

LA NOSTRA ESPERIENZA IN TEMA DI TOXOPLASMOSSI IN GRAVIDANZA

C. PULLÈ, F. ABATE

Istituto di Patologia Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Messina
(Direttore: Prof. Clemente Pullè)

SUMMARY

Our experience on toxoplasma's infection during pregnancy.

After having treated the incidence of the epidemiology and possible embryofetal effects of the toxoplasma's infection during pregnancy, the Author suggests the routine adoption of diagnostic and prophylactic measures with regard to this type of pathology and reports the results of his clinical experience in theme of therapy.

Ci sono in Italia un milione e mezzo di handicappati; di essi un milione circa sono ritardati mentali di vario grado e affetti da malattia epilettica. Quanti di questi casi possono essere attribuiti ad una toxoplasmosi congenita pur tenendo presente che queste affezioni sono, in assoluto, le forme più frequenti di danno cerebrale? Noi non lo sappiamo perché non vi sono in Italia statistiche in merito.

In Germania un accurato studio di una vasta casistica clinica delle principali forme di danni cerebrali congeniti, ha dimostrato che mentre la microcefalia, l'idrocefalia ed il morbo di Little solo raramente possono essere in rapporto con una toxoplasmosi congenita, gli accessi epilettiformi ed il ritardo mentale possono essere attribuiti a tale causa nel 25% dei casi circa.

La chiarificazione etiologica di simili casi, ci appare estremamente importante, perché ci consente di evidenziare la parte spettante alla toxoplasmosi connatale nel complesso dei danni cerebrali congeniti e quindi l'importanza del problema.

Il toxoplasma gondii, agente etiologico della toxoplasmosi, è il parassita dell'uomo più diffuso sulla terra.

L'infezione da esso causata, costituisce un'evenienza assai frequente e si verifica in genere attraverso il consumo di carne non sufficientemente cotta o più raramente in seguito a contatto con gatti. Le percentuali medie di contagio decorrono in maniera direttamente proporzionale all'età così che, in Austria, ad esempio, si calcola che nel corso della vita vengono a contatto con il toxoplasma circa il 20% dei soggetti sui 20 anni, circa il 50% di quelli sui 50 anni e così via.

In Italia, secondo recenti statistiche, l'incidenza assoluta del contagio nella popolazione sana oscillerebbe tra il 60 e l'85%⁽⁸⁾. Tale frequenza tuttavia dovrebbe essere determinata regione per regione. In una indagine sistematica da noi eseguita, mediante il test di Sabin-Feld-

man, in tutte le ricoverate della sezione Ostetrica dell'Ospedale Piemonte di Messina nel triennio 1973-75, è risultato che su un totale di 2850 donne il 32% di esse possedeva anticorpi antitoxoplasma.

Le ricerche di Tolentino^(5, 6) hanno dimostrato che nel gruppo di età tra i 21 ed i 30 anni circa l'incidenza assoluta del contagio si aggirerebbe sul 38% della popolazione ma ovviamente tale cifra, come le precedenti citate, non riveste alcuna importanza in quanto esprime solamente la diffusione del contagio, quasi sempre asintomatico, avvenuto. Poiché la toxoplasmosi congenita è possibile soltanto se una donna viene contagiata per la prima volta in gravidanza, il numero di questi casi è prevedibile solamente dalla frequenza delle infezioni primarie nell'età feconda; ed essa può essere determinata dall'incremento del numero di persone contagiate nei gruppi di età compresi tra i 20 e i 40 anni.

In base a queste premesse nella regione in cui Tolentino^(5, 6) ha condotto le sue ricerche (Liguria) l'incremento sarebbe dell'8% e quindi l'eventualità di una toxoplasmosi congenita sarebbe circa del 4% dei nati vivi.

Negli ultimi anni le nozioni sulla toxoplasmosi si sono andate notevolmente estendendo; ma la letteratura sull'argomento è divenuta talmente ricca e parallelamente alla ricerca biologica si è sviluppata una ricerca clinica talora così contrastante nei suoi risultati che si è creato un comprensibile disorientamento nel medico pratico e spesso anche nello specialista.

Ho quindi ben volentieri accolto l'invito di una conversazione su questo argomento per cercare non solo di fissarne gli aspetti fondamentali ma anche di darne il giusto rilievo ai fini di una profilassi medica o, come si suole dire adesso, sociale.

Nonostante, come si è visto, l'estrema diffusione del contagio, l'infezione decorre

nella grande maggioranza dei casi in maniera clinicamente silente o quasi.

L'infezione primaria (primo contatto del parassita con il malato) a seconda delle condizioni di minore o maggiore resistenza incontrata, si esprime con una forma acuta generalizzata (rara) o con una forma linfoghiandolare quasi sempre subclinica e/o afebrile (la più frequente) o dà luogo ad una infezione latente (frequente anch'essa) (Tab. 1).

I numerosi protozoi che rapidamente si sviluppano nelle cellule dalle porte di entrata (faringe, intestino, cute e sottocute) attraverso i vasi linfatici e sanguigni danno luogo ad una cospicua parasitemia e poiché non presentano alcuna specificità di tessuto possono insediarsi in tutti gli organi (cervello, tessuto muscolare, gh. endocrine) e produrvi piccoli focolai di distruzione cellulare con formazione di microzone di necrosi. Contemporaneamente a questa cronologia di eventi si sviluppano però le difese dell'organismo ospite con la formazione di anticorpi. Non appena questi processi di difesa umorale hanno raggiunto una certa intensità il parassita scompare dal sangue e ciò avviene di regola dopo pochi giorni.

Pochi giorni dopo ancora i toxoplasmi non possono più riprodursi neanche nei tessuti; molti di essi vengono distrutti mentre altri riescono talora a formare cisti, in cui sono protetti dall'aggressione anticorporale.

L'organismo si libera dei tessuti necrotici, cosicché alla fine le cisti vengono a trovarsi in un ambiente dove qualunque segno di reazione è assente. L'infezione è così guarita o è passata allo stadio latente.

Se l'infezione è inizialmente massiva o la rapidità di moltiplicazione dei parassiti (virulenza) è notevole o vi è un difetto di difesa dell'organismo aggredito in seguito a gravi malattie o a terapie immunosoppressive, l'ospite può anche morire per una infezione acuta generalizzata, ma

si tratta però di una patologia assai rara. L'immunità derivante dalla infezione primaria permane molto a lungo, forse per tutta la vita, e pertanto nella toxoplasmosi la parassitemia si manifesta una volta, una volta sola. Né vi è, perché non è mai stata dimostrata nonostante ricerche in proposito, una « parassitemia di ritorno » dopo rottura delle cisti.

Le forme toxoplasmiche liberate provocano una reazione locale, prevalentemente allergico-flogistica, ma vengono distrutte in loco senza che si giunga ad una nuova diffusione ematica.

Poiché nei confronti dell'uomo il toxoplasma presenta una scarsa patogenicità il processo sudescritto, nonostante il carattere generalizzato, ha, come si è visto, quasi sempre un decorso subclinico.

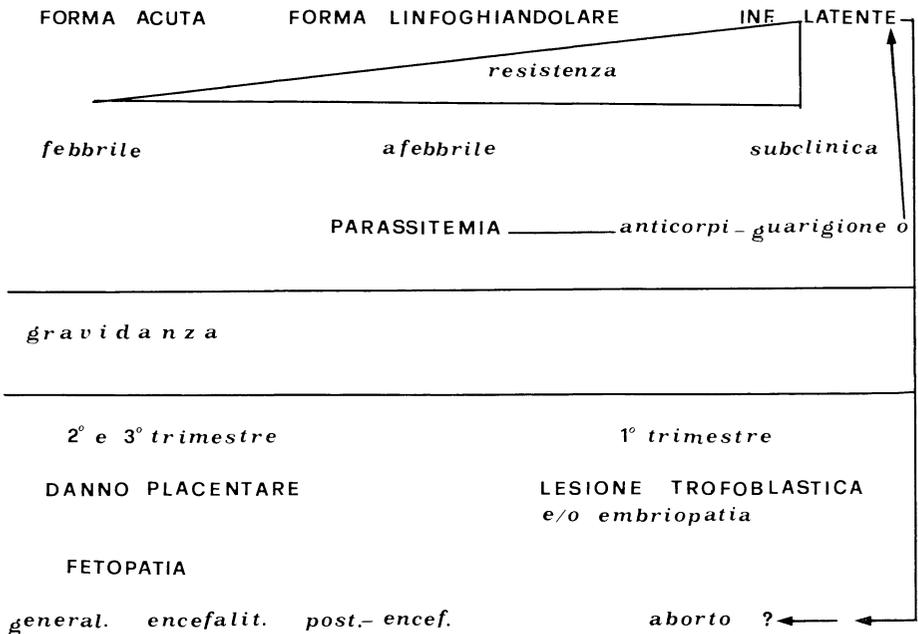
Se però l'infezione primaria toxoplasmica si verifica in una donna gravida il feto può essere colpito dalla malattia. Il protozoo, infatti, e ciò lo rende perico-

loso, può durante la fase parassitemica materna invadere la placenta e provocarvi, al pari degli altri organi, focolai distruttivi e passare nel circolo fetale determinando gravi danni.

Va subito qui precisato e sottolineato che, poiché come si è visto, la parassitemia si verifica una sola volta, il feto può essere contagiato solo se la donna si infetta per la prima volta in gravidanza; e poiché questo può accadere una sola volta nella vita di una donna, se ne trae l'importante conclusione, cosa che spesso viene ignorata, che un solo feto al massimo può essere danneggiato dalla toxoplasmosi; in altri termini una donna che abbia già avuto un figlio con lesioni toxoplasmiche connaturali, non ha più il timore del ripetersi di un simile evento patologico nelle successive gravidanze.

La patologia toxoplasmica del prodotto del concepimento deve essere riguardata in relazione all'epoca della gravi-

TAB. 1 — *Toxoplasmosi.*



TAB. 2 — Infezione prenatale.

PARASSITEMIA		PARASSITEMIA ENCEFALITE
Nascita		Nascita
<i>Parassitemia</i>	<i>Encefalite</i>	<i>Lesioni post-encefalitiche, convulsioni</i>
<i>Febbre</i>	<i>Febbre</i>	
<i>Epato e splenomegalia ittero</i>	<i>Convulsioni, apatia</i>	<i>Idro-microcefalo, calcificazioni</i>
<i>Polmonite interst.</i>	<i>Idrocefalo interst.</i>	
<i>Edema miocardio</i>	<i>Iridociclite</i>	<i>Membrana pupillare persistente (catarratta)</i>
<i>Linfoadenite</i>	<i>Corioretinite</i>	
<i>Encefalite</i>		<i>Ritardo mentale, disturbi endocrini</i>
<i>Lesioni post-encefalitiche</i>	<i>Lesioni post-encefalitiche</i>	
1	10	100

danza in cui si verifica la parassitemia; e per tale motivo va fatta preliminarmente una distinzione tra il primo trimestre ed i due successivi. Tutta una serie di osservazioni sta a dimostrare che l'infezione fetale avviene, quasi senza eccezioni, solo dopo il primo trimestre.

Il quadro clinico della toxoplasmosi congenita corrisponde quindi ad una fetopatia. Ovviamente le conseguenze dell'infezione fetale si manifestano solo alla nascita o anche dopo parecchi anni da essa ma sono sempre in relazione ad una malattia che ha più o meno un lungo decorso prenatale e rimane quasi sempre sconosciuta.

La sintomatologia così varia che caratterizza la toxoplasmosi congenita, è infatti in rapporto ad un unico processo morboso prenatale che può avere diversa gravità e differente durata in relazione alla epoca dell'infezione fetale, alla dose infettante fetale ed alla quota degli anticorpi materni (e quindi alla permeabilità placentare) trasferiti al feto.

Pertanto, per la diversa combinazione di questi fattori il feto può nascere in

fase di malattia iniziale (parassitemia) nella fase del suo decorso più grave (encefalite) in quella dei suoi esiti (lesione post-encefalitica) (Tab. 2).

In base all'esperienza consegnata alla letteratura, la frequenza alla nascita dei tre stadi della malattia si riscontra pressapoco nel rapporto 1/10/100; si tratta quindi di una infezione che si svolge quasi sempre e per la massima parte nel corso della vita intrauterina.

È differente invece il problema delle modalità d'incontro tra toxoplasmosi e gravidanza nel corso del primo trimestre.

L'eventualità di una embriopatia conseguente alla parassitemia materna appare assai improbabile. Sembra infatti difficile ritenere che l'embrione, molto più sensibile del feto, possa in un dato stadio della sua evoluzione rimanere in vita e continuare a svilupparsi dopo una aggressione da parte di un agente di tali proporzioni come il toxoplasma, dotato di intensa azione necrotizzante e per di più senza alcuna protezione da parte degli anticorpi materni.

È più facile invece supporre che la funzione protettiva esercitata dal trofoblasto prima e dalla giovane placenta poi opponga, in virtù della presenza delle cellule di Langhans, una barriera, più funzionale che meccanica, tale che un focolaio toxoplasmico placentare impieghi più tempo per raggiungere i vasi dei villi e quindi per provocare una parassitemia fetale; quel tempo utile a consentire agli anticorpi materni, la cui concentrazione aumenta rapidamente, di risanare i focolai locali.

In tal caso il periodo di incubazione embrionale rispetto a quello fetale avrebbe una più lunga durata e la differenza tra questi due periodi avverrebbe tra il primo ed il secondo trimestre in rapporto alla disintegrazione dello strato cellulare di Langhans. Ma a parte queste considerazioni il problema fondamentale del 1° trimestre è quello della toxoplasmosi come causa di aborto. È necessario qui fare una netta distinzione tra l'aborto dovuto ad infezione primaria della gestante ed insorgenza e presenza dell'aborto in seguito ad infezione toxoplasmica latente della donna.

È fuori di dubbio che la parassitemia materna nel primo trimestre di gravidanza può essere talora causa di aborto e ciò sembra verificarsi con una frequenza del 2% circa rispetto ai nati vivi (^{2, 3, 4}). È verosimile che in questi casi l'interruzione della gravidanza sia stata provocata da estese lesioni del trofoblasto o della placenta o anche dal successivo contagio e morte dell'embrione.

Del tutto differente è invece la situazione dell'infezione latente della gestante come possibile causa di aborto. Le opinioni dei diversi Autori in proposito sono estremamente discordanti.

Una recente ricerca di Granese (¹) della Clinica Ostetrica e Ginecologica di Messina, ha messo in evidenza che in 230 casi di aborto, 8 pazienti (pari al 3,48%) presentavano anticorpi antitoxoplasma a titolo significativo (superiore ad

1:256) mentre 62 di esse, (23,48%) presentavano anticorpi al titolo non significativo per una infezione in atto (inferiore ad 1:256).

Poteva però trattarsi in tutte queste 70 pazienti (26,96%) di una infezione latente.

Nonostante in nessuno di questi casi si sia potuta rilevare una altra causa di aborto, è difficile stabilire con certezza che in essi l'etiologia dell'interruzione della gravidanza possa essere addebitata al toxoplasma. Né in questa casistica né in altre sono mai state eseguite o riferite prove biologiche condotte sia sull'embrione che sulla placenta e sul corion.

Daltronde ciò comporterebbe un impegno economico e di tempo estremamente gravoso.

Insomma, nonostante numerose ricerche non vi è nessuna prova convincente che la toxoplasmosi latente sia spesso causa di aborti singoli o ripetuti.

Si dovrebbe pertanto concludere che, in mancanza di una precisa documentazione e dimostrazione in tanti casi di presunto aborto da toxoplasma, si sia invece trattato della coincidente presenza di due caratteristiche che ricorrono nella popolazione media con una frequenza del 10% circa (aborto) e del 40% circa (infezione toxoplasmica latente).

Ciò però non convince affatto. È noto infatti a tutti ed è nella esperienza di ognuno di noi che parecchi casi di frequenti aborti ripetuti si sono nettamente giovati di una terapia specifica anti-toxoplasmica.

Personalmente nel triennio 1974-75-76 su 53 casi di pregressi aborti precedenti (da 2 a 5) senza alcuna altra causa individuabile, ho potuto ottenere l'inizio, l'evoluzione e l'esito positivo di una gravidanza dopo terapia specifica in 31 casi (quasi il 59% direttamente controllati).

Si è in questi casi propensi a ritenere che, le cisti profondamente indovate nell'endometrio o nei tessuti sotto-endometriali possano, per effetto dell'iniziale tra-

sformazione uterina in gravidanza, rompersi e causare così, per l'irrompere dei toxoplasmi nella zona di inserzione degli ovuli, una infezione locale diretta sul trofoblasto o sulla placenta, ed eventualmente sull'embrione, e ciò non comporterebbe né una nuova parassitemia, mai dimostrata, né quindi una elevazione del titolo anticorpale.

Da quanto è stato finora detto si deduce l'importanza, su un piano diagnostico e preventivo, di stabilire, quanto più precocemente, quando è avvenuta l'infezione.

Si tratta cioè di fare, ai fini di una prevenzione della toxoplasmosi connatale, un vero e proprio screening in gravidanza; e ciò all'ovvio scopo di attuare una terapia preventiva sulla gestante.

La difficoltà, è evidente, nel diagnosticare preventivamente l'infezione primaria della gravida, che si presenta con sintomi poco appariscenti, non caratteristici ed inoltre nei 2/3 dei casi addirittura asintomatica, può essere superata solo con una ricerca sistematica nel corso della gestazione in tutte le donne ad eccezione di quelle in cui già siano stati in precedenza dimostrati anticorpi contro il toxoplasma gondii.

Noi tentiamo di attuare già da oltre 2 anni, ed in una popolazione di gestanti sempre più diffusa, una ricerca degli anticorpi sistematica con il test ad immunofluorescenza indiretta (IFT).

Nonostante tale metodica presenti una soddisfacente concordanza con il test di colorazione sul siero secondo Sabin-Feldman (SFT) essa è stata negli ultimi tempi preferita perché più economica e presenta il vantaggio inestimabile di impiegare quale antigene l'agente etiologico ucciso.

In pratica noi procediamo secondo la tabella 3.

Il primo test si dovrebbe effettuare verso la fine del 3° mese di gravidanza. Alle positività a diluizioni seriche basse e medie dell'IFT ricerchiamo la corrispon-

dente positività dell'SFT e viceversa; per quanto siano direttamente comparabili si esegue in tal modo il più preciso controllo.

Se a distanza di due settimane non si ha alcun aumento del titolo non esiste alcun pericolo per il feto.

Tali condizioni, secondo i nostri dati, si verificano in circa il 30% delle gestanti.

Se invece il titolo aumenta di almeno due volte o se esso è già molto elevato sin dal primo test si impone un trattamento immediato della gravida in quanto il feto è in gravissimo pericolo.

La terapia è ovviamente indicata anche in quei casi in cui la presenza di sintomi clinici nella gestante abbia indotto ad effettuare il test ed abbia così consentito di fare la diagnosi.

Lo schema terapeutico da noi adottato consiste nella somministrazione per 4 settimane di due grammi al giorno di un preparato polisulfamidico cui aggiungiamo nei primi due giorni 50 mg e nei giorni successivi 25 mg di pirimetamina.

Al fine di prevenire eventuali lesioni del midollo osseo, che peraltro con questa posologia non abbiamo mai osservato, o fatti di insufficienza epatica, relativamente frequenti, è opportuno somministrare dei complessi vitaminici B, degli epatoprotettori e soprattutto prescrivere del lievito di birra.

Nel primo trimestre di gravidanza, se l'indicazione terapeutica si basa solo sugli esami di laboratorio, non vi sarebbe alcuna indicazione al trattamento che invece si impone se si instaura in questo periodo un'infezione toxoplasmica linfoghiandolare.

In tal caso si dovrebbe forse rinunciare alla pirimetamina e prolungare a circa 6 settimane la somministrazione polisulfamidica.

La pirimetamina è un'antagonista dell'acido folico ed è noto che con altri antifolici si possono provocare displasie em-

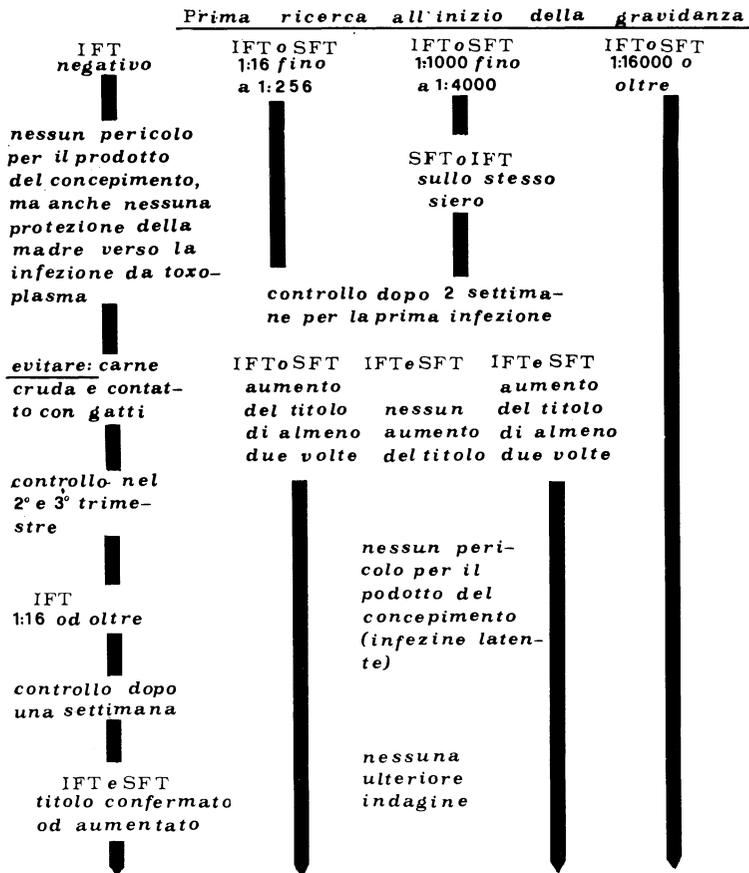
brionali. Ciò, sia sperimentalmente che nell'uomo, non è mai stato dimostrato con la pirimetamina ma sembra comunque indicato rinunciarvi anche se forse è un eccesso di prudenza.

Da ciò che si è detto l'adozione delle misure diagnostiche e profilattiche ci sembra assolutamente giustificata; per quanto non si abbiano ancora in Italia precise documentazioni sulla frequenza della toxoplasmosi congenita, la sua incidenza sembra essere tuttavia assai superiore al-

l'attuale frequenza della lue congenita, per la cui prevenzione tuttora si eseguono, e con ragione, ricerche sistematiche.

Queste condizioni ci sembrano rappresentare la premessa indispensabile per l'investimento delle somme, certamente non ingenti, da investire per la diagnosi e la cura di una delle più importanti cause finora note di lesioni cerebrali congenite che purtroppo, ancora oggi, vengono frequentemente addebitate a generici e quasi mai dimostrabili danni da parto.

TAB. 3 — *Trattamento del neonato.*



Infezione recente. - Pericolo di lesioni per il prodotto del concepimento.

Trattamento della gravida. - Esame del sangue del cordone ombelicale del neonato; ricerca degli anticorpi IGM per il toxoplasma positiva.

RIASSUNTO

L'Autore, dopo aver trattato dell'incidenza dell'epidemiologia e dei possibili effetti embrio-fetali dell'infezione da toxoplasma in gravidanza, auspica l'adozione routinaria di misure diagnostiche e profilattiche nei confronti di questo tipo di patologia e riferisce i risultati della propria esperienza clinica in tema di terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Granese D.: *Toxoplasmosi ed aborto, indagine clinico statistica*. Atti Soc. Siciliana Ost. Gin., Caltagirone, Maggio 1977.
- 2) Remington Y. S., Newell Y. W., Cavanaugh E.: *Obst Gin.*, 24, 25, 1964.
- 3) Remington Y. S., Miller M. Y.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121, 357, 1966.
- 4) Thalhammer: *Patologia umana prenatale*. Ed. Pem. Roma, 1967.
- 5) Tolentino P.: *Aspetti epidemiologici della toxoplasmosi*. Atti della 18^a settimana medica degli Ospedali, Roma, 1973.
- 6) Tolentino P.: *Aspetti clinici della toxoplasmosi linfopatica*. Atti della 18^a settimana degli Ospedali, Roma, 1973.
- 7) Tolentino P.: *Toxoplasmosi in gravidanza: un grave pericolo per il feto*. Interviste in campo medico. Tempo medico, 1977.
- 8) Zanoio L.: *Attual. Ost. Gin.*, 22, 49, 1976.