



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Toxoplasmosi in gravidanza

Dott.ssa Grumolato Francesca



CASO CLINICO

Hippokratia. 2008 Jul;12(3):139-43.

Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature.

Giannoulis C¹, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I.

- ✓ D.E.
- ✓ 26 anni
- ✓ PARA 1001
- ✓ Gravida a13 sg

Screening sierologico iniziale

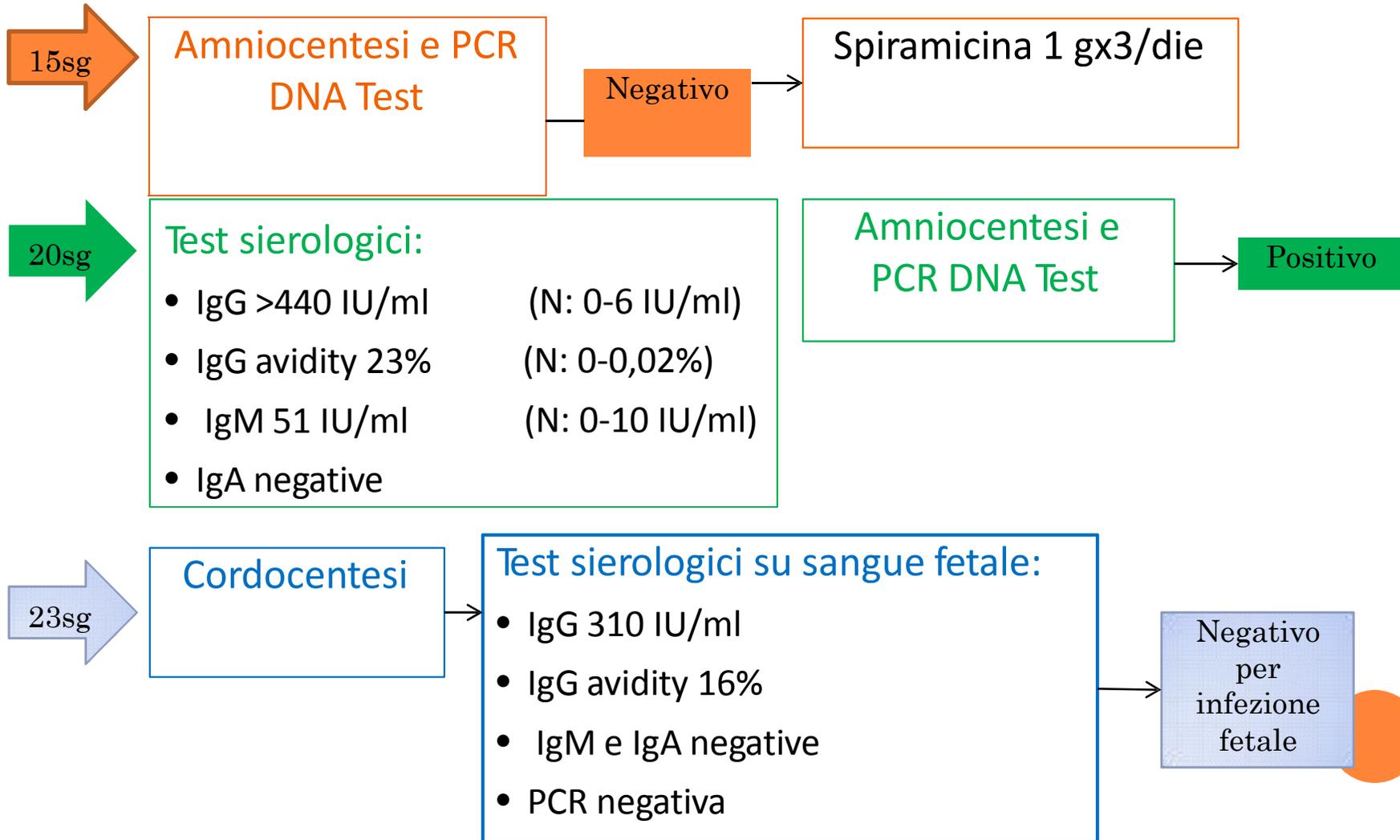
- IgG 249 IU/ml (N: 0-6 IU/ml)
- IgG avidity 0,010% (N: 0-0,02%)
- IgM >160 IU/ml (N: 0-10 IU/ml)

Screening ripetuto in un laboratorio di riferimento e ricercato il titolo di IgA

- IgG >400 IU/ml (N: 0-6 IU/ml)
- IgG avidity 4,4% (N: 0-0,02%)
- IgM 63 IU/ml (N: 0-10 IU/ml)
- IgA 13 IU/ml

CASO CLINICO

Risultato di IgA e aumento avidità IgG: **INFEZIONE RECENTE NELLE ULTIME 6 SETTIMANE**



CASO CLINICO

35sg

Test sierologici:

- IgG 84 IU/ml (N: 0-6 IU/ml)
- IgM 17 IU/ml (N: 0-10 IU/ml)

- ✓ I controlli ecografici seriali sono risultati sempre negativi
- ✓ Travaglio a 36 sg → TC : F, 2880 g
- ✓ Test sierologici sul sangue dal cordone hanno rilevato:
 - IgG 74 IU/ml
 - IgG Avidità 64%
 - IgM e IgA negative
- ✓ Test sierologici ripetuti sul neonato a distanza di 1 mese: invariati



TOXOPLASMOSI

- Antropozoonosi ubiquitaria
- AsiŷtoŷatiĐa ŷell'ospite iŷŷuŷoĐoŷpeteŷte
- Rischio di infezione fetale se contratta in gravidanza
- Rientra nel Complesso TORCH ^[1]:

- Toxoplasmosi
- Rosolia
- Citomegalovirus (CMV)
- Herpes Simplex Virus

Sono infezioni con manifestazioni cliniche simili. Se acquisite in utero o alla nascita, sono importante causa di mortalità fetale e neonatale ^[2].



EPIDEMIOLOGIA

- Nei paesi industrializzati a clima temperato circa il 58% di donne in età fertile presentano evidenza sierologica di infezione pregressa [3].
- Nelle regioni tropicali in comunità esposte a suolo contaminato, carne cruda e acqua non filtrata la prevalenza di infezione è >70%_[3-5]: 51-72% delle donne in età fertile in America Latina ed il 54-77% in Africa
- In Asia, Cina e Corea, così come nei paesi più freddi la sieroprevalenza è nettamente inferiore (4-39%).
- Recente diminuzione della sieroprevalenza nei paesi a climi temperati legata soprattutto alle mutate abitudini alimentari con un'incidenza dell'infezione in gravidanza piuttosto alta pari allo 0,5-1%.



EZIOLOGIA

TOXOPLASMA GONDII

Parassita intracellulare obbligato presente in tre forme, tutte potenzialmente infettive per l'uomo [4]:

- 1) **OOCISTI** → diffusa solamente attraverso le feci del gatto
- 2) **TACHIZOITE** → altamente proliferante; si osserva nelle fasi acute dell'infezione
- 3) **BRADIZOITE** → forma a lenta crescita che si osserva nelle **cisti tissutali**

Il *Toxoplasma gondii* diffuso in Europa e nel Nord America appartiene a 3 differenti linee clonali: Tipo I, Tipo II e Tipo III [7].

In America Latina prevalenza di diversi genotipi patogeni maggiormente virulenti [8-9].



CICLO VITALE



Gatto: ospite definitivo

Ciclo intestinale

Nell'intestino del gatto si compie la riproduzione sessuata del protozoo con produzione di oocisti.

Eliminazione delle oocisti con le feci (1-3 settimane)

La maturazione delle oocisti avviene in 1-5 giorni a seconda dell'umidità e temperatura.

Una volta mature saranno infettanti e possono rimanere tali per oltre 1 anno.

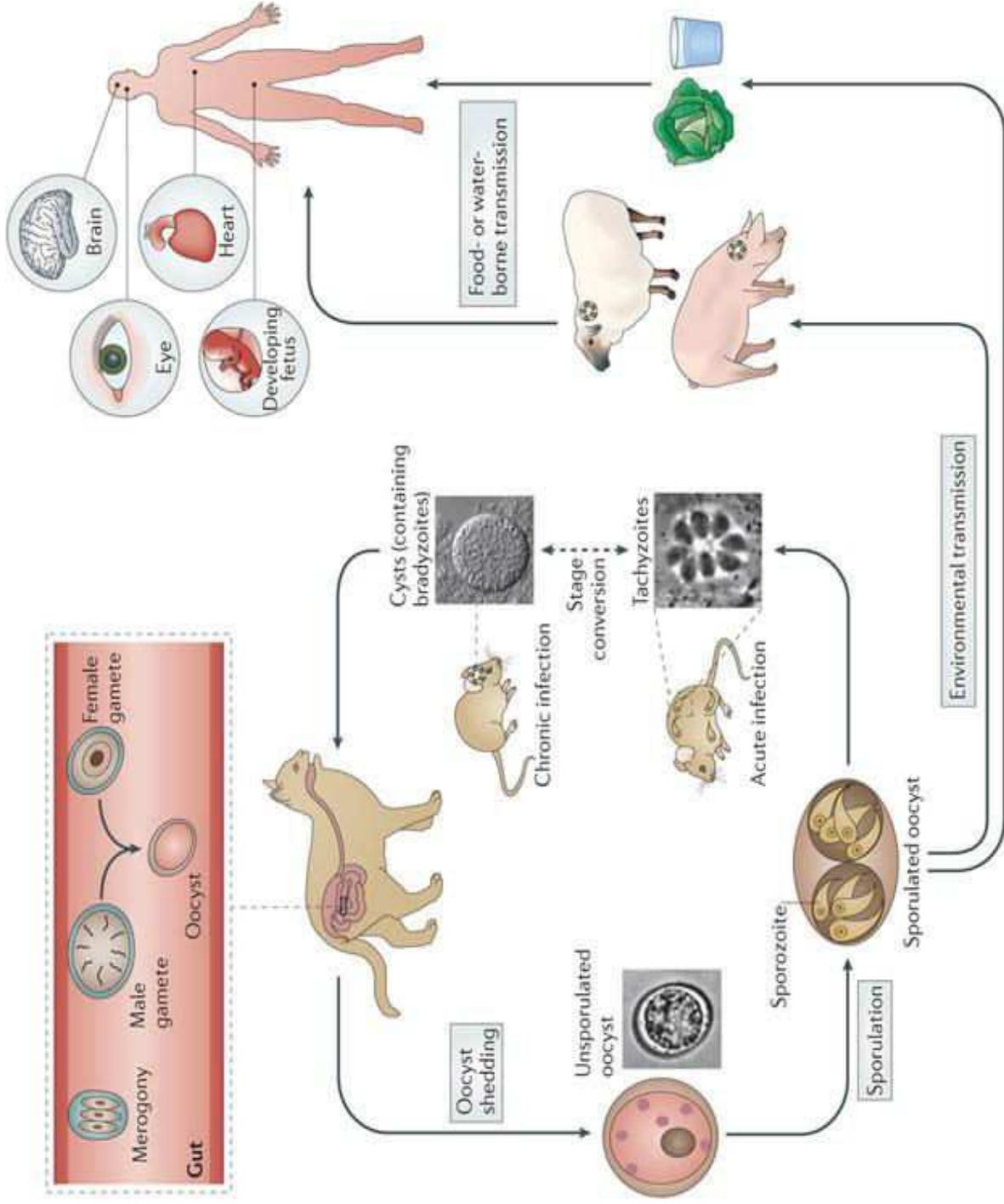
Ingestione delle cisti da parte dell'ospite intermedio

Ospite intermedio: tutti i mammiferi

Ciclo extraintestinale

- 1) Le cisti ingerite liberano a livello gastrico gli sporozoit che si trasformano in tachizoiti nell'intestino. I tachizoiti diffondono in tutti i tessuti dell'ospite attraverso via ematogena dove si replicano (*Toxoplasmosi Primaria*) → infiammazione e sintomi
- 2) Sotto pressione del sistema immunitario, i tachizoiti si trasformano in bradizoiti che rimangono vitali per tutta la vita dell'ospite all'interno di cisti tissutali presenti nel sistema nervoso, nella muscolatura scheletrica e cardiaca [4] (*Toxoplasmosi postprimaria*).





FATTORI DI RISCHIO E MODALITA' DI TRASMISSIONE

3 principali vie di trasmissione:

1) Ingestione di alimenti contaminati:

- Frutta e verdura lavata male
- Carne cruda o poco cotta (compresi insaccati, carne alla griglia con osso)
- Acqua

2) Esposizione a feci di gatto contenenti oocisti:

- Stretto contatto con gatti (pulizia lettiera, promiscuità spazi)
- Lavori ed hobbies: macelleria e giardinaggio, viaggi

3) Trasmissione

NB: Le cisti e le oocisti possono essere inattivate dal calore. Il congelamento sembra ridurre il numero di cisti infettanti ma non le inattiva completamente [10-11].

CLINICA

- Incubazione 4-21 giorni
- La principale manifestazione di toxoplasmosi è la coroidoretinite presente in >1% in Europa ed America del Nord [12-15].
- In America Latina le manifestazioni cliniche sono più frequenti (>30%) e più severe; toxoplasmosi costituisce importante causa di cecità [16].
- Le manifestazioni cliniche e la gravità della malattia dipendono da fattori legati al parassita, come la virulenza del ceppo, la carica infettante, lo stadio vitale, la via di infezione e da fattori legati all'ospite come l'efficienza della risposta immunitaria, l'età, il sesso e fattori genetici [6].

- Infezione acuta materna è nel 90% dei casi asintomatica ed autolimitante
- 10% casi è sintomatica ed i sintomi sono lievi ed aspecifici:
 - Astenia
 - Febbricola
 - Mialgia
 - Linfoadenopatia (soprattutto laterocervicale)



TOXOPLASMOSI IN GRAVIDANZA: TRASMISSIONE VERTICALE

- Incidenza : 1/1000 nati vivi in America Latina e 1/10.000 negli Stati Uniti^[17-18].

infezione primaria in gravidanza,
rara la riattivazione nel soggetto immunosoppresso



colonizzazione placentare da parte dei tachizoiti

1-4 mesi dalla
colonizzazione

Fattore influente è
vascolarizzazione
placentare

durante fase parassitemica



Trasmissione fetale

Fegato

SNC
Occhi
Muscoli
Cuore
Polmoni



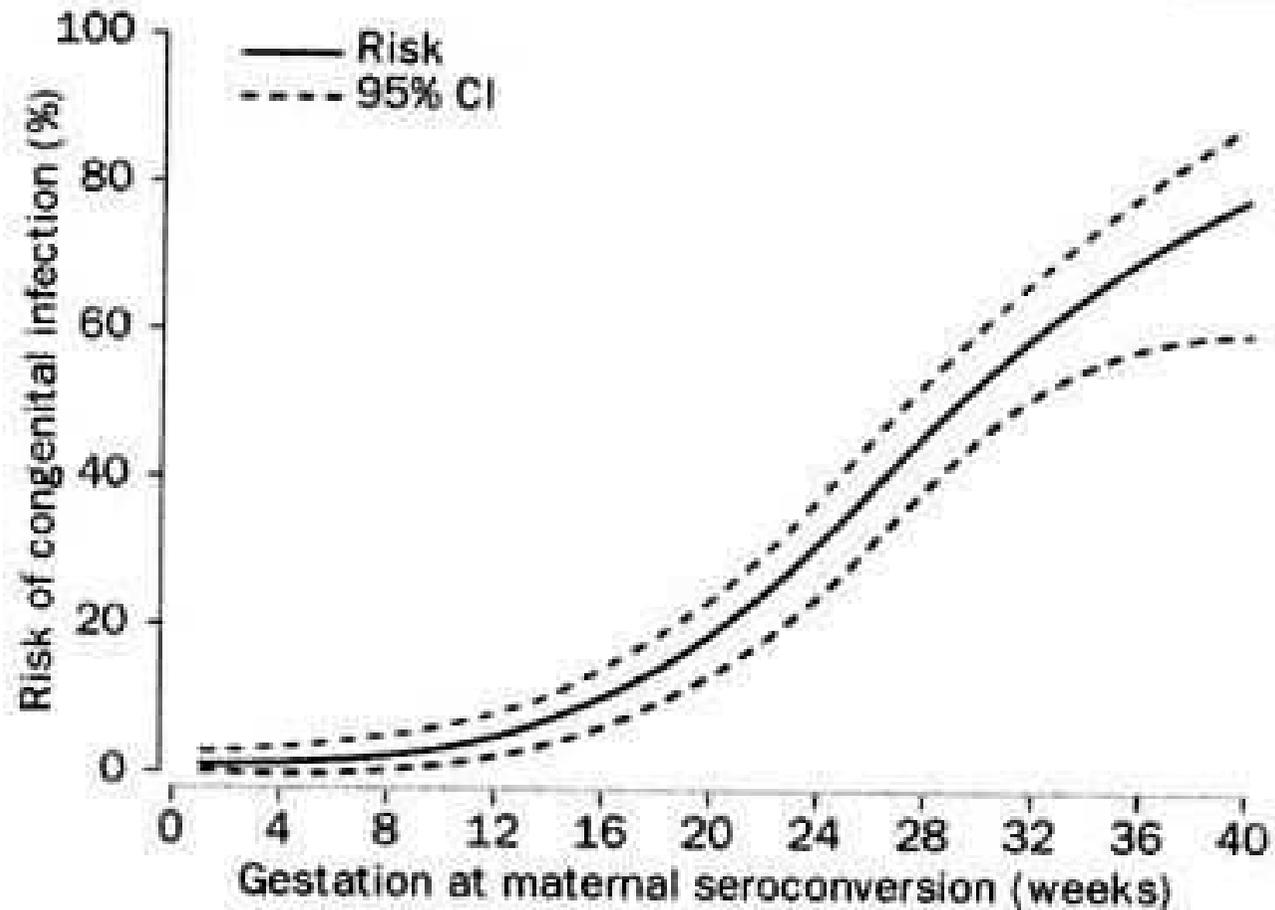
- Il rischio di trasmissione fetale è direttamente correlato all'epoca gestazionale di insorgenza dell'infezione materna
- La severità del danno fetale è inversamente correlato all'epoca gestazionale della sierconversione materna [19].

Toxoplasmosi in gravidanza: trasmissione e rischi per il feto

Probabilità di trasmissione	Rischi per il feto
I trimestre: rischio di trasmissione circa del 15%	Aborto e/o morte fetale, Mancata crescita intrauterina, nascita prematura
II trimestre: rischio di trasmissione circa del 44%	Neonato affetto da: idrocefalo, corioretinite, calcificazioni cerebrali, convulsioni
III trimestre: rischio di trasmissione circa del 71%	Neonato sano portatore di una forma latente di malattia

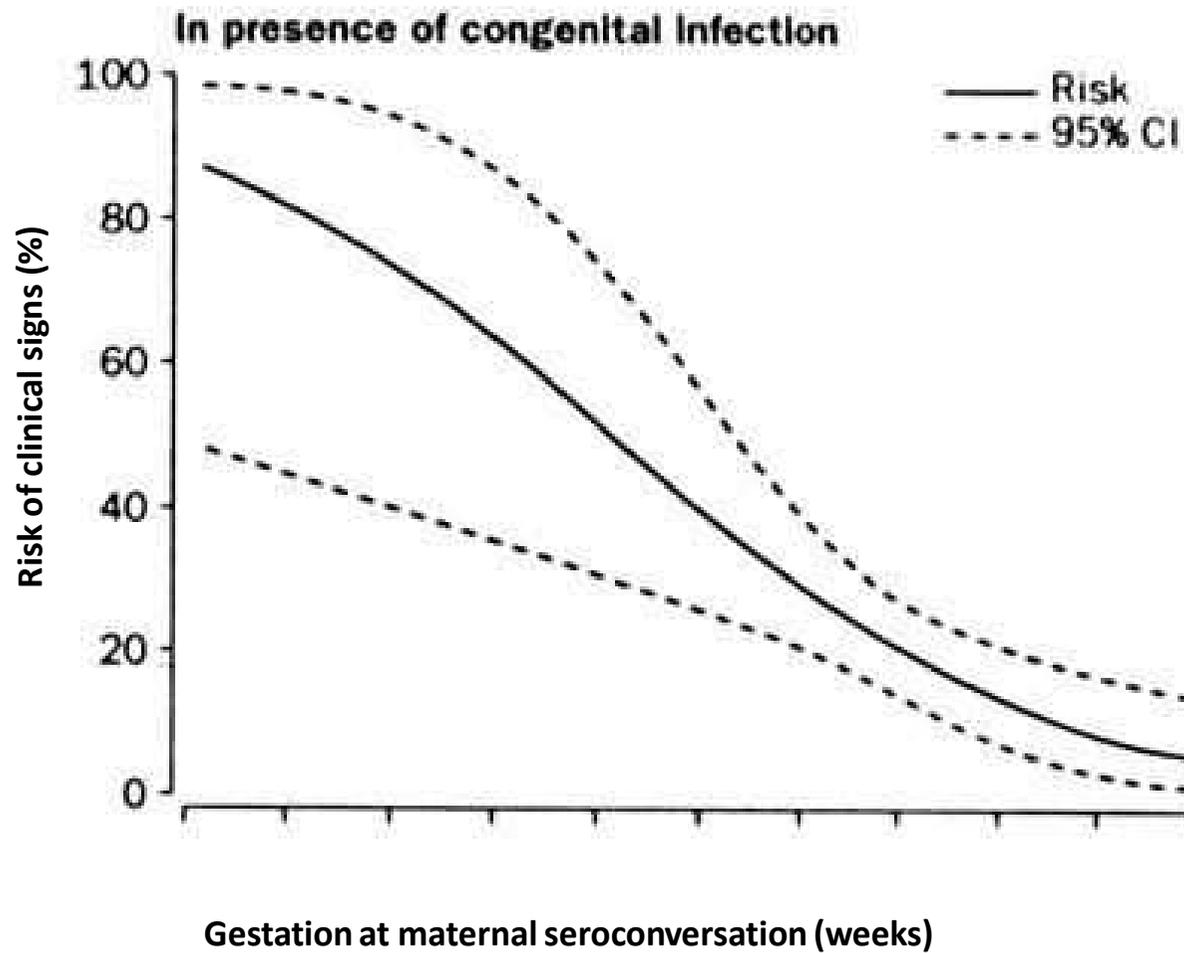


SETTIMANA GESTAZIONALE DI SIEROCONVERSIONE MATERNA E RISCHIO DI TRASMISSIONE VERTICALE



Dunn D. et al. Lancet 1999;353:1829-1833

TOXOPLASMOSI CONGENITA E RISCHIO DI DANNO FETALE



Dunn D. et al. Lancet 1999;353:1829-1833



TOXOPLASMOSI CONGENITA

- 1% di feti nati vivi da madri infette
- **FORMA SINTOMATICA (10-30%)**
 - Corioretinite(68%)
 - Anomalie liquido cerebrospinale (63%)
 - Anemia (57%)
 - Convulsioni (41%)
 - Calcificazioni intracraniche (37%)
 - Ittero (43%)
 - Febbre (40%)
 - Splenomegalia (41%)
 - Linfadenomegalia (31%)
 - Epatomegalia (41%)
 - Idrocefalo (20%)
- **FORMA SUBCLINICA (70-90%):** assenza di segni clinici con sierologia positiva per infezione congenita, nel 40% può associarsi a lesioni retiniche o del SNC [17,20-21]

**TRIADE
CLASSICA <10%**



TOXOPLASMOSI CONGENITA: RISCONTRI ECOGRAFICI_[22-24]

Anomalie SNC

- Calcificazioni cerebrali (18%) → foci di necrosi
 - Spesso poco calcificati al momento della diagnosi prenatale
 - Multifocali: gangli basali, regione periventricolare, sostanza bianca e corteccia cerebrale.
- Ventricolomegalia (75%): bilaterale, simmetrica, evolve rapidamente → causato da lesioni necrotiche a livello dell'acquedotto di Silvio
- Atrofia cerebrale
- Idroanencefalia

Anomalie in altri distretti

- Placenta ispessita con aree iperecogene
- Calcificazioni epatiche, miocardiche, retiniche
- Epatomegalia
- Idrope non immune
- Ascite
- Versamenti pleurici e pericardici
- Cataratta congenita e microftalmia

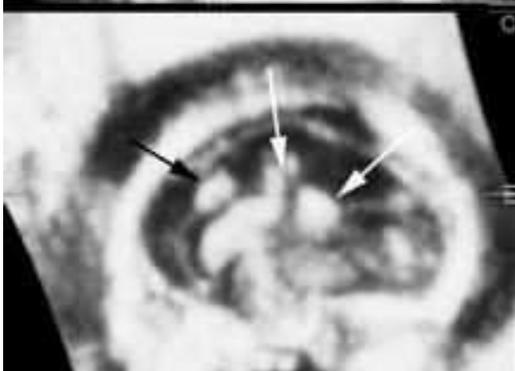
**NB: Riscontro di
un'ecografia fetale
ecograficamente normale
non è sufficiente a garantire
un outcome neonatale
favorevole!**



CALCIFICAZIONI: CEREBRALI, EPATICHE, RETINICHE, MIOCARDICHE, PLACENTARI



← Calcificazioni cerebrali



Calcificazioni epatiche →



VENTRICOLOMEGALIA ED IDROCEFALO



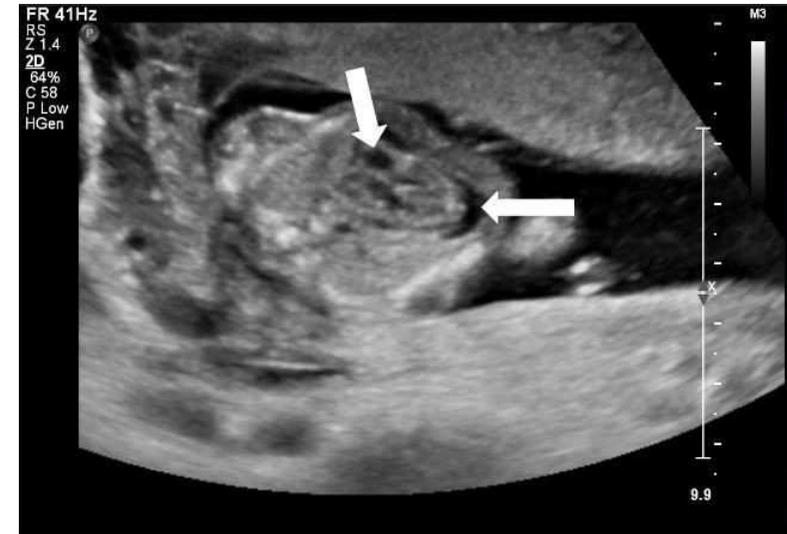
*Ventricolomegalia → diametro di un ventricolo laterale superiore ai 10 mm
Lieve <12 mm; severa: 12-15 mm; idrocefalo >15 mm*



VERSAMENTI NELLE CAVITA' SIEROSE ED ANASARCA



Versamento pleurico



Versamento pericardico

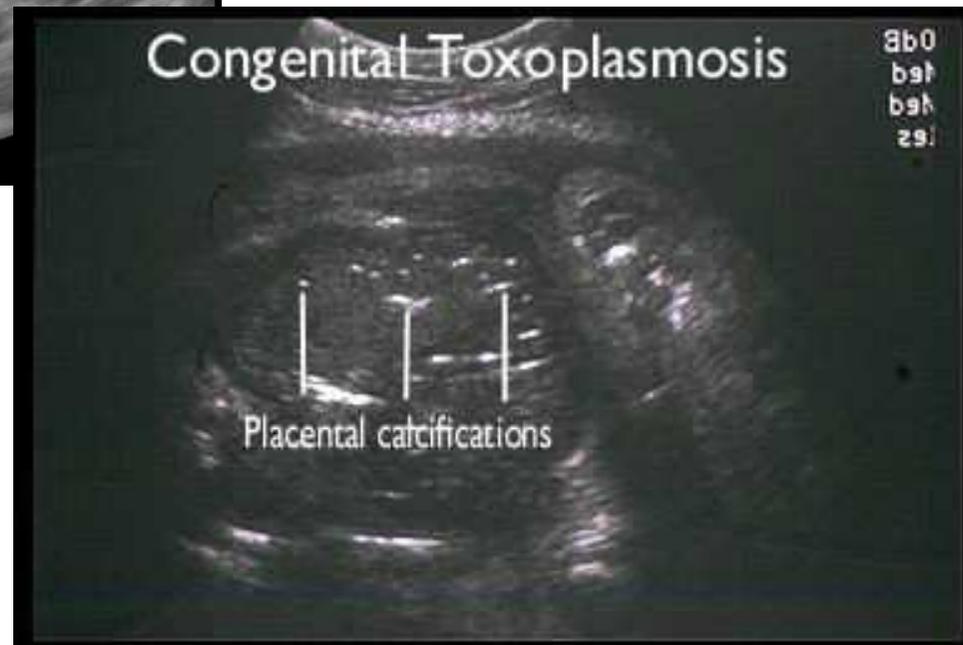


Ascite



Anasarca

PLACENTA ISPESSITA CON CALCIFICAZIONI



TOXOPLASMOS COGENITA: COMPLICANZE TARDIVE

Neonati con infezione congenita subclinica e lieve sono a rischio per sequele nel lungo termine come [25-26]:

- Corioretiniti
 - 90% dei bambini non trattati
 - Anomalie associate: microftalmia, strabismo, cataratta, nistagmo
 - Complicanze: cecità, distacco di retina, neovascolarizzazione retinica e del nervo ottico, cataratta, glaucoma.
- Disfunzione cerebellare e motoria
- Micocefalia
- Convulsioni
- Ritardo mentale
- Sordità
- Ritardo di crescita
- Anomalie endocrinologiche (pubertà precoce)



PREVENZIONE

PREVENZIONE	
PREVENZIONE PRIMARIA	Misure igieniche ed alimentari da adottare in caso di sieronegatività. In caso di infezione primaria pregravidanza attendere almeno 6 mesi prima di un'eventuale gravidanza.
PREVENZIONE SECONDARIA	Screening sierologico della gestante per individuare precocemente e trattare l'infezione in gravidanza.
PREVENZIONE TERZIARIA	Diagnosi, terapia, follow up sierologico e clinico del neonato

- In alcuni paesi d'Europa (Italia, Francia) si raccomanda lo screening sierologico mensile o ogni 3 mesi [27-28].
- Linee guida di società nazionali di paesi come Inghilterra, America e Canada sono contrarie allo screening sierologico di routine nella popolazione di gestanti sieronegative a basso rischio [22,27-33] → solo in donne ad alto rischio (immunocompromesse, HIV+, riscontri ecografici indicativi, clinica positiva).



NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE) GUIDANCE E ROYAL COLLEGE OG



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Setting standards to improve women's health

- Lo screening di routine per la toxoplasmosi non dovrebbe essere offerto perché i danni indotti dallo screening sono superiori ai potenziali benefici
- Le donne incinta devono essere informate delle misure di prevenzione primaria:
 - ✓ Lavare bene le mani prima di mangiare
 - ✓ Lavare frutta e verdura anche pre-lavata
 - ✓ Cuocere bene la carne
 - ✓ Usare guanti e lavare bene le mani per contatto con la terra o giardinaggio
 - ✓ Evitare contatto con feci di gatto, non pulire le lattiere; possibili contatto solo con gatti che vivono in casa e di cui si controlla il cibo



ACOG Guidelines



Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists, Number 20, September 2000

- Negli US lo screening per la toxoplasmosi non è raccomandato ad eccezione delle donne infette con HIV (*Livello C di evidenza*)
- Le donne devono essere informate circa le modalità per evitare di contrarre l'infezione da toxoplasma (*Livello C di evidenza*)
- Le donne che contraggono la toxoplasmosi in gravidanza dovrebbero essere trattate con spiramicina e in caso di accertata infezione neonatale con pirimetamina+ sulfoniazide+acido folinico, alternato a spiramicina (*Livello B di evidenza*)

Dopo programmi di educazione vi è la dimostrazione che il tasso di sierconversione durante la gravidanza si riduce del 63%



DIAGNOSI

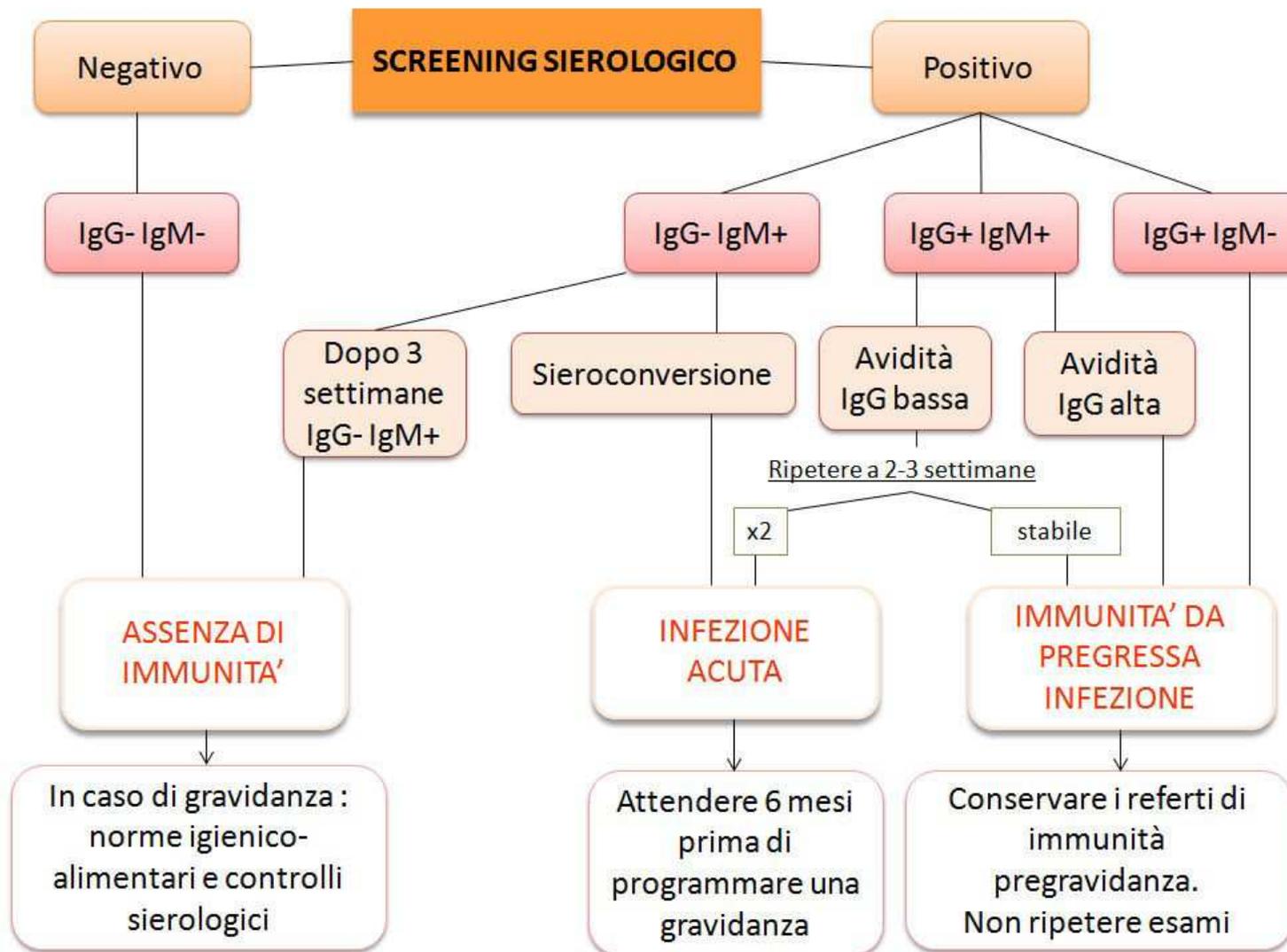
A) DOCUMENTAZIONE DELL'INFEZIONE MATERNA DURANTE LA GRAVIDANZA

(Screening di popolazione o indagini su donne a rischio)

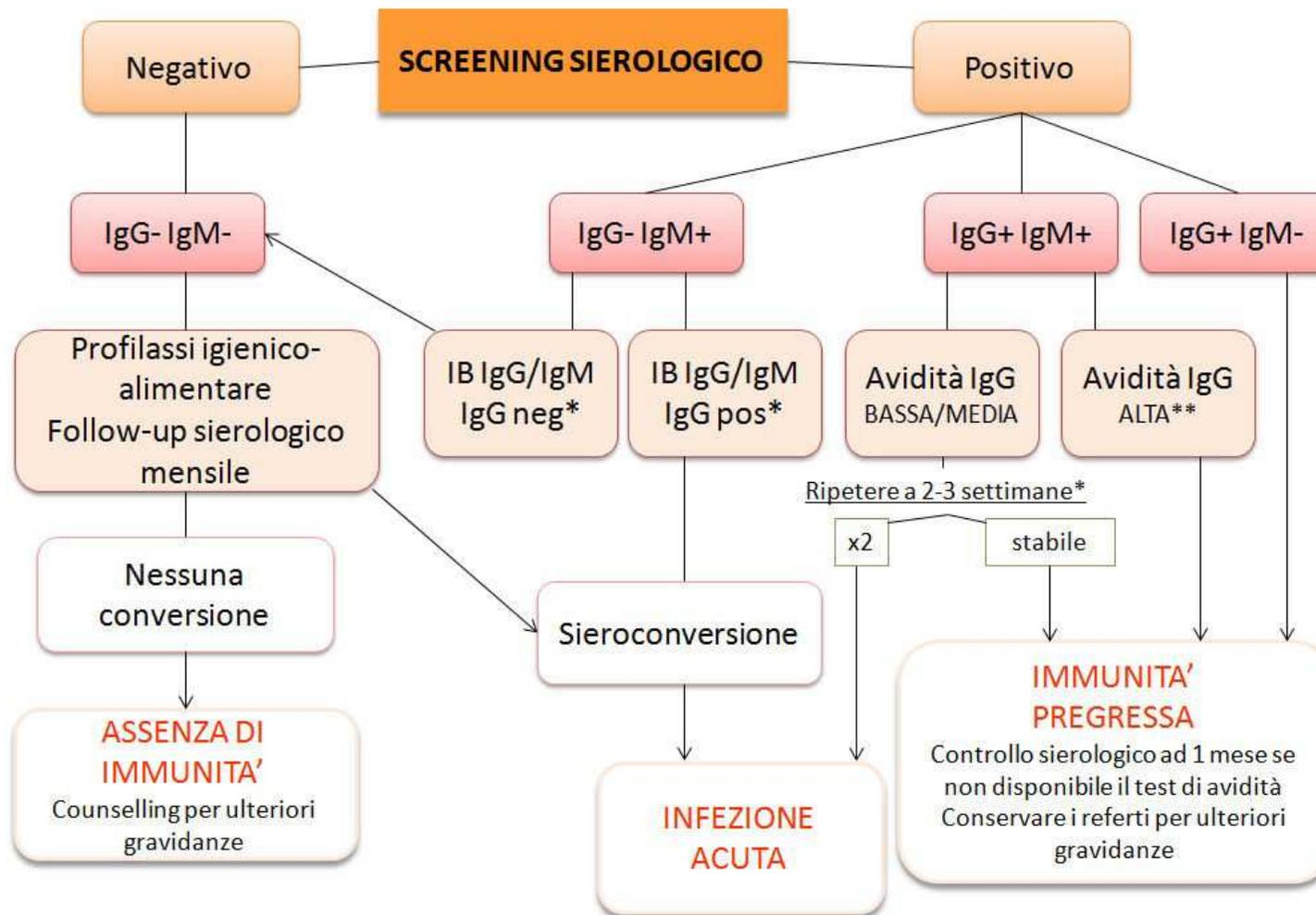
- **Riscontro di sieroconversione in donne sieronegative in ≥ 1 prelievi nelle ultime 2 settimane**
 - IgM + su singolo prelievo non sono specifiche di infezione recente → durata media nel siero di 10-13 mesi, ma nel 25% dei casi possono persistere per anni
 - Bassa avidità IgG (<25%) non è specifica di infezione recente → in alcuni casi possono persistere per anni indici di avidità bassa ed intermedia.
 - IgA: test di conferma per infezione in fase acuta.
 - L'infezione acuta è da documentare i dati specializzati con Test Immunoblot e di avidità delle IgG
 - Inizio di terapia ritarda la maturazione delle IgG
- **PCR su sangue materno per ricerca toxoplasma DNA**
 - In caso di infezione acuta e di persistenza IgM



PERCORSO DIAGNOSTICO D'INFEZIONE NELLA DONNA PRIMA DELLA GRAVIDANZA



PERCORSO DIAGNOSTICO D'INFEZIONE NELLA DONNA IN GRAVIDANZA



* Nei successivi controlli settimanali in assenza di terapia
 ** Se il test viene eseguito nel I trimestre di gravidanza

B) DOCUMENTAZIONE DELL'INFEZIONE FETALE DURANTE LA GRAVIDANZA

- **Amniocentesi e PCR su liquido amniotico** ^[34-36]
 - Ricerca di Toxoplasma DNA → Target: regioni del gene AF146527
 - Sensibilità ridotta in caso di epoche gestazionali precoci (<18sg) e tardive
 - Non prima di 4-6 settimane dall'esordio dell'infezione → Studi recenti: no relazione fra positività del test e tempo intercorso dalla siero-conversione materna
- **Risultati ecografici suggestivi d'infezione > 16 sg**
 - ecografia ha sensibilità 40%
 - da eseguire ogni 4 settimane anche in caso di amniocentesi negativa ^[37]
- **Risonanza magnetica fetale** ^[38]
- **Cordocetesi** ^[19]: in disuso per l'alto rischio di morte fetale
- **Istologia placentare**: villite granulomatosa, cisti, deciduite plasmacellulare, sclerosi dei villi, trombosi vascolari, trofozoiti nello stroma dei villi, dell'epitelio amniotico, nel chorion e nella gelatina di Wharton

TRATTAMENTO

➤ FARMACOLOGICO

Spiramicina

- Parassitostatico

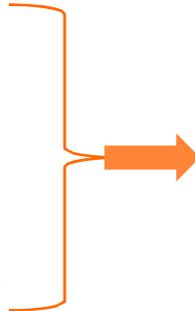


Effetti GI: nausea, vomito, diarrea;
ipersensibilità cutanea e parestesie
transitorie

Primetamina

Sulfadiazina

- Parassitocidi,
antagonisti acido folico



Attraversano la la barriera
ematoencefalica, possono causare
mielosoppressione

Table 6. Medicines used for pregnant women who have suspected or confirmed *Toxoplasma gondii* infection acquired during gestation.

Treatment	Dosage	Comments
Spiramycin	1 g (3 million U) every 8 h (for a total of 3 g or 9 million U per day)	Not teratogenic; does not treat infection in the fetus; indicated for pregnant women suspected of having acquired the infection at <18 weeks of gestation. Spiramycin treatment should be continued until delivery in women with low suspicion of fetal infection or those with documented negative results of amniotic fluid PCR and negative findings on ultrasounds at follow-up. Available in the United States only through the Investigational New Drug process at the FDA. Prior consultation with medical consultants ^a is required.
Pyrimethamine, sulfadiazine, and folinic acid	Pyrimethamine: 50 mg every 12 h for 2 days followed by 50 mg daily; sulfadiazine: initial dose of 75 mg/kg, followed by 50 mg/kg every 12 h (maximum, 4 g/day); folinic acid ^b (leucovorin): 10–20 mg daily (during and 1 week after completion of pyrimethamine therapy)	<u>Pyrimethamine is teratogenic</u> ; therefore, this combination should not be used before week 18 of gestation (in some centers in Europe, it is used as early as week 14–16). Indicated for women suspected of having acquired infection at ≥18 weeks of gestation and those with documented fetal infection (positive result of amniotic fluid PCR) or abnormal ultrasound findings suggestive of congenital toxoplasmosis, given when patient is at ≥18 weeks of gestation

NOTE. FDA, US Food and Drug Administration.

TRATTAMENTO

- **SPIRAMICINA 3 MUX3/die** → Infezione materna certa o sospetta
 - Si doŷdeŷtā ŷella plaDeŷta dove si peŷsi tōatti l'iŷfezioŷe plaDeŷtaŷe evitaŷdo la trasmissione verticale [4,39-41].
 - Iniziata il piŷ precocemente possibile dopo infezione materna
 - Proseguita senza interruzioni fino al parto in assenza di infezione fetale
- **PIRIMETAMINA 50 mg/die + SULFADIAZINA 3 g/die + CALCIO FOLINATO 10-15mg/die** → Infezione fetale accertata
 - Controindicato nel I trimestre per potenziale teratogenicitā pirimetamina
 - Da iŷiziāŷe sudito se l'iŷfezioŷe ē doŷtōatta ŷel III tōiŷtōŷe di gōavidāŷza
 - Sospeso 2 settimane prima del parto vs. Kerikerus neonatale
- **AZITROMICINA, CLARITROMICINA**
 - Studi in corso come alternativa alla spiramicina [42-43].

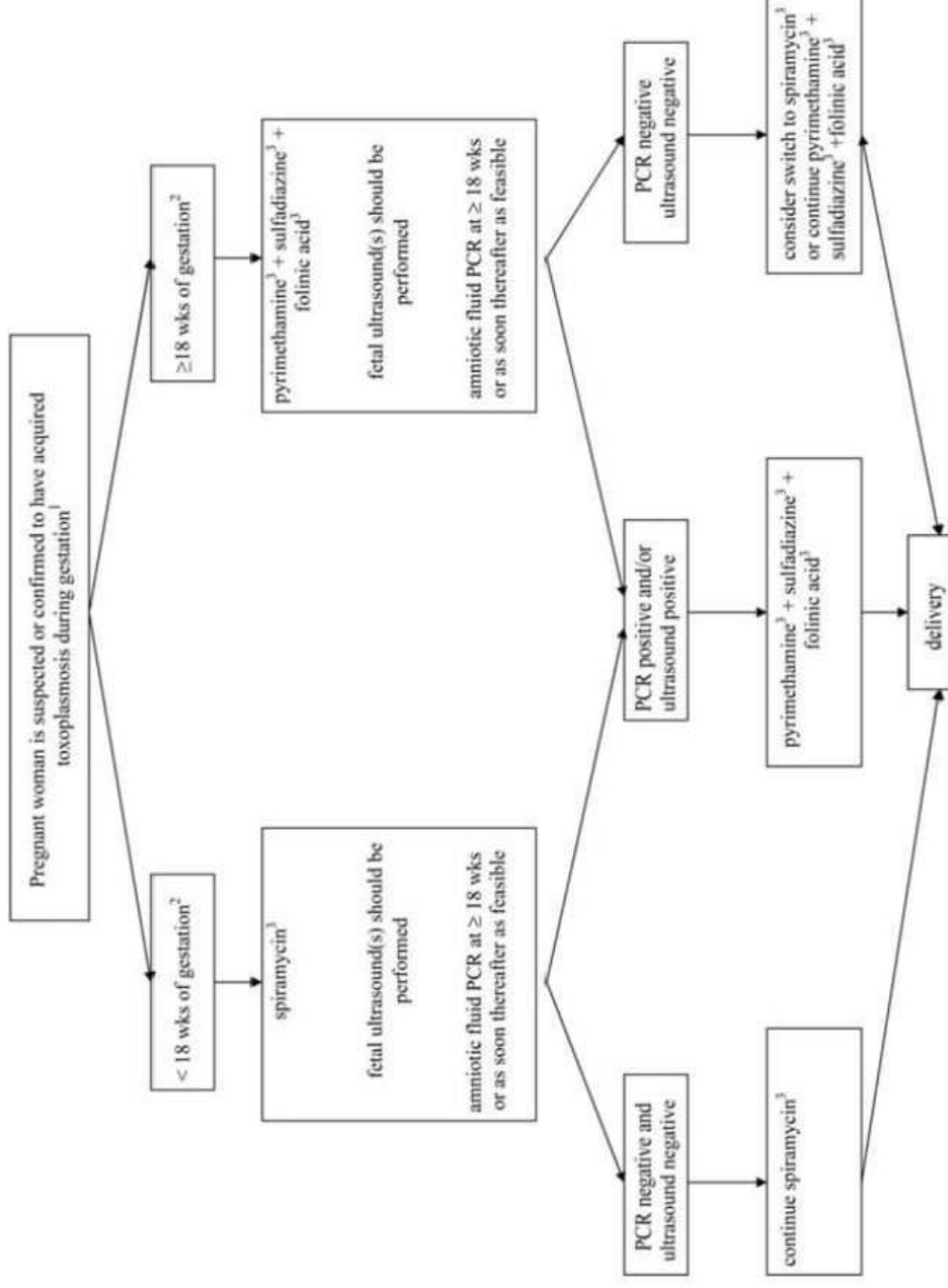
➤ INTERRUZIONE DI GRAVIDANZA

- **NB:** considerare il buon outcome anche in presenza di infezione fetale accertata [44].

Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy

Jose G. Montoya and Jack S. Remington

Palo Alto Medical Foundation Toxoplasma Serology Laboratory, Palo Alto, and Department of Medicine and Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California



TERAPIA: PUNTI CRITICI

[PLoS Med.](#) 2010 Oct 12;7(10). pii: e1000351. doi: 10.1371/journal.pmed.1000351.

Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study.

[Cortina-Borja M¹](#), [Tan HK](#), [Wallon M](#), [Paul M](#), [Prusa A](#), [Buffolano W](#), [Malm G](#), [Salt A](#), [Freeman K](#), [Petersen E](#), [Gilbert RE](#); [European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis \(EMSCOT\)](#).

[Lancet.](#) 2007 Jan 13;369(9556):115-22.

Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.

[SYROCOT \(Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis\) study group¹](#), [Thiébaud R](#), [Leproust S](#), [Chêne G](#), [Gilbert R](#).

[Pediatrics.](#) 2008 May;121(5):e1215-22. doi: 10.1542/peds.2007-2169. Epub 2008 Apr 21.

Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study.

[Freeman K¹](#), [Tan HK](#), [Prusa A](#), [Petersen E](#), [Buffolano W](#), [Malm G](#), [Cortina-Borja M](#), [Gilbert R](#); [European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis](#).

[BJOG.](#) 2003 Feb;110(2):112-20.

Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*.

[Gilbert R¹](#), [Gras L](#); [European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis](#).

- C'è evidenza che il trattamento pre-natale riduce le complicanze neurologiche e severe della toxoplasmosi fetale e riduce l'incidenza di lesioni intracraniche dopo la nascita.
- Conoscendo se il trattamento dell'infezione pre-natale riduce il rischio di trasmissione fetale e giustificando i costi dello screening prenatale → non si hanno studi randomizzati a riguardo
- Trattamento con Spiramicina si basa sull'esperienza di Desmonts and Couvreur → efficacia smentita da studi
- Non è stato dimostrato che il trattamento con pirimetamina+sulfadiazina sia più efficace della sola spiramicina



IMPORTANTE IL COUNSELING SUL TRATTAMENTO

Rischi-benefici devono essere discussi con la donna considerando i possibili effetti avversi dei farmaci e le scarse evidenze in letteratura su quale sia il trattamento migliore



BIBLIOGRAFIA

1. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. *Semin Dermatol* 1995; 14:179.
2. Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2011. p.2.
3. Gilbert RE. Congenital toxoplasmosis: Scientific background, clinical management and control. In: *Epidemiology of infection in pregnant women*, 1st ed, Petersen E, Amboise-Thomas P (Eds), Springer-Verlag, Paris 2000.
4. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmots 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. p.947.
5. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, et al. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:55.
6. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ* 2000; 321:142.
7. Minot S, Melo MB, Li F, et al. Admixture and recombination among *Toxoplasma gondii* lineages explain global genome diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:13458.
8. Wendte JM, Miller MA, Lambourn DM, et al. Self-mating in the definitive host potentiates clonal outbreaks of the apicomplexan parasites *Sarcocystis neurona* and *Toxoplasma gondii*. *PLoS Genet* 2010; 6:e1001261.
9. Frazão-Teixeira E, Sundar N, Dubey JP, et al. Multi-locus DNA sequencing of *Toxoplasma gondii* isolated from Brazilian pigs identifies genetically divergent strains. *Vet Parasitol* 2011; 175:33.
10. *Toxoplasma gondii* Louis M. Weiss and Kami Kim eds Academic Press London 2007.
11. Tenter AM, Hecker AR et al. *Toxoplasma gondii* : from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000; 30:1257-58.
12. Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J, et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998; 105:1032.
13. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57:1.
14. Gilbert RE, Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol* 2000; 84:224.
15. Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S, et al. Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect* 1999; 123:283.
16. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, et al. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2:e277.

BIBLIOGRAFIA

17. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1858.
18. Varella IS, Canti IC, Santos BR, et al. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104:383.
19. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369:115.
20. American Academy of Pediatrics. *Toxoplasma gondii* infections (toxoplasmosis). In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th, Pickering LK. (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2012. p.720.
21. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999; 353:1834.
22. 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.
23. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, et al. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1:241.
24. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; 31:881.
25. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; 66:767.
26. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:375.
27. 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.
28. Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1223.
29. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9:135.
30. Binquet C, Wallon M, Quantin C, et al. [Evaluation of prevention strategies for congenital toxoplasmosis: a critical review of medico-economic studies]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; 50:475.

BIBLIOGRAFIA

31. McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1383.
32. American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. Seventh edition. 2012. page 434.
33. Paquet C, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35:78.
34. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:554.
35. Thalib L, Gras L, Romand S, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005; 112:567.
36. Wallon M, Franck J, Thulliez P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115:727.
37. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, et al. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn* 2003; 23:558.
38. Linee Guida SIEOG 2010: 3. Indicazioni allo studio RMF
39. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. [Fetomaternal therapeutic follow-up of spiramycin during pregnancy]. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44:539.
40. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 Suppl B:193.
41. Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, et al. Treatment of toxoplasmosis in pregnancy: concentrations of spiramycin and neospiramycin in maternal serum and amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:12.
42. Godofsky EW. Treatment of presumed cerebral toxoplasmosis with azithromycin. *N Engl J Med* 1994; 330:575.
43. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS, et al. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:34.
44. Freeman K, Salt A, Prusa A, et al. Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatr* 2005; 5:23.