

Managementul infecției acute cu *Toxoplasma gondii* în sarcină – review de literatură

Mihai Mitran^{1,2},
Octavia Velicu¹,
Roberta Ciobanu¹,
Diana Comandașu^{1,2},
Elvira Brătilă^{1,2}

1. Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu” București

2. UMF „Carol Davila” București

Autor de corespondență:
Dr. Octavia Velicu
E-mail: octavia_ox@yahoo.com

Abstract

Toxoplasmosis is a parasitic infection caused by Toxoplasma gondii. When primary acute infection is acquired during pregnancy, the mother can be asymptomatic but the fetus may be congenitally infected, the results being severe neurological and ocular sequelae. The prevalence of congenital toxoplasmosis is 1-2 cases in 10.000 newborns. The present paper aims at presenting a complete diagnosis and treatment protocol of acute toxoplasmosis infection during pregnancy. International scientific papers and protocols of recent date have been reviewed. The main conclusion is that screening should be offered in every pregnancy, and primary diagnosis should comprise a serologic profile (IgG, IgM, IgA, IgE). In case of a positive serological screening, the testing must be repeated, and treatment (spiramycin) is begun until the second results. In pregnancies over 18 weeks an amniocentesis is indicated to confirm fetal congenital infection. The treatment for acute fetal infection is a combination of pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid. Studies conducted on fetal sequelae in case of acute toxoplasmosis infection in first trimester pregnancies concluded that therapeutic abortion is not indicated.

Keywords: toxoplasmosis, pregnancy, infection, management, TORCH, *Toxoplasma gondii*

Rezumat

Toxoplasmoza este o infecție parazită cauzată de Toxoplasma gondii. Atunci când infecția primară acută are loc în timpul sarcinii, aceasta poate să fie asimptomatică pentru mamă, dar poate să producă o infecție congenitală severă, cu sechele neurologice și oculare fetale. Prevalența infecției toxoplasmice congenitale este de 1-2 cazuri la 10.000 de nou-născuți. Lucrarea de față are ca scop să prezinte un protocol complet de diagnostic și tratament al infecției acute cu Toxoplasma gondii în sarcină. Pentru atingerea scopului s-au revizuit articole și ghiduri din literatura internațională de specialitate de dată recentă. Principalele concluzii atestă ca prim pas în diagnosticarea infecției realizarea unui profil serologic cuprinzând IgG, IgM, IgA și IgE. În cazul suspectării unei infecții acute, testarea trebuie repetată, până la sosirea rezultatelor instituindu-se un tratament medicamentos cu spiramicină. La sarcinile de peste 18 săptămâni se va indica efectuarea unei amniocenteze pentru confirmarea transmiterii fetale. Tratamentul infecției fetale constă în administrarea unei combinații de pirimetamină, sulfadiazină și acid folinic. Principalele studii despre afectarea fetală în cazul infecției acute în primul trimestru de sarcină au concluzionat că avortul terapeutic nu este indicat.

Cuvinte-cheie: toxoplasmoză, sarcină, infecție, management, TORCH, *Toxoplasma gondii*

Submission date:
15.01.2018
Acceptance date:
4.02.2018

The management of acute *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy – literature review

Suggested citation for this article: Mitran M, Velicu O, Ciobanu R, Comandașu D, Brătilă E.

The management of acute *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy – literature review. *Ginecologia.ro*. 2018;19(1):16-20.

Introducere

Toxoplasmoza este o infecție parazită cauzată de *Toxoplasma gondii*. Când infecția are loc în timpul sarcinii, deși asimptomatică pentru mamă, aceasta poate genera o infecție congenitală severă, cu afectarea neurologică și oculară a fătului. Doar 38% din femeile din SUA prezintă anticorpi împotriva toxoplasmei de la o infecție anterioară, 62% aflându-se la risc de a contracta infecția în timpul sarcinii⁽¹⁾. Odată cu introducerea metodelor de prevenție a toxoplasmozei, rata infecției primare a scăzut considerabil. În prezent, rata infecției neonatale este de 1-2 cazuri la 10.000 de nou-născuți⁽²⁾.

Infecția cu *Toxoplasma gondii* în timpul sarcinii, precum și transmiterea acesteia la nou-născut continuă

să fie cauza unei afecțiuni grave, dar care poate fi prevenită. S-a estimat că între 500 și 5.000 de copii se nasc anual infectați în SUA. Deși aparent sănătoși la naștere, sechelele semnificative pe termen lung devin evidente abia la luni sau ani distanță.

Transmitere

Mai multe studii au dezvăluit principalele căi de transmitere a infecției cu *Toxoplasma gondii*, acestea fiind ingestia de chisturi tisulare din carne incomplet preparată sau din oochisturi din sol, alimente ori apă contaminate cu fecale de pisică^(3,4). Studiile recente au demonstrat că, totuși, contactul direct cu pisicile nu reprezintă un factor de risc semnificativ pentru contractarea infecției în timpul sarcinii⁽⁵⁾.

Infecția congenitală fetală poate avea loc numai în timpul fazei acute a infecției, când toxoplasma aflată în sângele matern este transportată către placenta și făt. Formarea de anticorpi ca răspuns la prezența infecției transformă parazitul din stadiul de trofozoid la forma de chist tisular și astfel acesta nu mai poate circula prin sângele matern și nici nu mai poate provoca infecția congenitală. De aceea, infecția fătului cu toxoplasma nu a fost raportată la femeile cu toxoplasmoză cronică, dobândită anterior sarcinii. Forma chistică persistă în țesuturile gazdei (creier, mușchi), generând o infecție cronică^(6,7).

Screening

Nu există un consens internațional referitor la metoda de screening împotriva toxoplasmozei. Astfel, protocoalele societăților de specialitate din SUA, Canada și Anglia nu recomandă screeningul universal de rutină, pe când anumite societăți din Europa susțin testarea universală (lunară/bilunară/trimestrială)^(8,9,10,11,22).

Recomandarea împotriva screeningului universal în America de Nord și Anglia se bazează pe prevalența scăzută a bolii, existența a foarte puține laboratoare capabile de a efectua testări serologice standardizate, lipsa unui tratament înalt eficient și costurile crescute ale screeningului. Pentru ca screeningul să fie eficient, acesta trebuie repetat la maximum o lună, oferind astfel posibilitatea inițierii tratamentului precoce. Totuși, testările repetate duc la o creștere a costurilor și tratamentelor necesare la paciente cu rezultate

fals pozitive. Aceste limitări trebuie puse în balanță cu eficiența aparentă a tratamentului infecției acute cu privire la reducerea deceselor și a sechelelor grave⁽¹²⁾.

Conform protocoalelor internaționale, screeningul de rutină este recomandat pacientelor cu risc înalt (imunodeprimate, HIV-pozitive) sau la cele la care există suspiciunea de infecție în urma unor descoperiri ecografice (hidrocefalie, calcificări intracraniene, microcefalie, RCIU, ascită sau hepatosplenomegalie)⁽¹³⁾. O posibilitate de screening, adoptată actualmente în Danemarca și unele state americane, este aceea de testare neonatală, metodă ce permite diagnosticul inclusiv al cazurilor subclinice (nu există însă certitudinea reducerii gravității sechelelor pe termen lung).

Interpretarea rezultatelor screeningului

Screeningul pentru detectarea anticorpilor specifici IgG sau IgM este esențial în diagnosticarea infecției acute cu *Toxoplasma gondii* în sarcină.

Testul Sabin-Feldman, ce măsoară titrul anticorpilor IgG, este standardul de aur. Titrurile de anticorpi sunt adesea nedetectabile până la 1-2 săptămâni după infectarea parazitara și pot persista la valori scăzute toată viața. Titruri crescute ale anticorpilor specifici trebuie să fie documentate în vederea diagnosticării corecte a infecției cu *Toxoplasma gondii* în sarcină.

O valoare stabilă a titrului de anticorpi IgG indică o infecție cronică ce nu pune în pericol fătul. Pentru observarea stabilității, repetarea dozării anticorpilor trebuie realizată la o distanță de minimum trei

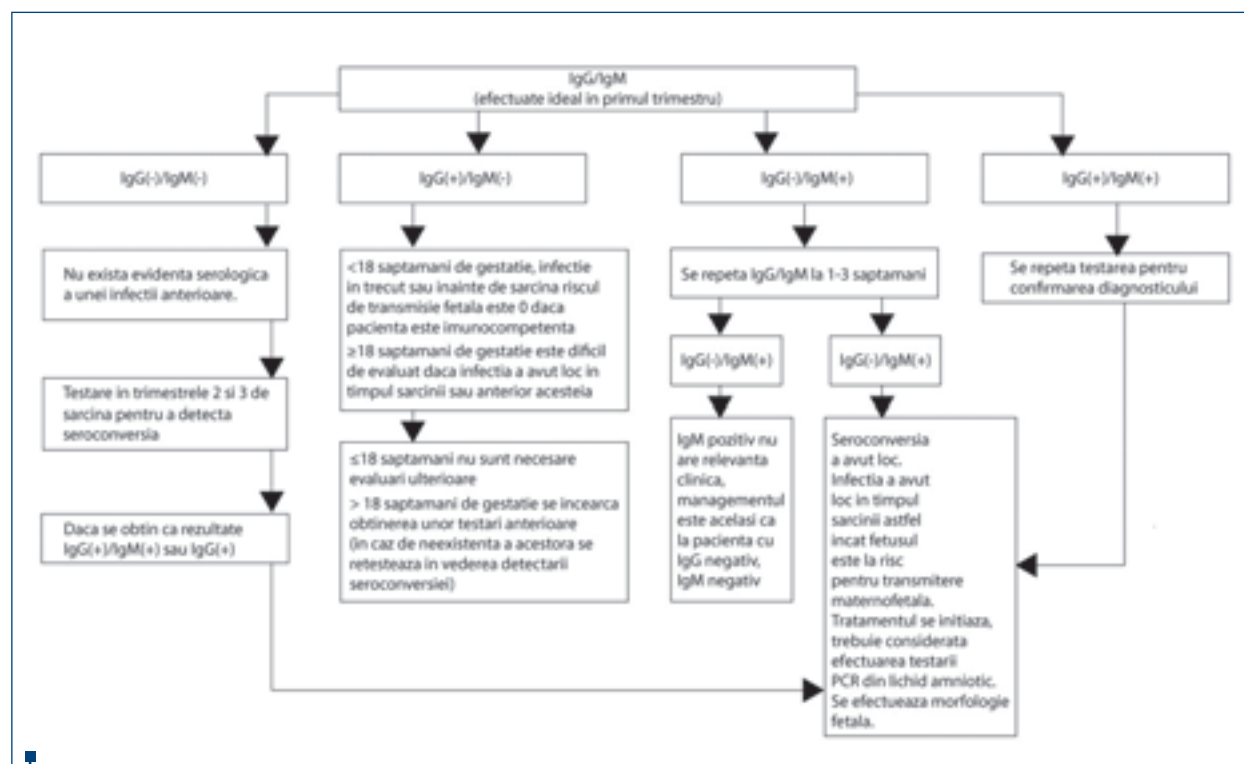


Figura 1. Interpretarea și managementul analizelor de screening serologic al infecției cu *Toxoplasma gondii*⁽²⁴⁾

săptămâni, la același laborator. O creștere de 4 ori sau mai mult a valorii poate să indice o infecție acută. Valori fals pozitive sunt frecvent înregistrate când testele se realizează la laboratoare diferite sau în momente diferite ale zilei.

Prezența anticorpilor IgM poate fi determinată prin metoda ELISA după 1-2 săptămâni de la momentul infectării. Trebuie reținut faptul că titrul anticorpilor IgM poate rămâne ridicat timp de un an post-expunere, de aceea nu este sugestiv în diagnosticul infecției acute, în special la momentul la care nu este însoțit de un titru IgG modificat. Dozarea anticorpilor IgM se repetă, de asemenea, la interval de trei săptămâni, de preferat la același laborator. Un titru al anticorpilor IgM aflat în creștere este diagnostic pentru infecția acută.

Dacă infecția este dobândită anterior concepției, este puțin probabil ca fătul să fie afectat. Un titru absent al anticorpilor IgM exclude o infecție recentă, cu excepția situației în care testele sunt efectuate prea devreme post-expunere. Femeile la care anticorpii IgG sunt pozitivi și anticorpii IgM sunt negativi sunt considerate imunizate, iar feții nu prezintă risc de a dezvolta toxoplasmoză congenitală⁽²⁾.

Diagnostic

Confirmarea infecției primare acute este de o importanță majoră în vederea evaluării riscului de transmitere materno-fetală, inițierii tratamentului medicamentos și oferirii consilierii adecvate. Pentru a determina cu o acuratețe ridicată probabilitatea unei infectări recente, există teste specifice, ca de exemplu testarea avidității anticorpilor IgG⁽¹⁴⁾. Testarea avidității IgG măsoară puterea legăturilor acestora cu *Toxoplasma gondii*⁽¹⁵⁾. În cele mai multe cazuri, aviditatea IgG crește pe parcursul a 5 luni după momentul infectării. Astfel, pacienta cu o infecție acută (sub 5 luni) o să prezinte un index scăzut de aviditate, pe când pacientele cu o infecție anterioară sarcinii vor prezenta un index de aviditate mare⁽¹⁶⁾.

Așa cum a fost menționat anterior, diagnosticul poate să fie ghidat și de descoperiri ecografice. Nespecificitatea markerilor ecografici îi plasează mai mult în sfera ajutorului oferit pentru monitorizarea gravității efectelor infecției asupra fătului, decât în calitatea de instrument de diagnostic.

Amniocenteza reprezintă singura metodă de diagnostic de certitudine a transmiterii materno-fetale (sensibilitate de 81-90%, specificitate de 96-100%). Din cauza riscurilor asociate metodei invazive de testare, primul pas este reprezentat de consilierea adecvată a pacienților. Necesitatea amniocentezei trebuie să fie ghidată de vârsta gestațională la momentul diagnosticului, de imposibilitatea unui diagnostic precis prin metode serologice și de existența de markeri ecografici sugestivi pentru infecție toxoplasmică. Amniocenteza nu poate fi efectuată anterior împlinirii vârstei gestaționale de 18 săptămâni din cauza ratelor mari de rezultate fals pozitive; de asemenea, procedura nu trebuie efectuată

la mai puțin de 4 săptămâni de la momentul suspiciunii de infectare, din cauza ratelor mari de rezultate fals negative⁽¹⁵⁾.

Analiza fetală sangvină (cordonocenteza), considerată anterior ca fiind gold standard în diagnosticul infecției fetale, nu mai este actualmente indicată ca test diagnostic din cauza ratelor ridicate de sensibilitate și specificitate a PCR-ului din lichidul amniotic și, totodată, a asocierii unor riscuri suplimentare fetale ale procedurii^(14,15,16).

Tratament

Odată ce testele serologice relevă o infectare recentă (în primele 18 săptămâni de gestație sau la scurt timp înaintea concepției), se recomandă prevenirea transmiterii verticale a parazitului prin tratament medicamentos cu spiramicină. Dacă infecția fetală este confirmată printr-un rezultat pozitiv din lichidul amniotic, la 18 săptămâni de gestație sau după, se recomandă tratament medicamentos cu pirimetamină, sulfadiazină și acid folinic (în cazul în care pacienta se află deja în tratament cu spiramicină, se indică modificarea tratamentului cu asocierea celorlalte trei). În unele centre din Europa, modificarea tratamentului are loc între săptămânile 14 și 16⁽¹¹⁾.

Din cauza ratelor mari de transmitere observate după 18 săptămâni de gestație, tratamentul cu spiramicină, pirimetamină și acid folinic este utilizat și la pacientele care au fost infectate după 18 săptămâni, în încercarea de a preveni transmiterea verticală, iar în cazul în care aceasta a avut loc, pentru a oferi tratament fătului, reducând riscul apariției sechelelor neurologice grave. Pirimetamina nu este utilizată înainte de 18 săptămâni, deoarece are un efect potențial teratogen.

Utilizarea spiramicinei, antibiotic din clasa macrolidelor, a determinat scăderea ratei transmiterii verticale cu aproximativ 60%. Efectul protector este mai pronunțat la femeile infectate în primul trimestru de sarcină. Spiramicina nu traversează însă bariera fetoplacentară, de aceea nu este utilizată de primă intenție în tratamentul fătului. Nu există date care să demonstreze efectul teratogen al spiramicinei. Se administrează până la momentul nașterii chiar și la pacientele cu rezultat negativ din lichidul amniotic, luând în considerare posibilitatea unei infecții tardive de la o placentă infectată precoce. Spiramicina se administrează oral, în doză de 1 g (3 milioane UI) la 8 ore (cu un maxim de 3 g/9 milioane UI pe zi)⁽¹⁷⁾.

Asocierea de pirimetamină, sulfadiazină și acid folinic este recomandată tuturor gravidelor cu infecție cu *Toxoplasma gondii* după 18 săptămâni de gestație, precum și celor la care infecția fetală a fost confirmată prin test PCR pozitiv din lichidul amniotic sau este suspectată prin malformații fetale congenitale detectate prin screening ecografic⁽¹⁸⁾. Acest regim terapeutic este utilizat în încercarea unui tratament eficient al infecției fetale, în special la gravidele la care nu se poate realiza amniocenteza în vederea prelevării de lichid amniotic pentru efectuarea PCR sau la cele la care infecția maternă are loc după 18 săptămâni de gestație⁽¹⁹⁾.

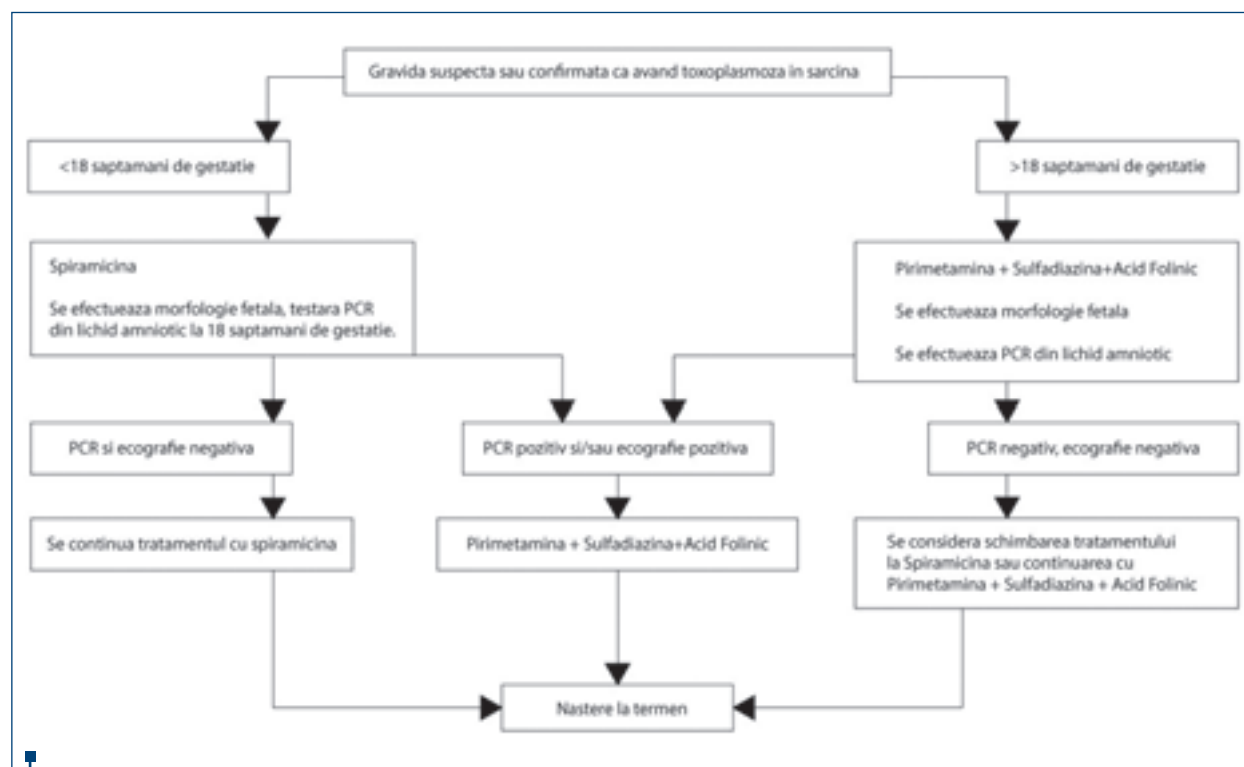


Figura 2. Protocol de management și tratament al infecției acute cu *Toxoplasma gondii* în sarcină⁽²⁴⁾

În Franța, regimul de administrare a tratamentului medicamentos este următorul:

- Pirimetamină – 25 mg p.o. o dată pe zi
- Sulfadiazină – 4 g/zi p.o. divizată în 2/4 prize
- Acid folic – 10 până la 25 mg/zi p.o. o dată pe zi (acidul folic nu este un substitut adecvat)^(20,21).

Managementul sarcinii

O lungă perioadă de timp s-a considerat necesar avortul în cazul diagnosticării infecției acute cu *Toxoplasma gondii* în primul trimestru de sarcină. Începând cu 1994, odată cu primele studii realizate asupra efectelor pe termen lung ale infecției congenitale, avortul nu a mai fost recomandat.

În Franța, țară în care există un protocol de screening prenatal TORCH, avortul este descurajat, terminarea sarcinii fiind rezervată cazurilor cu markeri ecografici de anomalii intracraniene fetale și doar după confirmarea diagnosticului prin PCR din lichidul amniotic. Raționamentul are la bază rezultatele studiilor ce au demonstrat rata relativ mică de infecție congenitală și prognosticul bun al nou-născuților, cu diferențe minime de dezvoltare la 3-4 ani față de copiii neinfecțați^(21,23,25).

Concluzii și recomandări

- Prevenția infecției acute cu *Toxoplasma gondii* în sarcină se realizează primar prin informarea gravidelor privind sursele de infecție și metodele de evitare a acestora.
- Screeningul serologic universal este o metodă bună de depistare a infecției primare sau a seroconversiei,

însă doar atunci când este efectuat corect (retestare lunară, la același cabinet), rezultând costuri majore.

- O categorie de paciente la care screeningul toxoplasmei este obligatoriu sunt pacientele imunodeprimate (ex.: HIV-pozitive), la care se poate produce seroconversia spontană.
- Este necesară testarea infecției toxoplasmice la momentul în care ecografia fetală decelează anomalii, incluzând (fără a se limita doar la) calcificări intracraniene, microcefalie, hidrocefalie, ascită, hepatosplenomegalie, restricție de creștere intrauterină severă.
- Dacă testul de screening ridică suspiciunea unei infecții recente la o pacientă gravidă, primul pas este retestarea la 1-3 săptămâni. Dacă rezultatul se menține pozitiv, testul de aviditate al IgG este următorul pas. Confirmarea diagnosticului se face prin efectuarea PCR din lichidul amniotic.
- Dacă infecția maternă este confirmată și vârsta gestațională este mai mică de 18 săptămâni, se recomandă instituirea unui tratament medicamentos bazat pe spiramicină.
- Dacă infecția maternă este confirmată și vârsta gestațională depășește 18 săptămâni, protocolul de tratament medicamentos cuprinde asocierea pirimetamină + sulfadiazină + acid folic.
- Actualmente, nici un protocol internațional nu menționează ca fiind necesară oprirea cursului sarcinii. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

1. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC et al. Toxoplasmosis: Maternal and pediatric findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988;82:181-92.
2. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. *J Perinat Med*. 2000;28:337-45.
3. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of Animals and Man. *CRC Press*. 1988 Boca Raton, Florida.
4. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B et al. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnancy: Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol*. 1996;144:405.
5. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *Br Med J*. 2000;321:142-7.
6. Remington JS, Cavanaugh EN. Isolation of the encysted form of Toxoplasma gondii from human skeletal muscle and brain. *N Engl J Med*. 1965;273:1308-10.
7. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1994;18:853-62.
8. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9:135.
9. Paquet C, Yudin MH. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:78.
10. ACOG. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1510. Reaffirmed 2017.
11. Gilbert R, Gras L. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondii. *BJOG*. 2003;110:112.
12. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7.
13. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554-66.
14. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, et al. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of Toxoplasma gondii - specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1570-4.
15. Montoya JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(Suppl 1):S73-82.
16. Pour Abolghasem S, Bonyadi MR, Babaloo Z, Porhasan A, Nagili B, Gardashkhani OA, et al. IgG avidity test for the diagnosis of acute Toxoplasma gondii infection in early pregnancy. *Iran J Immunol*. 2011;8(4):251-5.
17. Thiebaut R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-22.
18. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:27-32.
19. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:410-5.
20. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed, Remington JS, Klein J, Wilson CB, Baker CJ (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia. 2006:947.
21. Binquet C, Wallon M, Metral P, et al. Toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. The differing attitudes in France. *Presse Med*. 2004;33:775.
22. Stan D, Mitran M. The congenital toxoplasmosis. *Ginecologia.ro*. 2014;3(5):42-3.
23. Roșca I, Rusu R, Prisăcariu L, Șărbănuț AM, Mitran M, Orișă V. Infecția congenitală cu citomegalovirus, prezentare de caz. *Ginecologia.ro*. 2013;1(1):22-5.
24. Goldstein EJC, Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Inf Dis*. 2008;47(4):554-66.
25. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*. 1994;344:36.