

TERAPIA DELLA TOXOPLASMOSI E DELLA LISTERIOSI IN GRAVIDANZA NELLA CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA DELL'UNIVERSITA' DI MESSINA

D. GRANESE

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica
dell'Università di Messina
(Direttore: Prof. G. D. Montanari)

SUMMARY

Treatment of toxoplasmosis and listeriosis during pregnancy in the Obstetric and Gynaecological Clinic of Messina's University.

After having reported the incidence of the infections produced by toxoplasma and listeria in cases of spontaneous miscarriage which came to the observation in the Obstetric and Gynaecological Clinic of the University of Messina, the Author reviews the possible therapeutic attitudes in respect of this type of pathology and reports the data of his clinical experience.

In una ricerca sistematica per indagare le cause degli aborti spontanei, dalla fine di novembre 1975 ad oggi, abbiamo esaminato sierologicamente tutte le pazienti che hanno abortito nella Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Messina per poter evidenziare un eventuale legame con la infestazione toxoplasmica o l'infezione listeriosa. Per la ricerca del *Toxoplasma Gondii* abbiamo utilizzato la tecnica della immunofluorescenza indiretta; per la ricerca della *Listeria Monocytogenes*, il test di sieroagglutinazione per l'antigene somatico « O » e l'antigene flagellare « H ».

Come abbiamo esposto in una recente nota sull'argomento ⁽⁶⁾, su un totale di 230 donne esaminate, 62, pari al 26,96%, presentavano anticorpi antitoxoplasma (tab. 1).

Tali dati si avvicinano al 23,94% ottenuto da altri ⁽³⁾ in una ricerca fatta su pazienti con aborti ripetuti; concordano inoltre con altre statistiche ^(1, 17) in cui si evidenzia come la positività sierologica varierebbe dal 10% al 90% a seconda dei paesi considerati, mentre in Italia si avrebbe una media del 26% con punte minime in alcune zone (3,2% a Sassari) e massime in altre (77% a Milano).

Delle nostre pazienti, 54 (pari al 23,48 per cento) presentavano un titolo anticorpale inferiore ad 1:256 non significativo per una infezione in atto; nelle restanti 8 (pari al 3,48%) sono stati evidenziati anticorpi a titolo altamente significativo e cioè superiore ad 1:256 (tab. 2). È interessante notare che tutte le otto pazienti che presentavano un tasso anticorpale elevato per toxoplasmosi, avevano una storia ostetrica di aborti ripetuti e/o di morti perinatali.

A questo punto, per meglio comprendere il nostro atteggiamento di fronte al problema terapeutico della toxoplasmosi in gravidanza, bisogna ricordare che a tale riguardo esistono due diverse opinioni.

Secondo la tesi sostenuta da alcuni Autori ^(4, 14), la fase pericolosa della malattia è data dallo stadio acuto o fase parassitemica durante la quale il toxoplasma può invadere tutti gli organi compresa la placenta

Tab. 1. — *Toxoplasmosi ed aborto.*

Pazienti esaminate	Pazienti con anticorpi antitoxoplasma
230	62 (26,9%)

e passare al feto nel caso in cui la malattia è contratta durante la gestazione. Per tale motivo la toxoplasmosi congenita si manifesterebbe solamente in un figlio e non nelle successive gravidanze poiché gli anticorpi presenti nella madre proteggerebbero il prodotto del concepimento. Pertanto si dovrebbe considerare non « protetta » o esposta al contagio quella donna che all'inizio della gravidanza o meglio, in una visita pregravidica, non presenterà anticorpi antitoxoplasma o presenterà un titolo anticorpale iniziale al « dye test » o al test della immunofluorescenza inferiore ad 1:64. Sarà protetta, invece, una donna che presenterà un titolo anticorpale superiore ad 1:64. Nel primo caso, cioè quando la paziente non è protetta, sarà opportuno ripetere il titolo a distanza di 5-6 settimane ed osservare delle scrupolose norme di igiene. Nel caso in cui ci si trovi di fronte ad un tasso anticorpale elevato, superiore cioè ad 1:512, oppure si avrà una siero-conversione con passaggio del titolo da 1:64 a valori più alti, è fuori dubbio che bisognerà trattare la gravida.

Sarebbe opportuno, se è possibile, nel caso di una siero-conversione poter effettuare il test di Remington per poter differenziare le IgM dalle IgG. La presenza delle prime deporrà per una prima infezione, la presenza delle IgG e l'assenza delle IgM, deporranno per una reinfezione che non comporterebbe rischi per il nascituro.

In base a tali concetti la toxoplasmosi verrà trattata solo nella fase acuta considerando che l'infezione intrauterina avviene solo nella prima infezione e quindi si verifica solo una volta nella storia ostetrica della paziente.

Altri ^(7, 12, 15) sostengono la possibilità di una toxoplasmosi cronica o latente per la

presenza di pseudocisti nell'ambito della muscolatura uterina e dell'endometrio. La erosione di tali cisti ad opera del trofoblasto e la reviviscenza di tali focolai silenti ad opera dell'azione immunosoppressiva sostenuta dall'aumento degli steroidi in gravidanza, sarebbero causa di aborto abituale, di morte endouterina, di fetopatia.

In base a tali concetti il problema terapeutico può essere risolto in due maniere: 1) o trattare solo i casi con infezione in atto dimostrati sierologicamente; 2) o trattare tutte le gravide con storia ostetrica di morti perinatali, di aborti ripetuti od abituali che presentano sierologicamente dei titoli medio-alti (da 1:128 in poi) di anticorpi antitoxoplasma.

Ritornando alla nostra casistica, abbiamo dimesso con terapia sulfamidopirimetamina tutte quelle pazienti che presentavano un titolo anticorpale superiore a 1:128.

Allo stato attuale, tenuto conto anche del breve lasso di tempo, nessuna delle pazienti trattate con terapia antitoxoplasmica ha partorito; comunque, quattro donne sono, in questo momento, in stato di gravidanza tra il 4° e l'8° mese, in perfetta evoluzione. Hanno effettuato tutte terapia con spiramicina (Rovamicina) a pieno dosaggio (500 mg/10 kg di peso corporeo) già dall'inizio della gravidanza, a cicli di un mese, intervallati da 15 giorni (tab. 3). Il farmaco, è bene usarlo per tutta la gravidanza, e non esercita effetti tossici sul feto come è ormai stato già dimostrato dalla letteratura, ha un buon tropismo placentare, e passa nel circolo fetale esplicando un'azione terapeutica anche a tale livello. È necessario ovviamente controllare periodicamente i titoli delle reazioni immunologiche.

Tab. 2.

Pazienti con anticorpi antitoxoplasma a titolo non significativo (inferiore a 1:256)		Pazienti con anticorpi antitoxoplasma a titolo significativo (superiore a 1:256)	
N.	%	N.	%
54	23,48	8	3,48

Tab. 3. — *Terapia della toxoplasmosi in gravidanza.*

Spiramicina (Rovamicina):	
	15 giorni, per tutta la durata della gravidanza.
500 mg/10 kg	Cicli di un mese con intervallo di
Clindamicina (Dalacin):	
2 g al dì	3 cicli di un mese con intervallo di 10 giorni.

Recentemente viene adoperato nella terapia della toxoplasmosi in gravidanza la clindamicina (Dalacin-Upjohn) per via orale alla dose di 2-3 g al dì, per cicli di 4-6 settimane intervallati da 10 giorni di riposo. Non abbiamo esperienza al riguardo.

La nostra pratica, confortata dall'opinione di altri (^{2, 9, 13, 16}), ci porta a concludere che, se da un punto di vista dottrinale, la tesi sostenuta da Desmonts e Thalhammer è senza dubbio la più accettabile, i risultati pratici di una terapia « ex adjuvantibus », ci inducono invece, a trattare tutti quei casi in cui alti titoli di anticorpi antitoxoplasma sono evidenziati in pazienti con storia clinica di aborti ripetuti od abituali o di morti perinatali, quando tutti gli altri accertamenti diagnostici hanno dato risultati negativi per il chiarimento di tale patologia gravidica.

Il test che eseguiamo di routine dal novembre 1975 ad oggi, per la ricerca della *Listeria Monocytogenes* negli aborti, è la sieroagglutinazione che, se a volte, può dare delle reazioni crociate con altri germi Gram-positivi, può, comunque, essere considerata molto probante per una listeriosi soprattutto a titoli superiori ad 1:320.

Tab. 4. — *Listeriosi ed aborto.*

Pazienti esaminate	Pazienti con sierodiagnosi positiva per la listeria
230	57 (24,87%)

Nei casi in cui il tasso di agglutinazione si è dimostrato elevato abbiamo eseguito anche l'esame culturale della placenta o del materiale abortivo. Non abbiamo effettuato, invece, la ricerca sistematica della listeria nelle secrezioni vaginali come viene raccomandato da alcuni (^{10, 11}).

Su 230 pazienti abbiamo rilevato una positività sierologica per la listeria in 57 casi pari al 24,78% (tab. 4). Tale frequenza è poco inferiore a quella della toxoplasmosi osservata negli stessi casi; questo è un rilievo che si accorda con i dati statistici riportati da altri (⁵).

Di questi 57 casi, 36 (ossia il 15,65%) presentavano un titolo agglutinante inferiore ad 1:320; 18 (pari al 7,83%) un titolo superiore ad 1:320; e 3 (pari all'1,30%) un titolo superiore ad 1:640 (tab. 5). L'esame culturale del materiale abortivo eseguito sui casi maggiormente sospetti ha dato esito sempre negativo per la listeria.

A tutte le pazienti con titolo superiore ad 1:320 abbiamo consigliato, alla dimissione, terapia con ampicillina (3 g al dì per due cicli di 20 giorni intervallati da 15 giorni di riposo), controllo periodico della sierodiagnosi e ritorno in Clinica nell'eventualità di una nuova gravidanza.

Di queste pazienti soltanto tre hanno iniziato in seguito la gestazione: una ha già partorito, le altre due sono al 7° e 8° mese di gestazione. La prima (B. Giovanna di anni 30, di Milazzo) era già stata ricove-

Tab. 5. — *Listeriosi ed aborto.*

Pazienti con titolo agglutinante inferiore a 1:320		Pazienti con titolo agglutinante compreso tra 1:320 e 1:640		Pazienti con titolo agglutinante superiore a 1:640	
N.	%	N.	%	N.	%
36	15,65	18	7,83	3	1,30

rata in Clinica per parto prematuro al 7° mese nel 1975 e, successivamente, per aborto al 4° mese il 6 giugno 1976. Non aveva figli vivi. La ricerca per indagare le cause della infertilità aveva evidenziato solo una sieroaagglutinazione per listeria al titolo di 1:640. A domicilio aveva effettuato due cicli di terapia con ampicillina con negativizzazione quasi completa della reazione di sieroaagglutinazione per la listeria (1:40) all'inizio della sua terza gestazione. Ha praticato durante la gravidanza altri tre cicli con ampicillina (3 g al dì per 20 giorni), al 2°, 5° ed 8° mese (tab. 6). Il decorso della gestazione è stato del tutto regolare e la paziente ha partorito un feto a termine perfettamente sano.

Tab. 6. — *Terapia della listeriosi in gravidanza.*

Ampicillina:	
3 g al dì	Cicli di 20 giorni con intervallo di 10 giorni al 2°, 5° e 8° mese di gravidanza.

Le altre due pazienti (A. Rosalba di Ucria e V. Giovanna di Messina) sono rispettivamente, allo stato attuale, al 7° ed 8° mese di gestazione. La prima presenta una storia di due aborti al 5° mese, dopo una gestazione condotta a termine con un feto vivo. La sierodiagnosi per listeria era, dopo il secondo aborto, di 1:640 per l'antigene « H » e 1:320 per l'antigene « O ». Ha praticato terapia ampicillinica con le modalità suesposte, alla dimissione e durante la successiva gravidanza. Il decorso attuale di questa è perfettamente regolare. La seconda (V. Giovanna di Messina, di anni 30) presenta una storia di aborto ripetuto al 3° e 5° mese. La sierodiagnosi eseguita all'atto dell'ultimo aborto evidenziava una positività per listeria al titolo di 1:320 per l'antigene « H » e 1:320 per l'antigene « O ». Ha eseguito anche questa

lo schema terapeutico con ampicillina ed attualmente è all'8° mese di una gestazione apparentemente normale.

RIASSUNTO

L'Autore, dopo aver riferito sull'incidenza delle infezioni da toxoplasma e listeria nei casi di aborto spontaneo presentatesi all'osservazione presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Messina, passa in rassegna i possibili atteggiamenti terapeutici nei confronti di questo tipo di patologia e riporta i dati della propria esperienza clinica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Berengo A., Cavallini, Sampieri L.: *La toxoplasmosi. Aggiornamenti clinico-terapeutici. Minerva Medica*, vol. X, pag. 3, Torino, 1969.
- 2) Carollo F. e Coll.: *Acta Eur. Fertil.*, 3, 5, 1972.
- 3) Castro A., Guglielmino S., Tempera G., Garozzo G.: *Ann. Sclavo*, 1, 18, 1976.
- 4) Desmonts G., Couvreur J., Benrachid M.S.: *Arch. Franç. Pédiatr.*, 22, 10, 1183-1200, 1965.
- 5) Duval Cl.: *Recherche de la Listérose dans 1500 placentas*. 4° Journée Med. Perin., 454, 1975.
- 6) Granese D.: *Toxoplasma ed aborto. Indagine clinico-statistica*. (In corso di stampa).
- 7) Langer H.: *Intrauterine Toxoplasma infection*. Thieme, Stuttgart, 1963.
- 8) Langer H.: *Obst. Gyn.*, 21, 3, 318-329, 1963.
- 9) Lenzi E.: *Pat. Clin. Ost. Gin.*, 4, 95-98, 1976.
- 10) Rabinovitz M., Toaff R., Krochik N.: *Ha-refuah*, 57, 276, 1959.
- 11) Rappaport M., Toaff R., Krochik N.: *Lancet*, 1, 1273, 1960.
- 12) Remington J.S., Newell J.W., Cavanaugh E.: *Obst. Gyn.*, 24, 25-30, 1964.
- 13) Sharf M. e Coll.: *Obst. Gyn.*, 42-43, 349, 1973.
- 14) Thalhammer O.: *Prenatal infections*. Thieme, Stuttgart, 1971.
- 15) Werner H., Schmidtke L., Tomasscheck G.: *Toxoplasma infection und Schwangerschaft. Der histologische Nachweis des intrauterinen infektionsweges*.
- 16) Zanoio L., Del Giudice C.: *Attual. Ost. Gin.*, 22, 49, 1976.
- 17) Zardi G.: *Recenti Prog. Med.*, 24, 7, 1968.