto E, Gazzinelli RT, Belfort R Jr, Rizzo LV. "Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens". J Infect Dis 2000 Jun;181(6):2018-22.

163) Yazar S, Arman F, Yalcin S, Demirtas F, Yaman O, Sabin I. "Investigation of probable relationship between Toxoplasmagondii and cryptogenic epilepsy". Seizure 2003 Mar;12(2):107-9.

164) Yolken RH, Bachmann S, Ruslanova I, Lillehoj E, Ford G, Torrey EF, Schroeder J, Rouslanova I. “Antibopdies to Toxoplasma gondii in individuals with first-episode schizophrenia". Clin Infect Dis 2001 Mar1; 32(5):842-4.

165) Zufferey J, Hohlfeld P, Bille J, Fawer CL, Blanc D, Pinon JM, Vaudaux B. “Value of the comparative enzyme-linked immunofiltration assay for early neonatal diagnosis of congenital Toxoplasma infectin". Pediatr Infect Dis J 1999 Nov;18(11):971-5.

166) Zufferey J, Togni G, Hohlfeld P, Bille J, Forestier F, Jaton K “Diagnosi of materno-fetal toxoplasmosis". Rev Med Suisse Romande 2000 May;120(5):449-54.

Ivo De Carneri “Parassitologia generale e umana” Editore: casa editrice Ambrosiana Milano Ed VII 1981.

Indice

Editoriale . . . . . pag. 3

1. Introduzione e cenni storici . . . . . » 5

2. Il parassita e il suo ciclo . . . . . » 6

3. Epidemiologia . . . . . » 11

4. Fisiopatogenesi . . . . . » 15

5. Diagnosi di laboratorio . . . . . » 17
   Diagnosi indiretta . . . . . » 17
   Diagnosi diretta . . . . . » 20

6. La toxoplasmosi nella donna gravida . . . . . » 23

7. Gestione del bambino nato da madre con sieroconversione toxoplasmica . . . . . » 29

8. Conclusioni . . . . . » 37

9. Bibliografia . . . . . » 44

Indice . . . . . » 60

Caleidoscopio
Italiano

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

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 β-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.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*****. Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**

32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**

70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.:*Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.* Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa.* Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin.* Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.* Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza.* Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio 94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).* Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori.* Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: *Immunoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.* Marzo '96.
101.Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale.* Maggio '96.
103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.

104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.*** **Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale.*** **Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali.*** **Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti.*** **Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi.*** **Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina.*** **Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati.*** **Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi.*** **Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili.*** **Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivira - li.*** **Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.: ***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correla - ta.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**
137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica.*** **Dicembre '99.**
139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management.*** **Gennaio 2000.**

140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica.*** **Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
160. Canini S.: Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato. Novembre 2002.
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni.*** **Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**
170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
172. Canigiani S. e Volpini M.: ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.*** **Novembre 2003.**

173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.* Dicembre 2003.
174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.
175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.
176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.
177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".* Aprile 2004.
178 Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.* Maggio 2004.
179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.* Giugno 2004.
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.* Luglio 2004.
181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare.* Agosto 2004.
182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 22, numero 182

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione
Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Maria Speranza Giola
Giovanna Nieddu

EDITORE

...il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
LA STAMPA - Industrie Grafiche S.p.A.
Salita Pino Sottano, 3/C - Genova
Tel. 010 8360167 - Fax 010 8367321

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Settembre 2004
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 DELLASTAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano