

Toxoplasmosi congenita e danni uditivi.

Nostra esperienza

ROSARIA TURCHETTA, MARIA PATRIZIA ORLANDO, GIANCARLO ALTISSIMI, GIANFRANCO TETI
NATALIA CATANIA*, FILIPPO MAZZEI

Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria "G. Ferreri", Servizio Speciale di Audiologia
Università "La Sapienza", Roma

* Istituto di Malattie Infettive, Policlinico "Umberto I", Roma

Congenital toxoplasmosis and auditory damages: Personal experience.

Aim of the study: *Toxoplasmosis is a parasitic disease that is transmitted to men by Toxoplasma Gondii, a micro-organism whose definitive host is the cat, and whose cysts are excreted in the feces. Infection is transmitted with the ingestion of raw meat containing the cysts. Acquired Toxoplasmosis is usually asymptomatic, but the congenital form is highly dangerous for the newborn. Infection risk of mother-child transmission of Toxoplasmosis is proportional to the gestational age, while the severity of infection is inversely proportional to the gestational age.*

Aim of the study is the clinical, infective and audiological evaluation of children whose mothers acquired the disease, with particular regards to auditory damages.

Material and Methods: *Starting from December 2000, 26 children, age between 1 month to 5 years, and whose mothers had a certain or supposed Toxoplasmosis, have been evaluated. Six children have been excluded from the study, 3 of them because of a quick infection disappearance, and 3 others because they failed to come to follow-ups. Mothers have undergone follow-ups with serological tests, amniocentesis, and ultrasound scans. Children have been evaluated with routine blood tests, specific IgM and IgG ELISA dosage, cerebral and abdomen ultrasound scans, Oculistic, Neurological and ENT examinations. For an Audiological evaluation, the behavioral audiometry, immittance test, Auditory Brainstem Response (ABR) test, and Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) were performed.*

Results: *The evidence we obtained lead us to believe that a prenatal counseling is very important, but also important is to begin an antibiotic therapy with Spiramycin as soon as the infection, during pregnancy, is sure. It is also recommended to follow-up the patient at least up to school age, to prevent late onset of organ damage.*

Key words: Congenital infections, Hearing loss, Toxoplasmosis.

INTRODUZIONE

La toxoplasmosi è una zoonosi causata da un protozoo intracellulare, il *Toxoplasma gondii*. Esso è un organismo ubiquitario che esiste in tre forme: la prima forma è rappresentata dall'occi-

ta, che viene escreto da gatti infetti tramite le feci; poi esistono la forma proliferativa (trofozoita o tachizoita) e la forma cistica (cistozoite) che si trovano nei tessuti degli animali infetti.

Il gatto è l'ospite definitivo e può essere infettato dopo aver ingerito carne infetta oppure occi-

ti eliminate da altri gatti. Le oocisti escrete tramite feci sono infettive e possono essere isolate dal terreno frequentato dai gatti.

Questo organismo può trovarsi in natura in ospiti accidentali come animali carnivori, onnivori ed erbivori. L'infezione viene trasmessa per via orale attraverso cibi poco cotti o carni crude che contengono le suddette cisti. La trasmissione dell'infezione dalla madre al feto avviene durante la fase acuta della malattia. Il congelamento a -20°C o la cottura a 66°C della carne fa sì che le cisti non siano infettive. La frequenza media di trasmissione al feto del *Toxoplasma Gondii* nel periodo della gestazione è di circa il 15% nel primo trimestre, del 30% nel secondo e del 60% nel terzo fino ad arrivare ad oltre il 90% in prossimità del parto. Quindi la trasmissione della malattia al feto è più facile a gravidanza avanzata, ma se il passaggio del parassita attraverso la placenta è precoce, il quadro clinico sarà grave. Se infatti il contagio si verifica nel primo trimestre di gestazione, ciò può determinare l'aborto, la morte in epoca neonatale o causare gravi manifestazioni neurologiche alla nascita (convulsioni, calcificazioni intracraniche), lesioni oculari (corioretinite, cataratta, atrofia del nervo ottico ecc.), epatomegalia e splenomegalia, manifestazioni cutanee, piastrinopenia, anemia, lesioni uditive (ipoacusie neurosensoriali monolaterali e bilaterali di varia gravità)¹⁴. In particolare al Muhaimeed ha potuto evidenziare ipoacusie neurosensoriali, di grado tra profondo e moderato, nel 70% dei soggetti a rischio da lui esaminati.

Generalmente, se l'infezione fetale si verifica nei periodi successivi della gravidanza, il neonato presenta alla nascita una forma modesta o subclinica. Tuttavia in questo caso le conseguenze dell'infezione possono manifestarsi dopo diversi anni dalla nascita con ritardo mentale, difficoltà di apprendimento, disturbi visivi e uditivi⁵. Nella maggior parte dei casi la toxoplasmosi acquisita è asintomatica. I sintomi sono aspecifici e comprendono malessere generale, febbre, miartralgie, manifestazioni cutanee, epatomegalia e splenomegalia, linfomegalia, soprattutto della regione cervicale. Il decorso clinico è comunque quasi sempre benigno e la malattia evolve spontaneamente verso la guarigione.

Lo scopo di questo studio è la valutazione, dal punto di vista clinico, infettivologico ed audiologico, di bambini giunti all'osservazione del Servizio Speciale di Audiologia, avendo le madri contratto l'infezione da toxoplasma durante la gravidanza, in modo da poter avere un quadro

clinico delle alterazioni nel distretto ORL ed un quadro statistico di rischio dovuto a questa eventualità.

MATERIALI E METODI

Dal Dicembre 2000 il Servizio di Audiologia Infantile del Dipartimento "G. Ferreri" di Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria dell'Università "La Sapienza" di Roma, in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive del Policlinico "Umberto I", ha esaminato 26 bambini a rischio, con un'età compresa tra 1 mese e 5 anni, le cui madri avevano diagnosi certa o presunta di toxoplasmosi. Dal campione esaminato abbiamo dovuto escludere 6 bambini: il primo perché si è subito negativizzato in quanto la madre aveva contratto l'infezione prima della gravidanza; il secondo perché il test anticorpale era negativo dopo la nascita; il terzo, negativo, monitorato a scopo precauzionale avendo la madre contratto l'infezione durante una precedente gravidanza; per gli ultimi tre, infine, non è stato possibile effettuare un follow-up, in quanto, risultati dubbi al primo controllo, non si sono più presentati ai successivi. Nel Reparto di Malattie infettive le madri sono state monitorate nel periodo di gestazione tramite tests sierologici, amniocentesi (preferita alla cordocentesi in quanto i risultati sono sovrapponibili, ma la tecnica è meno pericolosa per il feto) ed ecografie di controllo; i bambini sono stati esaminati dalla nascita in poi con esami ematochimici di routine, dosaggio delle IgM e IgG con test ELISA, ecografia cerebrale e dell'addome, visita specialistica oculistica, otorinolaringoiatrica e neurologica. Per quanto riguarda l'indagine ORL e audiologica, oltre alla visita specialistica abbiamo utilizzato l'audiometria comportamentale, l'impedenzometria, le emissioni otoacustiche (OAEs), ed in particolare i prodotti di distorsione otoacustici (DPOAEs) e l'ABR. L'audiometria comportamentale è stata effettuata con Audiometro Amplaid 300 correlato da trainshow e peep show, l'impedenzometria con Impedenzometro Amplaid 720, lo studio dei prodotti di distorsione con ILO 92 Otodynamics e l'esame ABR con Amplaid LMK 22. Questi ultimi due esami sono stati eseguiti con il bambino in stato di quiete o sonno spontaneo. Tutti gli accertamenti audiologici sono stati effettuati in cabina silente. Per la classificazione del grado di ipoacusia ci siamo attenuti alla classificazione BIAP del 1997⁶. I parametri utilizzati nel-

l'esecuzione delle DPOAEs (2f1-f2) sono stati i seguenti:

- intensità dei toni primari elicitori f1 ed f2 di 70 dB SPL, equilivello (L1=L2), rapporto f2/f1 di 1,2;
- intervalli di 1/3 di ottava;
- configurazione: DP-gram (ampiezza della risposta in funzione della frequenza f2).

Per quanto riguarda l'esecuzione dell'ABR, è stato eseguito un test con ricerca di soglia a partenza da 120 dB SPL, fino alla scomparsa della V onda; rate di 21 s/s con click a polarità alternata; filtri da 100 Hz a 2500 Hz.

L'importanza dell'esecuzione di entrambi questi due esami risiede, oltre che nella ricerca obiettiva della soglia, anche nel fornire elementi topodiagnostici costituiti dalle DPOAEs, espressione specifica dell'attività cocleare, e le risposte ABR, espressione articolata e complessa dell'attività delle vie uditive.

Inoltre lo screening uditivo neonatale con Emissioni Otoacustiche Transienti, implementato nel gennaio 2003 presso il Policlinico "Umberto I", permette di evidenziare i neonati a rischio per deficit uditivi⁷.

RISULTATI

I 20 casi sono stati divisi in tre gruppi sulla base del trimestre di gravidanza in cui era stata fatta diagnosi di toxoplasmosi. Bisogna comunque considerare che in alcuni casi la datazione dell'insorgenza della malattia è quanto meno dubbia, visto che alcune madri hanno effettuato tardivamente il primo controllo. Il campione era composto da 14 maschi e 6 femmine. L'età media in cui è stata fatta la prima visita è di 9 mesi.

12 bambini (60%) appartenevano al primo gruppo, 6 (30%) al secondo e 2 (10%) al terzo (vedi Tabella I).

- Nel primo gruppo un caso è risultato affetto da ipoacusia tra grave e profonda tale da richiedere successivamente una adeguata protezione. I restanti 11 bambini sono risultati

normoacusici. Non si sono inoltre evidenziate manifestazioni cliniche degne di nota, a parte un solo caso che ha presentato una modica ipotonia, successivamente risoltasi.

- Dei 6 bambini appartenenti al secondo gruppo, uno ha presentato ipoacusia grave da un lato e media dall'altro e un altro ipoacusia monolaterale grave; tutti gli altri sono risultati normoacusici. Dal punto di vista clinico generale va evidenziato che un bambino ha presentato convulsioni e un altro un quadro di autismo.
- I due bambini appartenenti al terzo gruppo sono risultati nella norma sia dal punto di vista generale che audiologico.

I follow-up successivi (che vengono eseguiti ogni 3 mesi fino alla negativizzazione del bambino, poi ogni 6 mesi fino ai 12 anni di età) per ora hanno confermato questi risultati.

DISCUSSIONE

Due sono i fattori principali che possono determinare la trasmissione dell'infezione materno-fetale: l'epoca gestazionale al momento della siero-conversione materna e l'eventuale somministrazione di una terapia antibiotica specifica a base di spiramicina⁸.

Il rischio di infezione fetale è direttamente proporzionale all'epoca gestazionale; al contrario, la gravità dell'infezione fetale è maggiore in caso di infezione materna precoce (I trimestre ed inizio del II, vedi Tabella II). In caso di infezioni tardive si hanno spesso forme neonatali subcliniche⁹.

In caso di infezione materna, il farmaco d'elezione è la spiramicina, un macrolide con azione batteriostatica, che non supera la barriera placentare. Esso è presente in commercio in compresse da 3000000 U.I. e la posologia è di 1 cp per 3 volte al dì, alternata a periodi di sospensione di circa una settimana, fino al termine della gravidanza. Se invece è stata accertata l'infezione fetale, si deve procedere a un trattamento polichemioterapico, con spiramicina associata a farmaci che passano la barriera placentare, quali la pirimetamina, la sulfadiazina e l'acido folinico; questa terapia deve proseguire fino a quando il bambino non si negativizza. Questa terapia, come dimostrato in letteratura, è in grado di abbassare nettamente il titolo anticorpale, ma non di provocare modificazioni sul grado di ipoacusia¹⁰. L'antibioticoterapia materna instaurata al momento dell'infezione riduce drasticamente

TABELLA I. - Bambini esaminati in relazione al trimestre di gravidanza in cui è insorta la toxoplasmosi.

Gruppi	Bambini
I gruppo (I trimestre)	12
II gruppo (II trimestre)	6
III gruppo (III trimestre)	2

TABELLA II. - *Trasmissione materno-fetale con terapia antibiotica (Paladini et al. 1998).*

Periodo di infezione materna	Percentuale di trasmissione al feto
Peri-concezionale	1-2%
Settimane 6-16	4-5%
Settimane 17-20	17-19%
Settimane successive	28-30%

TABELLA III. - *Trasmissione materno-fetale senza terapia antibiotica (Paladini et al. 1998).*

Periodo di infezione materna	Percentuale di trasmissione al feto
I trimestre	20%
II trimestre	30%
III trimestre	67%

l'incidenza di sequele gravi alla nascita, come si evince dalla percentuale di bambini nati sani da madri che avevano contratto l'infezione anche nel primo trimestre (Tabella III). Nel management clinico, quindi, il primo passo da effettuare è quello di datare l'infezione materna e scongiurare il rischio di trasmissione verticale.

I nostri risultati sembrano ricollegarsi bene a quelli riportati in letteratura (Paladini et al. 1998)⁹, anche se le piccole discrepanze evidenziate tra I e II trimestre andrebbero interpretate sulla base del ridotto campione esaminato e sulla difficoltà di datare talvolta con precisione il momento esatto dell'infezione materna.

A questo punto lo screening uditivo precoce e la monitorizzazione del paziente fino all'età scolare diventano basilari ai fini di una corretta diagnosi ed adeguato trattamento terapeutico¹¹.

CONCLUSIONI

Dai dati in nostro possesso si evidenzia l'importanza della diagnosi precoce dell'infezione materna per instaurare un'adeguata terapia volta a scongiurare il rischio di danni generali e d'organo del feto. Altresì importante è il follow-up polispecialistico, e, nell'ambito di esso, quello oculistico, neurologico, ed audiologico, quest'ultimo testimoniato dall'alta incidenza di deficit uditivi da noi riscontrata (in particolare in questa indagine sono stati evidenziati 3 casi, su 20 studiati, pari al 15%, di ipoacusia sia bilaterale che monolaterale, di grave entità), in accordo

con i dati della letteratura: questo follow-up, protratto almeno fino all'età scolare, ha come scopo quello di monitorare il bambino a rischio per valutare eventuali danni tardivi non appena essi si presentino e, di conseguenza, attuare i provvedimenti più appropriati.

L'inquadramento dello stato immunologico delle madri in epoca pre-concezionale e gestazionale è importante per avere un'osservazione di parametri confrontabili tra loro. Di conseguenza lo screening sulle donne in età fertile rappresenta una tappa utile ai fini di un'adeguata profilassi. Pertanto in Italia si consiglia sempre di eseguire gli esami del gruppo TORCH, anche per evitare contenziosi medico-legali, a differenza di altri paesi dove lo screening della toxoplasmosi non viene ritenuto utile in base al rapporto costo-beneficio. In caso di infezione certa o presunta è necessario quindi inviare la paziente presso un centro specializzato, per un adeguato management clinico materno-fetale e di conseguenza per una valida gestione del problema.

Fondamentale diventa la diagnosi prenatale al fine di operare successivamente il trattamento terapeutico più adeguato. Altro momento determinante è un adeguato counseling prenatale, volto a focalizzare il problema "toxoplasmosi" alla luce delle attuali conoscenze.

RIASSUNTO

TURCHETTA R., ORLANDO M.P., ALTISSIMI G., TOTI G., CATANIA N., MAZZEI F.: *Toxoplasmosi congenita e danni uditivi. Esperienza personale.*

Obiettivi: La toxoplasmosi è una parassitosi trasmessa all'uomo dal *Toxoplasma Gondii*, un microrganismo il cui ospite definitivo è il gatto e le cui cisti vengono escrete tramite le feci. L'infezione viene trasmessa per via orale attraverso cibi poco cotti o carni crude che contengono le suddette cisti.

La toxoplasmosi acquisita è generalmente asintomatica, mentre quella congenita presenta notevoli rischi per il nascituro. Infatti, per quanto riguarda la trasmissione materno-fetale, il rischio di infezione è direttamente proporzionale all'epoca gestazionale; invece la gravità di infezione è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale.

Lo scopo del nostro studio è la valutazione clinica, infettivologica ed audiologica di bambini le cui madri hanno contratto la malattia, in relazione ad eventuali danni uditivi.

Metodo: Dal Dicembre 2000 sono stati esaminati 26 bambini, con un'età compresa tra 1 mese e 5 anni, le cui madri avevano diagnosi certa o presunta di toxoplasmosi. Di questo campione sono stati esclusi 6

bambini, in quanto 3 si sono subito negativizzati, mentre altri 3 non si sono presentati ai controlli successivi. Le madri sono state monitorate con tests sierologici, amniocentesi ed ecografie di controllo. I bambini sono stati valutati in base ad esami ematochimici di routine, dosaggio di IgM e IgG specifiche con test ELISA, ecografia cerebrale e dell'addome, controlli specialistici oculistici, ORL e neurologici. Per quanto concerne la valutazione audiologica, gli accertamenti eseguiti sono stati l'audiometria comportamentale, l'impedenzometria, ABR e DPOAEs.

Risultati: Dai risultati in nostro possesso si evince che è importante un adeguato counselling neonatale, ma è altresì fondamentale instaurare una pronta terapia antibiotica a base di spiramicina una volta accertata l'infezione in gravidanza. Inoltre è opportuno proseguire il follow-up del paziente almeno fino all'età scolare, onde evitare l'insorgenza tardiva di danni d'organo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bale JF Jr.: *Congenital infections*. *Neurol Clin* 2002; 20 (4): 1039-60.
2. Lipka B, et al.: *Visual and auditory impairment in children with congenital cytomegalovirus and toxoplasma gondii infection*. *Przegl Lek* 2002; 59 (Suppl 1): 70-72.
3. Grimmer I, et al.: *Hearing in newborn infants of opiate-addicted mothers*. *Eur Pediatr* 1999; 158 (8): 653-57.
4. al Muhaimmed H: *Prevalence of sensorineural hearing loss due to toxoplasmosis in Saudi children: a hospital based study*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 34 (1-2): 1-8.
5. Wilson CB, et al.: *Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection*. *Pediatrics* 1980; 66 (5): 767-74.
6. Bureau International d'Audiophonologie: *Classification audiometrique des deficiences auditives*. *Bulletin* 1997; n. 1.
7. Ratynska J, et al.: *Correlations between risk factors for hearing impairment and TEOAE screening test outcome in neonates at risk for hearing loss*. *Scand Audiol Suppl* 2001; (52): 15-17.
8. Rosch D, et al.: *Acquired toxoplasmosis with cerebral involvement and subsequent hearing loss*. *Klin Pediatr* 1998; 210 (3): 125-27.
9. Paladini D, et al.: *Infezioni a rischio malformativo fetale: rosolia, citomegalovirus e toxoplasmosi*. *Prenatale* 1998; 2 (3).
10. Schlottmann A, et al.: *Sudden deafness and increased toxoplasmosis IgM titer*. *Laryngorhinootologie* 1996; 75 (11): 687-90.
11. Gross M, et al.: *Congenital hearing disorders in children*. *HNO* 2000; 48 (12): 879-86.