

## Studio epidemiologico sulla toxoplasmosi in gravidanza: benefici dello screening

F. GENOVESE, E.V.I. RISOLETTI, C. RUBINO, A. CARBONARO, V. LEANZA, C. CIMINO\*, N. PROTO\*, G. ZARBO

**RIASSUNTO:** Studio epidemiologico sulla toxoplasmosi in gravidanza: benefici dello screening.

F. GENOVESE, E.V.I. RISOLETTI, C. RUBINO, A. CARBONARO, V. LEANZA, C. CIMINO, N. PROTO, G. ZARBO

La toxoplasmosi è una zoonosi causata dal parassita *Toxoplasma gondii*. L'infezione umana, dovuta all'ingestione delle oocisti del parassita, generalmente asintomatica o associata a sintomi non specifici (febbre, malessere, linfadenopatia), durante la gravidanza può causare gravi problemi alla salute del feto, quali ritardo mentale, epilessia, cecità e morte. La classica triade di segni clinici patognomonici di toxoplasmosi congenita è costituita da: corioretinite, idrocefalia e calcificazioni intracraniche. Negli ultimi anni si è discusso molto sull'utilità o meno dello screening anti-toxoplasma da effettuare su tutta la popolazione gravida, anche in considerazione del fatto che non tutti gli autori concordano sull'efficacia della terapia medica anti-toxoplasma in caso di trasmissione verticale dell'infezione dalla madre al feto.

Uno studio epidemiologico decennale (2000-2009) è stato, pertanto, condotto per valutare i benefici di tale screening in termini di riduzione della morbilità e mortalità perinatale da infezione toxoplasmica in gravidanza. Di 10.336 donne che si sono sottoposte a screening prenatale (eccetto 10 pazienti) e che hanno partorito durante la decade considerata presso lo stesso ospedale a Catania, 25 pazienti (2,42%) sono risultate affette da toxoplasmosi e sottoposte ad uno di due regimi terapeutici sulla base dell'epoca gestazionale al momento dell'insorgenza dell'infezione.

Soltanto 2 casi (di cui uno in donna non sottoposti a screening) di toxoplasmosi congenita, in forma subclinica, su 10.362 nati vivi (0,2%) sono stati rilevati sulla popolazione studiata. L'incidenza di toxoplasmosi materna e congenita evidenziata in questo studio è simile a quella riportata nelle maggior parte dei Paesi occidentali; tuttavia il tasso di infezione congenita è ai livelli più bassi, specialmente rispetto ai Paesi dove lo screening di massa non è raccomandato, suggerendo che molto probabilmente ciò è da attribuire alla pronta identificazione di tutte le sierconversioni materne ed al loro successivo trattamento. I risultati di questo studio sembrano, dunque, sostenere l'impiego, su larga scala, dello screening, il cui costo è stato quantificato come pari a circa 42 Euro per nato vivo, per contrastare la morbilità e mortalità perinatale da toxoplasmosi. Altri studi sono, comunque, necessari per confermare questa conclusione.

**SUMMARY:** Epidemiological study on toxoplasmosis in pregnancy: effectiveness of the screening.

F. GENOVESE, E.V.I. RISOLETTI, C. RUBINO, A. CARBONARO, V. LEANZA, C. CIMINO, N. PROTO, G. ZARBO

Toxoplasmosis is a zoonoses caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. Human infection, due to ingestion of the parasite oocysts, usually asymptomatic or associated with non specific symptoms (fever, malaise, lymphadenopathy), during pregnancy may cause serious health problems to the fetus, such as mental retardation, seizures, blindness, and death. The classic triad of signs suggestive of congenital toxoplasmosis includes chorioretinitis, hydrocephalus, and intracranial calcifications. In recent years it has been questioned if universal screening for and treatment of acute toxoplasmosis during pregnancy may have a role in reducing and/or preventing vertical transmission of the infection.

A ten-year (2000-2009) prospective epidemiological study was conducted to evaluate the benefits of such screening in terms of reduction of perinatal morbidity and mortality by toxoplasma infection. Of 10,336 women, who underwent prenatal screening (except 10 patients) and delivered during this decade at the same city hospital in Catania, 25 patients (2.42%) were found to be affected by toxoplasmosis and started one of two designated medical treatment, depending upon the gestational age at the time of supposed onset of the infection.

Only 2 case (one of them from a non-screened mother) of congenital toxoplasmosis, in a subclinical form, out of 10,362 live births (0,2%) were detected in the study population. The incidence of maternal and congenital toxoplasmosis found in this study is similar with that reported in most of the Western Countries. However, the rate of congenital infection is at the lowest level, especially if compared with that of Countries where the screening is not recommended, suggesting that this is related to the prompt identification of all maternal seroconversions and their subsequent treatment. The results of this study seem support the efficacy of the screening test, whose cost has been quantified is equal to about 42 Euro per live birth, in contrasting the perinatal morbidity by toxoplasma infection. Other studies are necessary to confirm this conclusion.

**KEY WORDS:** Toxoplasmosi materna - Toxoplasmosi congenita - Screening - Trattamento medico.  
Congenital toxoplasmosis - Maternal toxoplasmosis - Screening - Medical treatment.

Università degli Studi di Catania  
Dipartimento di Scienze Microbiologiche e Scienze Ginecologiche  
Sezione di Ginecologia  
\* Ospedale "S. Bambino", Catania  
Divisione Neonatologia con UTIN

## Introduzione

La toxoplasmosi è una delle malattie infettive compresa nell'acronimo T.O.R.C.H (*Toxoplasma*, *Others*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*) causata da un protozoo: il *Toxoplasma gondii*.

L'uomo può contrarre l'infezione sia dopo la nascita (toxoplasmosi acquisita), sia durante la vita intrauterina (toxoplasmosi congenita).

L'infezione in genere si contrae o per ingestione di carni crude o mal cotte, contenenti cisti tissutali, o per assunzione di alimenti (acqua non potabile, frutta e verdura) contaminati dalle oocisti del parassita eliminate dai felini con le feci. Non è stata documentata la trasmissione dell'infezione attraverso il latte materno in caso di madre affetta.

La prima infezione è nell'80% dei casi inapparente sul piano clinico e di solito si risolve spontaneamente senza lasciare reliquati.

L'infezione contratta durante la gravidanza non comporta necessariamente il rischio di infezione fetale; tanto più precoce è l'età gestazionale alla quale avviene la malattia in gravidanza, tanto meno frequente è la trasmissione verticale, ma tanto più gravi sono le conseguenze per il feto (Tab. 1).

L'infezione fetale può causare parto pretermine, difetto di crescita, idrocefalia o microcefalia, corioretinite (Fig. 1), sordità, calcificazioni intracraniche (Fig. 2).

In merito alla reinfezione materna, essa di solito non comporta rischi per il feto a meno che non si tratti di soggetti immunodepressi (donne HIV-positivo, in terapia corticosteroidica o immunosoppressiva). Queste donne, in seguito a riattivazione dell'infezione, possono trasmettere il parassita per via transplacentare.

Si stima che in Europa l'incidenza dell'infezione toxoplasmica in donne gravide sia di 1-6 casi per 1.000 gravidanze.

TABELLA 1 - ENTITÀ DEI DANNI FETALI IN RELAZIONE ALL'EPOCA GESTAZIONALE IN CUI VIENE CONTRATTA L'INFEZIONE.

Età gestazionale	% Trasmissione verticale	Entità danni fetali	% Rischio di infezione riscontrata nel neonato
I Trimestre	25	Grave	14
II Trimestre	50	Meno grave	30
III Trimestre	80	Subclinica	60

Negli USA, su 10.000 nati vivi, da 1 a 10 neonati sono affetti dall'infezione; di questi, l'1-2% morirà o avrà delle difficoltà cognitive, mentre nel 4-27% dei casi si avranno disturbi permanenti della vista per l'insorgenza di corioretinite.

In Italia i dati epidemiologici su scala nazionale sono scarsi. Pur trattandosi, infatti, di una parassitosi ampiamente diffusa e con la quale si suppone venga a contatto circa il 60-70% della popolazione italiana non vi sono dati concordi sulla prevalenza, né sulla incidenza annua (1).

Per quanto riguarda la prevenzione della toxoplasmosi congenita, nei Paesi europei non sono state adottate politiche comuni (2).

L'idea prevalente è che un programma di depistaggio sistematico delle gravide non sia utile e che sia più utile puntare sul miglioramento delle abitudini igienico-alimentari della popolazione (3).

I 5 Paesi, che raccomandano ufficialmente lo screening prenatale, sono Francia e Italia con test mensili e Austria, Lituania e Slovenia con test trimestrali nelle donne suscettibili di infezione (4).

In Italia il DM 10/9/1998 prevede l'esenzione dal ticket per la determinazione degli anticorpi anti-toxoplasma (IgG-IgM) in fase preconcezionale ed entro la 13<sup>a</sup> settimana di gravidanza; anche la ripetizione del



Fig. 1 - Corioretinite.

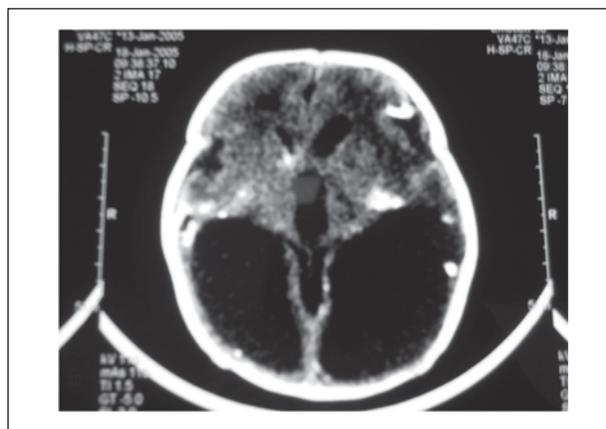


Fig. 2 - Calcificazioni cerebrali e dilatazione.

test ogni 30-40 giorni fino al parto è *ticket*-esente, se le IgG e le IgM anti-toxoplasma sono negative.

L'obiettivo del nostro studio, svolto in collaborazione col reparto di Neonatologia dell'Ospedale "S. Bambino", ha come oggetto la popolazione di donne gravide afferite per il parto presso la Clinica Ostetrica dell'Ospedale "Vittorio Emanuele" di Catania nel decennio 2000-2009 e mira a valutare i benefici ed i costi dello screening per la toxoplasmosi nel suddetto campione di pazienti.

## Pazienti e metodi

L'obbligo dello *screening* antitoxoplasma nel nostro Paese ci ha consentito di calcolare la percentuale di sieropositività, così come l'incidenza di toxoplasmosi materna e congenita su un totale di 10.336 gravide, che sono giunte per il parto presso la I Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Ospedale "Vittorio Emanuele" (oggi Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele") di Catania nel decennio 2000-2009. Durante tale periodo il numero complessivo dei nati vivi è stato pari a 10.362.

L'assetto sierologico di ogni paziente è stato determinato mediante il dosaggio degli anticorpi specifici IgG ed IgM antitoxoplasma (esame di primo livello) su prescrizione effettuata in genere alla prima visita prenatale. I soggetti sieronegativi sono stati sottoposti a *screening* mensile durante tutta la gravidanza.

Nei casi di sospetta infezione materna, formulata sulla base di una sieroconversione in corso di gravidanza e/o in presenza di una positività delle IgM alla prima determinazione, è stato eseguito il test di avidità (esame di secondo livello) e per valori di avidità  $\leq 25\%$  è stata posta diagnosi di toxoplasmosi materna.

Le donne, giudicate affette, sono state sottoposte ad uno dei protocolli terapeutici seguenti:

- 1) infezione contratta prima della 18<sup>a</sup> settimana di gravidanza: spiramicina 3 g/die per tutta la durata della gravidanza;
- 2) infezione contratta dopo la 18<sup>a</sup> settimana di gravidanza: pirimetamina 25-50 mg/die, sulfadiazina 3 g/die e acido folico 25-50 mg due volte alla settimana (5).

La diagnosi di toxoplasmosi congenita, in assenza di sintomi clinici e di dati obiettivi specifici, è stata posta attraverso il rilevamento di positività delle IgG  $\geq 250$  UI alla nascita.

Tutti i nati da madre con toxoplasmosi in gravidanza sono stati valutati con:

- controlli clinici al 1°, 2°, 3°, 6°, 12° e 24° mese di vita;
- dosaggio IgG ed IgM al 1°, 2°, 3°, 6° mese;
- ecografia cerebrale alla nascita e al 1°, 2°, 3° mese;
- controllo oculistico alla nascita e al 3°, 6°, 9°, 12°, 18°, 24° mese;
- controllo neurologico al 3°, 6°, 9°, 12°, 24° mese;
- controllo audiologico tra 4 e 7 mesi.

Infine, per quanto concerne l'onere finanziario dello *screening* sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), si è assunto che esso scaturisca prevalentemente dalla somma dei costi relativi a:

- dosaggio di IgG ed IgM in ciascuna delle pazienti screenate: costo di un singolo dosaggio pari ad Euro 17,12 (6);
- terapia medica in gravidanza: costo di un singolo ciclo di terapia pari a circa 300 Euro per paziente;
- test di avidità: costo pari a 40 Euro per paziente.

## Risultati

Nel periodo preso in considerazione, per quanto concerne la sieropositività nella nostra popolazione, abbiamo avuto un riscontro variabile negli anni -

TABELLA 2 - ANDAMENTO ANNUALE DELLA SIEROPOSITIVITÀ NELLA NOSTRA POPOLAZIONE (DECENNIO 2000-2009).

Anno	n° gravide sieropositive	%	n°gravide sieronegative	%	n°gravide non screenate
2000	581	44.9	593	45.8	2
2001	565	42.9	580	44	2
2002	562	43	515	39.4	1
2003	561	46.24	496	41.2	2
2004	550	52.5	491	45.2	-
2005	528	75	488	69.7	-
2006	501	67	480	64.2	1
2007	510	57.4	420	47.3	1
2008	505	56.2	430	47.9	1
2009	500	57.2	468	53.5	-
Totale	5.359 (51,9%)		4.961 (48%)		

42.9% nel 2001, 75% nel 2005 (Tab. 2) – in linea con i rilevamenti nazionali che oscillano tra il 40% ed il 70% (7).

I casi di sospetta toxoplasmosi insorta in gravidanza sono stati 56 (Tab. 3).

I casi confermati con il test di avidità, invece, sono stati 25 ed i nati con toxoplasmosi sono stati 2, di cui uno tra le 10 donne che non si erano sottoposte a *screening*.

Il maggior numero di casi di sospetta toxoplasmosi in gravidanza (17) è stato riscontrato nel 2000, con un *trend* tendente alla riduzione, fino allo 0 del 2009.

Abbiamo avuto 5 casi di infezione da toxoplasma insorta all'inizio del secondo trimestre di gravidanza; nel resto dei casi si è trattato di infezioni insorte nel terzo trimestre di gravidanza.

Pertanto, l'incidenza di toxoplasmosi materna è stata del 2,42‰, sovrapponibile alla media nazionale (1-6 casi su 1.000 gravidanze) (8).

Per quanto riguarda, invece, l'incidenza annuale di toxoplasmosi congenita, essa è risultata pari allo 0,2‰, avendo avuto soltanto 2 casi su 10.362 nati vivi, pertanto inferiore alla media nazionale pari a 0,5- 4 casi su mille nati vivi (9).

I due casi di nati affetti da toxoplasmosi si sono avuti uno nel 2001, per infezione materna insorta alla fine del secondo trimestre di gravidanza, e l'altro nel 2002; in quest'ultimo caso trattavasi di neonato da madre HBsAg- e HIV- positiva che non aveva eseguito lo *screening* in gravidanza. Alla nascita i due neonati non avevano alcun segno clinico; soltanto nel primo caso l'esame ecografico transfontanellare ha evi-

denziato la presenza di cisti del plesso corioideo sinistro regredita ai controlli successivi.

I restanti nati da pazienti con toxoplasmosi in gravidanza avevano livelli anticorpali al di sotto della soglia critica, ma sono stati seguiti ugualmente fino alla negativizzazione degli anticorpi.

La quantificazione dei costi sopportati dal SSN per il depistaggio antitoxoplasma sono stati:

1. Euro 176.781,12: 10.326 (n° gravide sottoposte al 1° *screening*) x Euro 17,12 (costo della determinazione);
2. Euro 254.796,96: 4.961 (sieronegative al 1° test) x 3 (ripetizione test in gravidanza) x Euro 17,12;
3. Euro 2.240: 56 (n° sospette) x Euro 40 (costo test di avidità);
4. Euro 7.500 per terapia medica: 25 (pazienti sottoposte a terapia) x 300 Euro per ciclo.

Pertanto il costo complessivo dello *screening*, in cui abbiamo incluso il costo esiguo della terapia, è stato di 441.318,08 Euro che, diviso per il numero dei nati vivi da madre screenata (10.352), dà un costo per nato vivo di Euro 42,63 e di Euro 17.652,72 per ogni caso di toxoplasmosi materna accertato.

## Discussione e conclusioni

La toxoplasmosi è l'infezione parassitaria più comune in Europa. Essa ha una sieroprevalenza diversa nelle diverse parti del mondo, che varia dal 12 al 90% e si correla con l'età, la densità della popolazione ed è

TABELLA 3 - TOXOPLASMOSI MATERNA E TOXOPLASMOSI CONGENITA: INCIDENZA NELLA NOSTRA POPOLAZIONE (DECENNIO 2000-2009).

Anno	n° gravide	n° nati	n° casi sospetta toxoplasmosi in gravidanza	n° casi accertati di malattia in gravidanza	Incidenza (‰) toxoplasmosi in gravidanza	Incidenza (‰) toxoplasmosi congenita
2000	1294	1297	17	3	1.3	0
2001	1318	1321	10	2	0.75	1
2002	1307	1310	6	5	0.45	1**
2003	1213	1215	9	3	0.74	0
2004	1097	1100	5	3	0.45	0
2005	700	703	1	1	0.14	0
2006	747	750	2	2	0.26	0
2007	888	890	3	3	0.34	0
2008	898	900	3	3	0.33	0
2009	874	876	0	0	0	0
Tot	10336*	10362	56	25		2

\* Include le 10 pazienti che non si sono sottoposte a *screening*

\*\* Nato da madre che non si era sottoposta a *screening*.

inversamente proporzionale all'educazione ed alle abitudini sanitarie (10).

I nostri dati evidenziano la diminuzione nel corso degli anni del numero di casi di sospetta toxoplasmosi materna: siamo passati, infatti, dai 17 casi dell'anno 2000 a nessun caso nell'ultimo anno di studio. L'incidenza, invece, dei casi di malattia accertata non ha subito significative variazioni, perché probabilmente non ci sono stati sostanziali cambiamenti nelle abitudini igienico-alimentari della nostra popolazione.

Un altro importante dato, che emerge da questo studio, è la larga diffusione dello *screening* nel nostro territorio. Infatti su 10.336 gravide, soltanto 10 non si sono sottoposte all'esame ed è proprio fra queste che si è verificato uno dei 2 casi di toxoplasmosi congenita descritti, anche se in forma subclinica.

La popolazione che afferiva alla Clinica Ostetrica e Ginecologica riguardava donne che per varie circostanze erano seguite quasi esclusivamente dal personale medico e paramedico della stessa unità operativa che, quindi, fin dall'inizio della gestazione utilizzava gli stessi protocolli sia in materia di norme igienico-alimentari da seguire in corso di gravidanza che di trattamento degli eventuali casi di toxoplasmosi insorta in gravidanza. Forse tale omogeneità di indirizzo è stata alla base dell'incidenza particolarmente bassa di toxoplasmosi congenita (0.2‰), inferiore a quella riportata a livello nazionale (0,5 - 4 casi su mille nati vivi) (10).

Per quanto riguarda il rapporto costo-beneficio dello *screening*, esso sembrerebbe vantaggioso nella nostra popolazione in quanto, se da un lato ogni caso di toxo-

plasmosi materna diagnosticato ha comportato una spesa di 17.652,72 Euro, dall'altro la possibilità di effettuare una terapia medica tempestiva ha probabilmente consentito di abbattere i potenziali casi di toxoplasmosi congenita da 25 (totale casi di infezione gravidica accertata) ad 1, in cui la malattia si è presentata per giunta in forma subclinica, regredendo poi senza apparenti reliquati. È proprio la netta discrepanza tra casi di malattia in gravidanza (2.42‰) e casi di malattia neonatale (0,1‰), rilevata nella nostra popolazione, ad avvalorare l'utilità del trattamento farmacologico anti-toxoplasma in gravidanza, la cui efficacia tuttavia non è stata ancora del tutto validata dalla comunità scientifica, probabilmente per mancanza di adeguati studi randomizzati (11).

Pertanto, si può ipotizzare che in assenza di *screening* la mancata diagnosi di toxoplasmosi materna avrebbe potuto comportare la nascita di un maggior numero di neonati affetti, con malattia in forma clinicamente più severa, per i quali i costi morali e materiali relativi all'iter diagnostico, terapeutico e riabilitativo sarebbero stati sicuramente maggiori rispetto a quelli del semplice *depistage*. Concludendo, in attesa di una completa eradicazione del parassita, attraverso il potenziamento della prevenzione primaria, che immaginiamo debba avvalersi di un'opera capillare di disinfezione e controllo delle carni associata ad una più diffusa educazione sanitaria, riteniamo che lo *screening* per la toxoplasmosi materna, grazie anche alla terapia medica, sia ancor oggi un importante ausilio per la salvaguardia della salute della donna e del suo bambino.

## 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. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Source of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. British Medical Journal 2000;321:142-7.
3. Koppe JE, Loewer Sieger DH de Roeber Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. Lancet 1986;i:254-6.
4. Gilbert RE, Peckham CS. "Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?". J Med Sreen 2002;9(3):135-41.
5. Buffolano W. Failure to implement a preventive strategy against congenital toxoplasmosis in Italy. Arch Pediatr 2003 Feb; 10 Suppl 1:21-2.
6. Tariffario Regionale Analisi Cliniche Codice n° 91094 Toxoplasma Anticorpi IgA, IgM, IgG (E.I.A) ciascuno E 8.56.
7. Thiebaugeorges O, Schweitzer M. Prevention of congenital toxoplasmosis official recommendations and management in France. Arch Pediatr 2003 Feb; 10 Suppl 1:20.
8. Remington JS et al. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. J Clin Microbiol 2004; 30: 1303- 1308.
9. Joynson DH. Congenital toxoplasma infection in the UK. Arch Pediatr 2003 Feb;10 Suppl 1:27-8
10. Gagne SS. Toxoplasmosis. Prim Care Update Ob Gyn 2001 May; 8(3):122-6.
11. Pinon JM. Multidisciplinary approach to congenital toxoplasmosis. Differences in European strategies. Arch Pediatr 2003 Feb; 10 Suppl 1:29.