

Il neonato con toxoplasmosi congenita: clinica, terapia e follow-up

Lina Bollani, Mauro Stronati

Dipartimento Materno Infantile, S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Proceedings

Articoli Selezionati del "3° Convegno Pediatrico del Medio Campidano" · Guspini · 25 Maggio 2013

Guest Editor: Roberto Antonucci

Abstract

Toxoplasmosis is a parasitic zoonosis which occurs worldwide, but is prevalent in Europe, South America and Africa. When infection occurs for the first time during pregnancy, mother to child transmission of the parasite can cause congenital toxoplasmosis. Rate of congenital infection ranges from less than 0.1 to approximately 1 per 1,000 live births. The risk of transmission depends on the gestational age at the time of maternal infection. A diagnosis of congenital toxoplasmosis is usually considered in infants who present: hydrocephalus, chorioretinitis, and intracranial calcifications, but this triade is very rare. Approximately 85% of the infants with congenital toxoplasmosis are clinically normal at birth; however, sequelae of infection may become apparent only months or even years later. Chorioretinitis is the main complication of congenital toxoplasmosis, late onset retinal lesions and relapse can appear many years after birth, but the overall ocular prognosis is satisfactory when infection is identified and treated accordingly. Fortunately, serious neonatal forms and severe neurological impairment have become rare, but prompt treatment of children with convulsions, abnormal muscle tone, hydrocephalus, may improve the prognosis and result in almost normal outcome. For infants who have congenital toxoplasmosis, treatment soon after birth for 1 year with pyrimetamine, sulfadiazine and leukoverin led to remarkable resolution of serious, active disease. A long follow-up is necessary to assess the long-term outcome of children and young adults with congenital toxoplasmosis, that is favourable for the majority of cases. Epidemiological surveillance needs to be improved in order to determine the effectiveness of prevention programs.

Keywords

Newborn, congenital toxoplasmosis, retinochoroiditis, risk factors, follow-up.

Corresponding author

Lina Bollani, Dirigente medico I livello, Dipartimento Materno Infantile, S.C. di Neonatologia, Patologia Neonatale e Terapia Intensiva, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; tel.: +390382502518; e-mail: l.bollani@smatteo.pv.it.

How to cite

- Bollani L, Stronati M. Il neonato con toxoplasmosi congenita: clinica, terapia e follow-up. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030104. doi: 10.7363/030104.
- Bollani L, Stronati M. [Congenital toxoplasmosis: clinical manifestation, treatment and follow-up]. [Article in Italian]. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030104. doi: 10.7363/030104.

Introduzione

La toxoplasmosi è la più importante malattia parassitaria in Europa e la forma congenita ne è l'espressione più grave. La toxoplasmosi congenita si verifica dopo un'infezione primaria, spesso asintomatica, contratta da una gravida recettiva.

L'incidenza stimata dell'infezione toxoplasmica acquisita in donne gravide è di circa 1-6/1.000 gravidanze, mentre l'incidenza della toxoplasmosi congenita in Europa si aggira intorno a 0,5-3/1.000 nati vivi, mentre negli USA è intorno a 0,1-1/1.000.

Secondo il SYROCOT (Systemic Review on Congenital Toxoplasmosis study group) una gravida infetta darà alla luce un neonato con toxoplasmosi congenita nel 29% dei casi [1].

Il rischio che il toxoplasma superi la barriera placentare, e possa quindi infettare il feto, dipende dall'epoca di gravidanza in cui si verifica la sierconversione materna. Dai dati più recenti la probabilità di trasmissione è stimata essere il 15% a 13 settimane, il 44% a 26 settimane e il 71% a 36 settimane, per raggiungere il 90% nelle ultime settimane di gestazione [1].

La gravità del danno embrio-fetale è invece inversamente correlata all'epoca gestazionale della sierconversione materna: i nati da madre con infezione nel primo trimestre di gravidanza più frequentemente mostrano segni di una toxoplasmosi grave; al contrario, la maggior parte di quelli la cui madre ha contratto l'infezione nell'ultimo trimestre (e acquisita dal feto oltre la 30^a settimana) ha un'infezione subclinica, confermata dagli accertamenti sierologici specifici eseguiti nel corso del primo anno di vita.

Nella metanalisi condotta dal SYROCOT, su un gruppo di neonati europei infetti, il 19% presenta almeno un tipo di manifestazione clinica nel primo anno di vita, in particolare il 14% ha lesioni oculari e il 9% lesioni intracraniche diagnosticate mediante l'ecografia cerebrale [1].

Lo stesso studio rileva che, con il progredire dell'età gestazionale al momento della sierconversione materna, si riduce il rischio di lesioni intracraniche dal 20,6%, per un'infezione del primo trimestre, allo 0,6%, per quelle dell'ultimo trimestre; il declino della probabilità di avere lesioni oculari risulta invece meno significativo [1].

Esistono in natura tre differenti ceppi virulenti designati come tipo I, II e III, che differiscono in virulenza e pattern epidemiologici di occorrenza. Il genotipo II è quello maggiormente frequente in Europa, mentre i genotipi I/III sono per lo più isolati negli animali e nel Sud America. Anche la gravità clinica della forma acquisita è variabile nelle diverse realtà geografiche, sia per la dose infettante, che per differenze di virulenza nei 3 ceppi (tipo I, II e III) geneticamente individuati di *T. gondii*. In Africa e America Centrale sono inoltre stati isolati ceppi cosiddetti atipici (ricombinanti), che presentano generalmente virulenza maggiore [2].

Manifestazioni cliniche

La toxoplasmosi congenita, che in epoca neonatale è del tutto asintomatica nell'85% dei casi, può manifestarsi alla nascita o nei primi mesi di vita, con sintomi che variano notevolmente per gravità ed interessamento d'organo, o divenire evidente nell'infanzia o nell'adolescenza attraverso deficit visivi o sequele tardive a carico del sistema nervoso centrale.

La classica triade (idrocefalia, calcificazioni intracraniche e corioretinite), è divenuta molto rara, ma comunque 2/3 delle manifestazioni cliniche coinvolgono il sistema nervoso centrale e l'occhio.

Le manifestazioni neonatali, variamente presenti, comprendono: idrocefalia, microcefalia, calcificazioni endocraniche, corioretinite, cataratta, convulsioni, nistagmo, ittero, petecchie, anemia, prematurità e basso peso; nessuno dei sintomi è patognomonico per toxoplasmosi, ma tutti possono essere riconducibili ad altre infezioni congenite (CMV, Herpes simplex, rosolia, sifilide) o ad una infezione generalizzata [3].

Ne deriva che, in assenza di diagnosi prenatale, il sospetto di toxoplasmosi congenita, nei casi

asintomatici, nasce eccezionalmente sulla base dell'esame obiettivo, ma quasi sempre sulla base dell'anamnesi sierologica specifica della madre in gravidanza.

Il neonato con infezione subclinica è un neonato asintomatico in cui gli esami sierologici e/o parassitologici pre- o post-natali abbiano documentato l'infezione.

Le conseguenze oftalmologiche sono al primo posto tra le manifestazioni di una toxoplasmosi congenita, in particolare la corioretinite è quella più frequentemente descritta, con incidenza variabile dal 9% al 31% [4].

Dal punto di vista patogenetico, la corioretinite è un processo infiammatorio che inizia negli strati profondi della retina e secondariamente interessa la coroide. La reazione infiammatoria (con edema e infiltrazione dei polimorfonucleati, leucociti, linfociti e plasmacellule) esita in distruzione e disorganizzazione degli strati retinici.

In oftalmoscopia indiretta, il reperto tipico della corioretinite toxoplasmica mostra un'evidente lesione focale biancastra, descritta come "faro nella nebbia" dovuta alla lesione attiva a livello retinico, circondata da una intensa reazione infiammatoria vitreale; le lesioni ricorrenti sono in genere descritte ai bordi di cicatrici corioretiniche.

Pochi autori hanno preso in considerazione le altre possibili patologie oftalmologiche descritte nella toxoplasmosi congenita e che possono contribuire al danno della funzione visiva: strabismo, microftalmia, cataratta, distacco retinico, atrofia del nervo ottico, iridociclite, nistagmo, glaucoma. Alcune di queste manifestazioni si sviluppano più di frequente come conseguenza di un focolaio corioretinico, e in particolare rappresentano un marker indiretto della gravità della toxoplasmosi oculare, soprattutto quando vi siano lesioni che interessano la macula. Molti casi di strabismo (eso-otropia), attribuiti a miopia, nell'86% dei casi erano dovuti ad interessamento maculare [5].

Tra gli accertamenti diagnostici utili in epoca neonatale e nei primi mesi di vita, l'ecografia cerebrale riveste un ruolo importante per mettere in evidenza calcificazioni cerebrali, dilatazione ventricolare, poroencefalia.

Le calcificazioni derivano dal deposito di calcio entro aree di necrosi che fanno seguito a fenomeni di vasculite riguardanti soprattutto la regione periacquoduttale e periventricolare. In linea di massima sono descritti due tipi di calcificazioni: multiple sparse nella materia bianca e nell'area periventricolare delle regioni occipito-parietali e

temporali, o strie curvilineari nei gangli della base e nella testa del nucleo caudato [6].

Tra le più gravi manifestazioni cliniche di interessamento del SNC, l'idrocefalia deriva o da ostruzione dei ventricoli da parte di tessuto necrotico a seguito di una encefalite grave che porta a distruzione della normale architettura cerebrale, o da distruzione del tessuto cerebrale periventricolare. L'idrocefalo da ostruzione dell'acquedotto del Silvio con dilatazione dei ventricoli laterali può talvolta essere l'unica manifestazione di una toxoplasmosi congenita. Le lesioni ampiamente distruttive possono anche dare un quadro gravissimo di poroencefalia.

Un quadro completo delle manifestazioni cliniche della toxoplasmosi congenita e della loro frequenza, viene riportato nella **Tab. 1**.

Terapia

Il trattamento di elezione nella toxoplasmosi congenita rimane l'associazione pirimetamina

Tabella 1. Segni e sintomi in 210 soggetti con infezione congenita certa da *T. gondii* [6, trad. e mod.].

Segni clinici	Neonati esaminati	N° positivi (%)
Prematurità	210	
Peso alla nascita < 2.500 g		8 (3.8)
Peso alla nascita ≥ 2.500-3.000 g		5 (7.1)
IUGR		13 (6.2)
Postmaturità	108	9 (8.3)
Ittero	201	20 (10)
Epatosplenomegalia	210	9 (4.2)
Porpora trombocitopenia	102	3 (1.4)
Anomalie emocromo (anemia, eosinofilia)	210	9 (4.4)
Microcefalia	210	11 (5.2)
Idrocefalia	210	8 (3.8)
Convulsioni	210	2 (5.7)
Ritardo psicomotorio	210	8 (3.8)
Calcificazioni endocraniche (Rx)	210	11 (5.2)
Anomalie ecografiche	49	24 (11.4)
Anomalie TAC cerebrale	13	5 (10)
Anomalie EEG	191	11 (84)
Anomalie del liquor	163	16 (8.3)
Microftalmia	210	56 (34.2)
Strabismo	210	6 (2.8)
Corioretinite	210	11 (5.2)
Unilaterale		34 (16.1)
Bilaterale		12 (5.7)

e sulfamidico. Entrambi i farmaci sono efficaci sulla forma attiva del ciclo vitale del parassita (tachizoita), il razionale della terapia durante l'infezione acuta è appunto quello di distruggere i tachizoiti e prevenirne la trasformazione in nuove cisti, su cui questi farmaci non sono attivi. [7]

Definita la diagnosi, la terapia con pirimetamina e sulfadiazina dovrebbe essere intrapresa con lo scopo di prevenire la notevole incidenza di sequele tardive segnalate nei bambini che ricevono inadeguato o nessun trattamento.

La pirimetamina, scoperta nel 1950 da una serie di ricerche impostate allo scopo di migliorare l'attività antimalarica di alcune sostanze, fu dapprima utilizzata su animali infettati in via sperimentale con *T. gondii* e quindi nell'uomo. Somministrata per via orale, la pirimetamina è assorbita lentamente, ma completamente, a livello del tubo gastroenterico, presenta un'emivita sierica nel neonato di circa 60 ore, rimane a lungo nell'organismo e raggiunge nel liquor una concentrazione di circa il 10-20% dei concomitanti livelli sierici.

La pirimetamina è utilizzata in associazione ad un sulfamidico, grazie all'effetto sinergico contro il *T. gondii*; l'attività combinata dei due farmaci è di otto volte superiore a quella ottenibile con la somma dei singoli effetti. Grazie a questa azione sinergica sulla via di sintesi dei folati, è possibile ridurre il dosaggio della pirimetamina e quindi moderarne gli effetti ematotossici.

In particolare, la pirimetamina come meccanismo d'azione inibisce la diidrofolato reductasi, importante nella sintesi delle basi pirimidiniche; ne deriva pertanto una possibile, ma reversibile, depressione del midollo osseo. La neutropenia, comunque reversibile, è l'effetto tossico più frequente benché si possa verificare anche riduzione delle piastrine ed anemia [8].

Meno frequentemente possono aversi disturbi gastrointestinali e vomito; l'intossicazione acuta da sovradosaggio accidentale, nei neonati, dà inappetenza, vomito, ma soprattutto ipereccitabilità e convulsioni [8, 9].

Il dosaggio della pirimetamina è di 1 mg/kg/die ogni 12 ore per i primi 2 giorni di terapia, quindi è di 1 mg/kg/die in unica somministrazione per 2-6 mesi; oltre questo periodo si prosegue con la stessa dose per tre giorni alla settimana (lunedì, mercoledì, venerdì) fino all'anno [6].

Nel nostro reparto viene riservato il trattamento quotidiano di pirimetamina per i primi sei mesi ai neonati con sintomatologia clinica, mentre i neonati con infezione subclinica, dopo i primi due

mesi di trattamento, proseguono con tre giorni alla settimana fino all'anno.

I sulfamidici, in base alle loro caratteristiche chimiche, sono in grado di inibire la diidrofolato-sintetasi necessaria per la sintesi dell'acido folico nella moltiplicazione dei batteri. Nella terapia della toxoplasmosi, la sulfadiazina sembra essere il sulfamidico più attivo, somministrata per via orale è rapidamente e completamente assorbita dal canale gastroenterico, l'emivita plasmatica di 12-19 ore la rende preferibile ad altri sulfamidici, la sua concentrazione nel liquor raggiunge il 50% di quella plasmatica; escreta per via renale, se ne deve considerare l'effetto nei pazienti con insufficienza renale e nei soggetti con deficit di G6PD.

La sulfadiazina si somministra al dosaggio di 100 mg/kg/die in 2 somministrazioni giornaliere per 12 mesi di terapia [6].

La tollerabilità di entrambi i farmaci è stata giudicata buona e non sono segnalati effetti di tossicità, né discrasie ematologiche o patologie maligne a insorgenza tardiva, nei neonati che siano stati trattati a lungo con pirimetamina e sulfadiazina [8].

Per prevenire la depressione midollare, si deve sempre associare l'acido folinico al dosaggio di 10-20 mg tre volte alla settimana [6]; altri preferiscono 50 mg in dose unica settimanale.

Qualora compaia una transitoria neutropenia in corso di terapia, può essere necessario aumentare la prescrizione dell'acido folinico e/o effettuare una temporanea sospensione della pirimetamina.

Sono comunque necessari controlli programmati della crasi ematica, ogni 7-15 giorni secondo alcuni autori, ogni 15-30 giorni secondo altri; inoltre è anche opportuno effettuare periodicamente un esame urine per evidenziare un'eventuale cristalluria dovuta alla scarsa solubilità della sulfadiazina. Questo inconveniente può essere tuttavia evitato con una buona idratazione del paziente.

In Francia, è routinario l'impiego del Fansidar®, in cui la pirimetamina è in combinazione con la sulfadossina, avente emivita di 120-195 ore e legame plasmatico del 90%. Questa associazione offre il vantaggio di ridurre il numero delle somministrazioni ad un'unica dose ogni 10-14 giorni e di migliorarne la compliance, ma sono state descritte rare manifestazioni cutanee anche gravi, da intolleranza del sulfamidico long acting, quali rash, epidermolisi, sindrome di Lyell, che hanno imposto la sospensione della terapia [7].

Sono ancora insufficienti i dati di farmacocinetica sia dell'azitromicina, che sembra avere

buona concentrazione tissutale ed intracellulare oltre ad attività in vivo contro il *T. gondii*, sia dell'atovaquone, che sembra essere attivo sulle forme cistiche, ma il cui uso non è ancora consentito nella gravida e nel neonato. Entrambi questi farmaci sono comunque stati utilizzati in seconda battuta, in soggetti immunocompromessi che avevano manifestato reazioni avverse alla pirimetamina e sulfamidici [7, 10].

Ad oggi, non vi è consensus circa la durata ottimale della terapia; in Danimarca è prescritta per tre mesi, secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sostenuta dal rationale che la durata della parassitemia può persistere fino a quattro settimane; in alcuni centri della Francia e in Svizzera è proseguita fino a 12-24 mesi [7].

In Francia è attualmente in corso uno studio (TOSCANE) randomizzato controllato con l'obiettivo principale di valutare l'efficacia di due strategie differenti nella prevenzione della corioretinite nelle forme non severe di toxoplasmosi congenita. La terapia iniziale, con l'associazione pirimetamina e sulfamidico, è effettuata in entrambi i gruppi per tre mesi; in seguito un gruppo prosegue fino a nove mesi di età con l'associazione pirimetamina e sulfadossina (Fansidar®), mentre nell'altro la terapia viene sospesa. La durata complessiva dello studio è di due anni, durante i quali si mantiene uno stretto follow-up clinico ed oftalmologico dei neonati reclutati [11].

Se il neonato, oltre ai segni clinici dell'infezione, dovesse presentare processi infiammatori (corioretinite attiva, iperproteinorachia, ecc.) sarà opportuno associare un corticosteroide (prednisone: 1 mg/kg/die in due dosi per os) che andrà gradualmente sospeso dopo la risoluzione dei segni infiammatori [6].

Follow-up

Il follow-up del neonato con infezione congenita riguarda in particolare l'aspetto oftalmologico, ecografico, neurologico, uditivo e sierologico.

Wallon e collaboratori per primi si preoccuparono di valutare dal punto di vista prognostico la possibilità della comparsa tardiva di nuove lesioni oculari o della ricorrenza di lesioni già note attraverso un follow-up proseguito fino all'età di 14 anni in bambini con infezione congenita adeguatamente trattati. Il 24% dei soggetti reclutati sviluppava almeno una lesione oculare nel corso del follow-up della durata media di sei anni e il tempo

intercorso tra la prima e la seconda lesione oculare variava da 1,5 a 10 anni [4].

In uno studio di Faucher e collaboratori, l'incidenza della lesione retinica interessava il 18,9% degli infetti e la prima lesione retinica compariva, in un caso, 12 anni dopo la nascita [12].

Dal momento che le patologie oculari associate alla corioretinite possono comparire più tardivamente nella vita, e talvolta rimanere imprevedibili, è importante proseguire un follow-up a lungo termine, soprattutto nei bambini con lesioni della macula. I genitori debbono essere consapevoli, non solo del rischio della corioretinite, ma anche delle patologie associate e delle loro conseguenze.

Allo scopo di individuare fattori di rischio predittivi per lo sviluppo di corioretinite, è stato condotto uno studio retrospettivo su 300 neonati con toxoplasmosi congenita trattata con pirimetamina e sulfadiazina per un anno. In un'analisi sia univariata che multivariata, è risultato che la presenza di calcificazioni cerebrali nell'ecografia cerebrale eseguita alla nascita accresceva il rischio di sviluppare una corioretinite prima dei due anni di vita [13].

In uno studio prospettico condotto in 6 centri europei, la presenza di anomalie endocraniche all'ecografia fetale e di manifestazioni cliniche neurologiche o sistemiche, entro i quattro mesi di vita, erano le principali condizioni predittive di una corioretinite entro i quattro anni di vita. L'implicazione pratica di questi risultati dovrebbe essere che si richiede una sorveglianza oftalmologica maggiore nei soggetti che alla nascita presentano calcificazioni endocraniche [14].

C'è uniformità tra i vari centri nel programmare un follow-up che preveda un controllo del fondo oculare, eseguito in oftalmoscopia indiretta, ogni tre mesi nel primo anno di vita, ogni sei mesi nel secondo e almeno una volta all'anno successivamente, senza limiti di età, tenuto conto che la compliance migliora considerevolmente con gli anni.

L'effetto delle lesioni sulla capacità visiva dipende dalla loro relazione topografica rispetto alla macula e al nervo ottico; l'acuità visiva non è danneggiata dalle lesioni periferiche, e quelle che interessano la macula in genere sono monolaterali.

Peyron e collaboratori, mediante lo *Psychological General Well-Being Index* e attraverso un questionario *Visual Functioning (VF14)*, hanno indagato la qualità di vita (ansia, depressione, self control, vitalità) di adulti noti per avere contratto la toxoplasmosi congenita. Il questionario riguardava le difficoltà correlate al deficit visivo

nell'adempimento dei compiti routinari della vita quotidiana. Gli Autori concludono che, nella maggior parte dei casi, la toxoplasmosi congenita non compromette la qualità di vita a lungo termine, o limita le performance visive dei pazienti affetti; inoltre non sembra esservi evidenza di limitazioni nelle funzioni cognitive poiché il livello scolastico è persino più alto di quello della popolazione generale [15].

A fronte di numerosi studi, per lo più focalizzati sulla patologia retinica della toxoplasmosi congenita, si ha poca documentazione sulle valutazioni sistematiche e prospettive circa l'aspetto neurologico, cognitivo e motorio di questi bambini; soprattutto per la difficoltà di condurre un follow-up neurologico a lungo termine.

Nelle pubblicazioni degli anni '60, si distinguevano sequele neurologiche maggiori (idrocefalia, microcefalia, convulsioni, grave ritardo psicomotorio) e minori (disfunzione cerebellare lieve e ritardo transitorio dello sviluppo psicomotorio).

I primi studi hanno dimostrato che i neonati con toxoplasmosi congenita non trattati con anomalie sistemiche e neurologiche alla nascita sviluppavano quasi costantemente ritardo mentale, convulsioni e spasticità. Autori come Eichenwald (1960), Wilson (1980), Koppe (1986), segnalavano infatti che i neonati con manifestazioni neurologiche alla nascita, se non trattati, a quattro anni di età avevano oltre l'85% di probabilità di avere ritardo mentale, l'81% di manifestare convulsioni, il 60% di perdere la vista, il 33% di idro/microcefalia e dal 14% fino al 26% di sordità [16-18].

Attualmente, gravi anomalie neurologiche sono divenute rare, anche perché, qualora lo screening ultrasonografico fetale mostri importanti lesioni intracraniche, in diversi centri è proposta l'interruzione di gravidanza [19].

Anomalie neurologiche sono comunque possibili e i fattori predisponenti sembrano essere l'infezione materna del primo trimestre di gravidanza, la mancanza di terapia prenatale, la presenza di corioretinite e segni clinici alla nascita. Una tempestiva terapia dei neonati con segni neurologici (idrocefalia, convulsioni, anomalie del tono muscolare) può decisamente migliorare la prognosi e l'outcome neurologico [20, 21].

Roizen afferma che gli esiti neurologici e di sviluppo sono stati significativamente migliori per la maggior parte dei bambini trattati rispetto ai non trattati o trattati per un solo mese. Benché il livello delle funzioni cognitive di quelli molto

compromessi fosse inferiore a quello dei fratelli non infettati, non si è osservato un deterioramento significativo della funzione neurologica e cognitiva dei bambini posti in terapia [22].

Una sistematica review sulla prevalenza della sordità neurosensoriale nell'infezione toxoplasmica congenita è molto rassicurante, infatti questa risulta essere nulla nei neonati trattati per 12 mesi con terapia specifica iniziata precocemente [23].

Questo dato è confermato anche dal *National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study*, che segnala nessun caso di perdita dell'udito tra neonati con sintomatologia neurologica moderata o severa trattati alla nascita [21].

Conclusioni

Sforzi ulteriori sono necessari per attuare più efficaci misure di prevenzione dell'infezione in gravidanza, sia attraverso una capillare informazione ed educazione sanitaria, sia, soprattutto, con uno screening mensile nelle gravide, al fine di intraprendere al più presto una terapia specifica [24].

Rima McLeod, in una pubblicazione che ripercorre la storia della toxoplasmosi congenita, conclude in discussione con questa osservazione: "Attualmente i dati della letteratura disponibili suggeriscono che le strategie terapeutiche correntemente utilizzate si sono dimostrate, in trials clinici controllati, efficaci e sicure; pertanto siamo obbligati al trattamento di questa malattia con farmaci di dimostrata efficacia contro il parassita. Questo perché in assenza del trattamento si possono sviluppare lesioni oculari e cerebrali che durano tutta la vita" [25].

Declaration of interest

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Bibliografia

1. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-22.
2. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis*. 2009;186:684-89.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965-76.
4. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 2004;113:1567-72.

5. Kodjikian L, Wallon M, Flleury J, Denis P, Binquet C, Peyron F, Garweg JG. Ocular manifestation in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:14-21.
6. Remington JS, Klein J, Wilson CB, Nizet CB, Nizet V, Maldonado Y. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y (Eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant 7th ed.* Philadelphia: WB Saunders, 2011.
7. Petersen E, Schmitdt DR. Sulfadiazine and pyrimethamine in postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;1(1):175-83.
8. Schmidt DR, Hogh B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Pediatr*. 2006;165:19-25.
9. Genuini M, Freihuber C, Girard I, de Mongolfier I, Kieffer F, Mitanchez D. Intossication néonatale à la pyriméthamine: un risque lié à l'absence de forme galénique pédiatrique? *Arch Pediatr*. 2011;16:1084-6.
10. Derouin F, Almadany R, Chau F, Rouveix B, Pocard JJ. Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:997-1001.
11. Wallon M, Kieffer F, Binquet C, Thulliez P, Garcia-Méric P, Dureau P, Franck J, Peyron F, Bonnin A, Villena I, Bonithon-Kopp C, Gouyon J-B, Masson S, Félin A, Cornu C. Toxoplasme congénitale: comparaison randomisée de stratégies de prévention des rétinochoroïdites. *Thérapie*. 2011;66(6):473-80.
12. Faucher B, Marcia-Meric P, Franck J, Minodier P, Francois P, Gonnet S, L'ollivier C, Piarroux R. Long term outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *J Infect*. 2012;64:104-9.
13. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinchorioiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:27-32.
14. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, Cortina-Borja M, Gilbert R. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2008;121:e1215-22.
15. Peyron F, Garweg J, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;7: 597-600.
16. Eichenwald HF. A study of congenital toxoplasmosis with particular emphasis on clinical manifestations, sequelae, and therapy. In: Siim JC (Ed.). *Human Toxoplasmosis*. Copenhagen: Munksgaard, 1960.
17. Koppe YG, Loewer-Sieger DH, De Roeve-Bonnet H. Results of 20-years follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1986;1:254-6.
18. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics*. 1980;66:767-74.
19. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, Bloom MC, Rolland M, Sarramon MF, Roques C, Fournié A. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet*. 1994;344(8914):36-9.
20. Cortina-Borja M, 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). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;12:7.
21. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, Jalbrzikowski J, Remington J, Heydemann P, Noble AG, Mets M, Holfels E, Withers S, Latkany P, Meier P; Toxoplasmosis Study Group. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(10):1383-94.
22. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, Mets MB, Stein L, Patel D, Meier P. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 1995;95(1):11-20.
23. Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg B, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:707-11.
24. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinsult S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital Toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1223-31.
25. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:320-44.