

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Marzo 2007

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

Il trattamento prenatale della toxoplasmosi congenita

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

L'infezione da *Toxoplasma gondii* è una comune infezione da parassiti, acquisita in seguito all'ingestione di oocisti, escrete dai gatti e rimaste vive nella carne poco cotta di animali infetti.

La trasmissione del parassita dalla madre al bambino avviene soltanto quando l'infezione è acquisita per la prima volta durante la gravidanza. Il rischio di trasmissione aumenta di molte volte con l'aumentare dell'età gestazionale al momento dell'infezione della madre. Complessivamente circa un terzo delle madri infette mettono alla luce un neonato con toxoplasmosi. Fortunatamente la maggior parte dei lattanti con toxoplasmosi congenita si sviluppa normalmente, ma, secondo le vecchie ricerche, più del 4% muore o presenta i segni di un danno neurologico permanente o disturbi visivi bilaterali durante i primi anni di vita.

L'infezione da toxoplasma in gravidanza è usualmente asintomatica e può essere dimostrata soltanto dalle prove sierologiche. Nella maggior parte dei Paesi europei vengono eseguite routinariamente le prove prenatali per la toxoplasmosi congenita, in modo tale che le madri infette possano essere trattate con antibiotici per ridurre il rischio di trasmissione madre-prodotto del concepimento in caso si abbia l'infezione fetale, in modo tale da ridurre la sofferenza del bambino. Non esiste ancora alcun consenso su quale sia la strategia di screening più efficace, sia sul miglior tipo di trattamento. Esistono infatti incertezze sui benefici del trattamento prenatale e preoccupazioni sugli effetti collaterali del trattamento e sulle infrastrutture e i costi, necessari per implementare lo screening prenatale: per tali ragioni sono seguite, a seconda del Paese, diverse politiche assistenziali, che vanno da nessuno screening, a screening neonatale e a screening neonatale con schedule di re-testing mensile od ogni 3 mesi. Nei Paesi nei quali viene fatto lo screening neonatale, differiscono anche le raccomandazioni per il trattamento.

Nella maggior parte dei Centri, inclusi anche quelli Francesi, la spiramicina è prescritta immediatamente dopo che è stata posta la diagnosi di toxoplasmosi materna; questo trattamento viene cambiato con un altro, che si basa sull'impiego della combinazione pirimetamina-sulfonamide, se viene diagnosticata l'infezione fetale o se l'infezione è acquisita tardivamente durante la gravidanza. Al contrario in Austria le madri

sono già inizialmente trattate con pirimetamina-sulfonamide (dopo 15 settimane di gestazione) e si passa alla spiramicina se la diagnosi fetale è negativa.

Fino a oggi due riviste sistematiche hanno valutato l'effetto del trattamento prenatale sulla trasmissione madre-bambino. Non è stata eseguita nessuna prova randomizzata e gli AA non conoscono nessuna prova, eseguita successivamente. La meta-analisi sull'effetto del trattamento prenatale non è possibile con queste riviste, per le differenze dei metodi analitici nei diversi studi e per le modalità di aggregazione dei dati. D'altra parte sono stati pubblicati nuovi dati osservazionali, come tre analisi, basate su studi retrospettivi di coorte e sui risultati di un grande studio prospettico multicentrico di coorte: nessuno di questi studi riporta un significativo effetto del trattamento della trasmissione madre/figlio, ma nessun può escludere importanti effetti da un punto di vista clinico. I dati sugli effetti del trattamento prenatale sul rischio di manifestazioni di toxoplasmosi congenita (lesioni intracraniche e oculari) sono inconsistenti.

Per tutte queste ragioni il SYROCOT (Sisystematic Review on Congenital Toxoplasmosis), di cui fanno parte, per l'Italia, il gruppo dell'Università di Napoli (Wilma Buffolano e A. Romano) e il gruppo dell'Università di Milano (E. Semprini e V. Savasi), ha condotto una rivista sistematica di studi di coorte, basati sullo screening universale per la toxoplasmosi congenita (The SYRICOT. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007, 369:115-22), per stabilire l'effetto della temporalizzazione (timing) e del tipo del trattamento prenatale sulla trasmissione madre-figlio dell'infezione e sulle manifestazioni cliniche nel primo anno di vita.

In questa rivista sono state incluse 26 coorti: da questo esame sono state identificate con lo screening prenatale 1.438 madri; gli autori hanno riscontrato una debole conferma che il trattamento, iniziato entro 3 settimane dalla sieroconversione, riduca la trasmissione madre/figlio in confronto al trattamento iniziato dopo 8 settimane o più (odds ratio aggiustato 0,48, 95% intervallo di confidenza da 0,28 a 0,80; $p=0,05$). Nei 550 nati vivi, infettati, identificati con lo screening prenatale o neonatale, non sono state dimostrate prove che dimostrino che il trattamento prenatale riduca significativamente il rischio di manifestazioni cliniche (l'odds ratio fra i trattati e i non trattati è risultato di 1,11 (IC 95% da 0,61 a 2,02). L'aumento dell'età gestazionale al momento della sieroconversione è risultato strettamente associato con un aumentato rischio di trasmissione madre-figlio (odds ratio 1,15 con IC 95% da 1,12 a 1,17) (vedi figura 1) e un diminuito rischio di lesioni intracraniche (0,91; da 0,87 a 0,95), ma non di lesioni oculari (0,97; da 0,93 a 1,00) (vedi Figura 2).

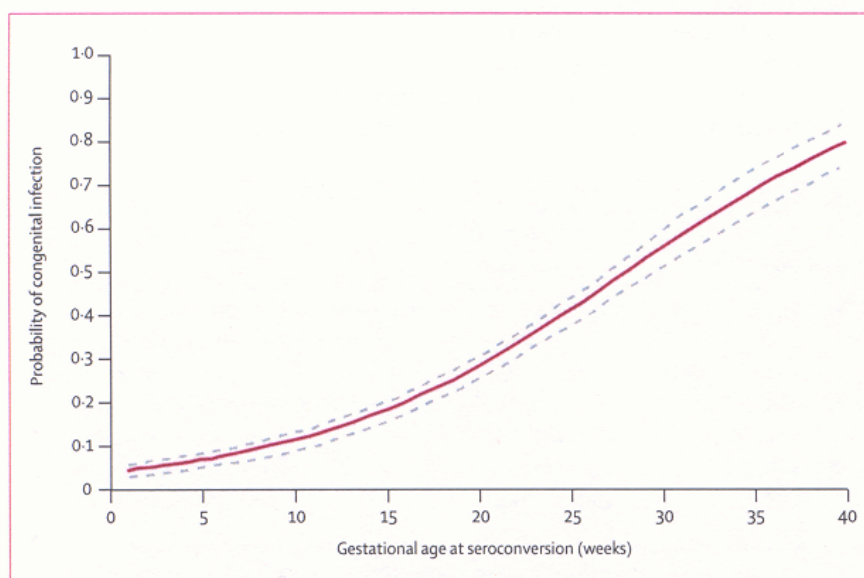


Figure 2: Risk of mother-to-child transmission of *T gondii* by gestational age at maternal seroconversion (n=1721)
Dotted lines are bounds of 95% CI.

Figura 1. Rischio di trasmissione del *Toxoplasma gondii* dalla madre al prodotto del concepimento a seconda dell'età gestazionale al momento della sieroconversione della madre (Syricot, 2007)

Gli autori concludono che vi sono deboli prove per un'associazione fra trattamento precoce e ridotto rischio di toxoplasmosi congenita.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Nella discussione, dopo aver commentato i risultati riscontrati durante lo studio, gli stessi autori, tutti europei, enumerano numerose fonti di errore, evidenziatesi durante l'elaborazione dei dati a disposizione. Sorprendentemente essi escludono dalla metanalisi uno studio di coorte dell'America (penso che

intendano degli Stati Uniti) e tre studi dell'America del Sud, per le differenze nel carico della malattia fra la popolazione, nei ceppi di parassiti, nel rischio di manifestazioni cliniche e nelle modalità con la quale vengono valutate le lesioni intracraniche (tomografia computerizzata negli USA contro ultrasuoni in Europa).

Essi auspicano ripetutamente l'esecuzione di una grande prova clinica randomizzata e controllata per fornire a clinici e a pazienti valide certezze dei benefici potenziali del trattamento prenatale, perchè ulteriori studi osservazionali è difficile che cambino questi risultati.

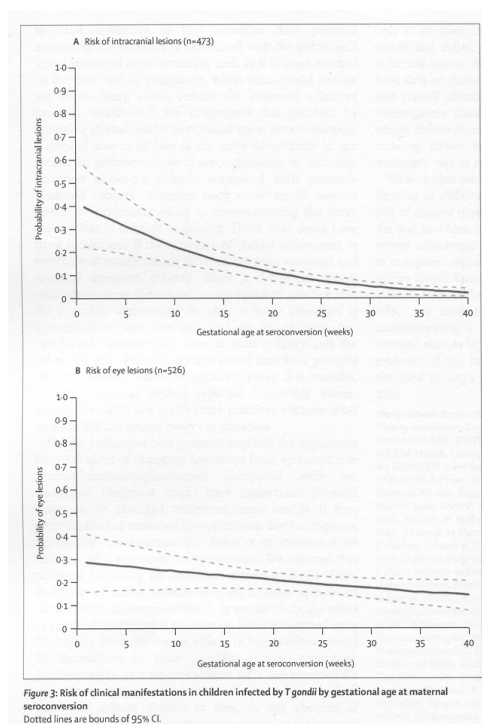


Figura 2. Rischio di manifestazioni cliniche in bambini lattanti infettati da *Toxoplasma gondii* secondo l'età della madre alla sieroconversione (Syricot, 2007)

A parte tutto questo, dalla lettura della pubblicazione si ricavano quattro dati epidemiologici di grande importanza clinica e prognostica:

- Il rischio di trasmissione del *Toxoplasma gondii* dalla madre al prodotto del concepimento è direttamente proporzionale all'età gestazionale al momento della sieroconversione della madre, cioè al momento nel quale la madre viene in contatto con il protozoo (vedi figura 1). Questo dato, già in precedenza conosciuto, viene sottolineato e reso percentualmente valutabile dalla prima settimana di gestazione alla quarantesima. Ma nel contempo
- Il rischio delle lesioni intracraniche si riduce notevolmente (di oltre 4 volte) con l'aumentare dell'età gestazionale al momento della sieroconversione (vedi figura 2); in questo l'infezione congenita da *Toxoplasma gondii* si differenzia in modo netto dalla rosolia congenita, nella quale le conseguenze dell'infezione per l'embrione/feto sono tanto maggiori quanto più precoce è l'infezione;
- Parallelamente alla notevole riduzione del rischio di lesioni intracraniche, la riduzione del rischio di lesioni oculari è piuttosto scarsa (si riduce solo di circa un terzo) (vedi figura 2);
- Il rischio di morte fetale, per infezione da *Toxoplasma gondii* su 1.745 madri infette è stato molto basso, con 35 morti, pari al 2%, inferiore a quello che si riscontra correntemente in letteratura e che gli stessi autori riportano all'inizio della pubblicazione e riferentesi a studi nord-americani ed europei.