

Il Complesso TORCH

Durante la vita intrauterina il feto, nei confronti degli agenti infettivi, si trova contemporaneamente in una situazione di alta protezione, grazie alle barriere naturali ed immunologiche materne, sia in una situazione di elevata ricettività.

Tra le infezioni pre-perinatali meritano una particolare menzione quelle appartenenti ad un gruppo denominato "Complesso TORCH"

Toxoplasmosi Others Rosolia Citomegalovirus Herpes simplex

TOXOPLASMOSI

La Toxoplasmosi è una zoonosi sostenuta da un coccidio denominato *Toxoplasma gondii*, un parassita intracellulare obbligato, oggi parzialmente indipendente dall'ospite definitivo: il gatto.

L'infezione da *Toxoplasma g.* è molto frequente nell'uomo e presenta un grado di diffusione quasi uniforme per quanto riguarda la popolazione mondiale.

La via più frequente di penetrazione del *Toxoplasma* è quella per ingestione e, se sono trascurabili la via trasfusionale o quella da trapianto, grande importanza riveste l'infezione transplacentare nella direzione materno-fetale.

Nel soggetto adulto, sano ed immunocompetente, l'infezione è normalmente asintomatica mentre nei soggetti immunodepressi le implicazioni cliniche possono essere di estrema gravità.

TOXOPLASMOSI e GRAVIDANZA

L'infezione da *Toxoplasma*, contratta prima del concepimento, conferisce alla donna un'immunità permanente, mentre l'infezione contratta durante la gravidanza può essere trasferita al feto con conseguenze cliniche che variano secondo il periodo della gestazione.

Nel I° trimestre l'infezione può provocare l'aborto per gravi danni al feto, mentre dopo il I° trimestre l'infezione può dare origine a danni funzionali permanenti oppure sfociare in danni tardivi con interessamenti neurologici ed oculari ma compatibili con la vita. La frequenza della trasmissione materno fetale varia durante il periodo di gravidanza da impossibilità di contagio fetale nelle prime 2 settimane in quanto l'embrione non si è ancora insediato nella mucosa uterina, a percentuali di circa 1-2% nelle madri che si sono infettate fra la 3° e la 10° settimana fino a valori superiori al

50% verso il termine della gravidanza.

DIAGNOSI

La diagnosi di Toxoplasmosi si basa soprattutto sulla rilevazione di anticorpi specifici diretti contro l'agente infettivo.

Anticorpi anti-Toxoplasma (IgM e IgG)

E' importante stabilire se la paziente si è infettata in gravidanza e se la sierconversione è avvenuta tra la 3° e la 25° settimana, periodo nel quale i rischi di danno clinico sono più gravi.

Per la natura della risposta immunitaria a seguito dell'esposizione al *Toxoplasma*, l'andamento della sierconversione avviene secondo i criteri classici:

- 1) comparsa di anticorpi di tipo IgM entro una settimana dall'infezione**
- 2) comparsa degli anticorpi IgG dopo alcuni giorni**
- 3) scomparsa graduale delle IgM nell'arco di qualche mese-anno, impennata delle IgG (circa 2 mesi) e loro discesa lenta e graduale fino a plateau**

La presenza di IgM anti Toxoplasma al primo accertamento in gravidanza richiede ulteriori approfondimenti al fine di stabilire il periodo di esordio dell'infezione.

Da alcuni anni è disponibile il test di avidità delle IgG che consen-

te di accertare da quanto tempo il soggetto infetto produce le IgG specifiche. Questo esame è in grado di rilevare se un paziente ha contratto l'infezione negli ultimi 3-4 mesi o da più tempo. E' pertanto possibile valutare il reale rischio fetale, legato esclusivamente all'esordio dell'infezione dopo il concepimento. I risultati ottenuti in numerose casistiche consentono di escludere un'infezione recente in almeno 8 su dieci gravide positive per IgM. Se l'esame rileva risultati compatibili con insorgenza dell'infezione nel periodo postconcezionale la paziente deve essere avviata immediatamente allo specialista ostetrico per accertamenti successivi (controllo clinico, terapia antibiotica specifica, ecografia ecc.). Qualora ritenuto opportuno, lo specialista ostetrico potrà ricorrere ad esame sul liquido amniotico dopo la 18° settimana di gestazione per richiedere accertamenti di biologia molecolare per presenza di DNA del Toxoplasma.

La positività del test sul liquido

amniotico indica l'avvenuta trasmissione dell'infezione al feto.

Sono stati descritti rari casi di **presenza di IgM specifiche, senza comparsa delle IgG.**

Molto probabilmente si tratta di soggetti che, sotto stimoli antigenici diversi, producono anticorpi che reagiscono crociatamente simulando un'infezione toxoplasmica.

Pertanto il ruolo centrale delle IgM quali indicatori di Toxoplasmosi esordiente e/o recente deve necessariamente tenere conto di alcune eccezioni al modello classico di risposta immunitaria.

IgM	IgG	Descrizione
assenti	assenti	Soggetto NON PROTETTO suscettibile di infezione. In gravidanza effettuare controlli periodici
assenti	presenti	Soggetto IMMUNE o PROTETTO. Non sono necessari controlli durante la gravidanza
presenti	assenti	Dopo conferma del quadro sierologico (2-3 settimane). Se le IgM specifiche sono confermate e sono rilevate anche le IgG, INFEZIONE RECENTE
presenti	presenti	Approfondire la natura del quadro sierologico. Eventualmente determinare l'avidità delle IgG. In caso di bassa avidità probabile INFEZIONE RECENTE

CONCLUSIONE

La condizione ottimale per evitare inutili situazioni di stress in gravidanza legati alla persistenza delle IgM, richiede la definizione della condizione immunologia in età fertile nel periodo precedente il concepimento e rappresenta il punto di partenza per la prevenzione/gestione di un'eventuale infezione fetale.

Infatti la diagnostica in fase pregravidica è molto semplice non ponendo tutti quegli interrogativi che influenzano significativamente l'accertamento dell'infezione in gravidanza.

CITOMEGALOVIRUS

Il Citomegalovirus umano (CMV), famiglia delle Herpesviridae, è un virus rotondeggiante caratterizzato dall'aver uno spettro d'ospite ristretto ed una patogenicità abbastanza limitata, dal momento che la stragrande maggioranza delle infezioni decorre in modo subclinico.

Come altri virus della famiglia, il CMV è fortemente connesso con la cellula ospite ed il suo diffondersi nel tessuto avviene per trasferimento da una cellula a quella adiacente. Questo meccanismo di diffusione spiega perché la neutralizzazione del virus da parte degli anticorpi rimane spesso senza esito.

Il CMV, oltre ad avere una attività immunodepressiva, induce fenomeni di autoimmunità. Sono infatti descritte alte percentuali di auto-reattività in pazienti con mononu-

cleosi da CMV, testimoniate da presenza di crioglobuline, fattori reumatoidi, anticorpi nucleari, positività al Coombs.

Nel corso della vita la maggioranza degli individui va incontro ad infezione da CMV che, di norma, evolve senza sintomi morbosi. Si ritiene che gli esseri umani siano il solo reservoir per il CMV.

La via di trasmissione avviene per contatto interumano stretto o per via trasfusionale.

L'infezione congenita, trasmessa dalla madre che si infetta durante la gestazione al feto, può presentare nel neonato sintomatologie evidenti quali: *ittero, splenomegalia, polmonite interstiziale.*

Soggetti precedentemente infettati da CMV possono presentare una riattivazione del virus.

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da CMV si basa soprattutto sulla sierologia, ossia sulla dimostrazione della presenza di anticorpi specifici (IgM e/o IgG) che hanno il tipico andamento della risposta immunitaria a seguito di stimolo antigenico.

Il dosaggio degli anticorpi di classe IgM spesso non consente, da solo, di diagnosticare una infezione recente da CMV. Infatti questi anticorpi possono essere presenti in una fase di riattivazione virale oppure persistere oltre l'atteso (IgM residue) oppure essere evocate da un altro tipo di infezione virale.

In questi casi l'interpretazione corretta di un profilo immunologico dovrebbe comprendere anche la determinazione delle IgG e nei casi dubbi, la valutazione dell'avidità delle IgG.

IgM	IgG	Descrizione
assenti	assenti	Soggetto NON PROTETTO suscettibile di infezione. In gravidanza effettuare controlli periodici
assenti	presenti	Soggetto IMMUNE o PROTETTO. Non sono necessari controlli durante la gravidanza
presenti	assenti	Dopo conferma del quadro sierologico (2-3 settimane). Se le IgM specifiche sono confermate e sono rilevate anche le IgG, INFEZIONE RECENTE
presenti	presenti	Approfondire la natura del quadro sierologico. Eventualmente determinare l'avidità delle IgG. In caso di bassa avidità probabile INFEZIONE RECENTE

ROSOLIA

La Rosolia, nonostante fosse stata identificata come entità nosologica dalla fine '800, assunse importanza solo dopo la dimostrazione, a seguito di una vasta epidemia, degli effetti teratogeni dimostrati nei figli delle donne che avevano contratto la malattia durante la gravidanza.

L'agente è un virus ad RNA appartenente alla famiglia Togaviridae.

L'infezione primaria, contratta durante il primo trimestre di gravidanza, può comportare il trasferimento del virus al feto con il coinvolgimento di diversi organi ed apparati.

A livello istopatologico il primo effetto è costituito da necrosi dei tessuti epiteliali infettati.

Nella gravida, la Rosolia può causare morte fetale, nascita di un neonato con malformazioni a diversi gradi di gravità oppure essere senza conseguenze per il neonato.

Un parametro fondamentale nel condizionare gli eventi descritti è rappresentato dall'età della gestazione. Infatti se il contatto avviene nel primo trimestre quasi tutti i neonati presentano segni di infezione e la maggior parte di essi presenta anomalie congenite a carico del cuore, dell'occhio o deficit uditivi.

La riduzione delle anomalie congenite per infezioni in periodi più

avanzati della gravidanza è verosimilmente legata sia ad un sistema immunitario più sviluppato sia ad una fase organogenetica vicina al completamento.

DIAGNOSI

Il primo criterio grossolano di distinzione, all'interno della popolazione, riguarda la presenza di immunoglobuline specifiche, ossia di soggetti immuni (presenza di IgG) da quelli non immuni e pertanto potenzialmente infettabili (assenza di IgG).

Dal momento che la presenza di IgG viene normalmente considerata protettiva, se ne deduce che se in una donna sono rilevabili IgG Rosolia-specifiche, sia prima che durante la gravidanza, questa non necessita di ulteriori controlli.

E' opportuno determinare le IgG 2-3 mesi dopo la vaccinazione per verificare il perdurare dello stato di immunità. Lo stesso controllo andrebbe eseguito su donne in età fertile che sono state vaccinate in età scolare.

La diagnosi di infezione acuta da Rosolia può essere posta mediante la dimostrazione della sieroconversione del soggetto, ossia della comparsa ex-novo di immunoglobuline specifiche.

Nella realtà dei fatti è quasi impossibile sorprendere una sieroconversione attraverso campioni di

sangue prelevati casualmente.

Pertanto l'unico criterio possibile per la diagnosi di infezione recente da Rosolia, al di là dell'isolamento del virus, rimane la positività del campione per IgM. Ma anche in questo caso, per attribuire la caratteristica di esordio dell'infezione, sarebbe essenziale seguire la cinetica delle immunoglobuline.

Normalmente le IgM compaiono circa 1-3 giorni dopo l'esantema, raggiungono il picco massimo in circa 7 giorni e scompaiono entro 8-12 settimane.

Il valore diagnostico delle IgM viene rafforzato dal dato clinico anamnestico di Rosolia accertata. In altri casi la sola positività alle IgM non è condizione sufficiente per determinare un'infezione recente in quanto questo parametro sierologico può risentire della presenza di interferenti, quali i fattori reumatoidi o gli autoanticorpi ANA; oppure, come per altre infezioni, la carica di IgM può persistere ben oltre i tempi canonici.

Un'altra situazione dove le IgM specifiche per la Rosolia non sono indicative di malattia recente, riguarda le infezioni da altri agenti virali (es.: CMV o da Parvovirus B19) che possono dare origine a IgM che mimano, alcune volte anche nei comportamenti cinetici, un'infezione da virus della Rosolia.

I consigli sono pertanto relativi alla determinazione dello status immunitario prima della gravidanza. In caso di positività per IgG specifiche non occorre ulteriore controllo, in caso di negatività sarebbe opportuno procedere alla vaccinazione. In gravidanza la significatività diagnostica di IgM specifiche dovrebbe essere valutata anche attraverso i dati clinici, anamnestici ed epidemiologici suggestivi di infezione.

HERPES SIMPLEX

I Virus dell'Herpes simplex 1 e 2 sono due dei sei virus erpetici che infettano l'uomo che rappresenta l'unico serbatoio naturale. Dei sei virus tre sono neurotropi e tre sono linfotropi.

Con i termini neurotropismo e linfotropismo si intende l'affinità che il virus ha per il tessuto nel quale, dopo la prima infezione, resta in forma latente stabilizzandosi anche per tutta la vita. Questo significa che i virus erpetici sono in grado di riattivarsi periodicamente a seguito di stimoli, dando luogo ad infezioni ricorrenti.

Gli Herpes Simplex in base alle loro caratteristiche biochimiche, immunologiche, cliniche ed epidemiologiche, vengono divisi in due tipi: 1 e 2. Anche se sono sempre più frequenti le osservazioni di infezioni genitali da HSV 1, è ormai accertato che l'Herpes simplex 1 è responsabile di gengivostomatite, herpes perilabiale, cheratite erpetica ed altre patologie, mentre l'Herpes simplex 2 sostiene per lo più infezioni ai genitali ed in genere infezioni alla regione sotto-ombelicale.

L'interesse per la malattia neonatale, che può essere causato da

entrambi i tipi di Herpes, deriva soprattutto da considerazioni di tipo clinico. Infatti l'infezione perinatale dà luogo a conseguenze cliniche che possono essere caratterizzate da un alto tasso di mortalità.

A seguito di infezione primaria, caratterizzata dalla replicazione virale nella sede dell'infezione con le tipiche lesioni erpetiche, il virus tende a migrare lungo gli assoni nervosi in senso centripeto e rimane silente nei gangli del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. In caso di recidiva, scatenata da stimoli di varia natura (esposizione a raggi UV, disordini alimentari, mestruazioni, altre infezioni...), il virus percorre la via inversa ed attraverso le terminazioni nervose, in senso centrifugo, arriva alle superfici mucose e cutanee per dare origine all'infezione ricorrente.

L'immunità umorale, ossia la risposta specifica attraverso l'elaborazione delle Immunoglobuline, contribuisce a modulare e limitare la diffusione del virus, ma nulla può contro l'instaurazione della forma latente del virus e le ricorrenze conseguenti.

Una delle vie più comuni di trasmissione dell'infezione al neonato,

è quella che avviene durante la nascita nel passaggio nel canale del parto. Il grado di infezione dipende molto dalla quantità di secrezione virale, che è diversa se l'infezione è primaria o ricorrente, e dallo stato immunitario della madre.

La sieroconversione è sicuramente l'evento chiave per testimoniare l'avvenuta infezione primaria, mentre la ricerca anticorpale, in caso di recidive, ha scarso significato in quanto non sempre i titoli delle immunoglobuline specifiche si muovono in caso di infezioni ricorrenti.

Tuttavia in gravidanza il grande interesse nel determinare lo stato infettivo della gestante è indirizzato al riconoscimento dell'infezione genitale materna prima del parto in modo da poter ricorrere al taglio cesareo. Infatti se la madre ha un'infezione primaria il rischio di trasmissione, in assenza di una protezione da parte di anticorpi materni, è particolarmente elevato, mentre il rischio scende a meno del 5% in caso di infezione ricorrente.

La diagnosi sierologica dell'infezione da HSV si fonda sulla determinazione degli anticorpi (IgM e IgG) di cui è possibile anche la distinzione di specificità tra Herpes Simplex 1 e 2.

Dr. R. Rescaldani

Dirigente laboratorio Microbiologia
Ospedale S. Gerardo - Monza

Dr.ssa E. Mariani

Immunologia - CAM

Il CAM Centro Analisi Monza comunica che la sezione CAM Polidiagnostico è stata trasferita presso la nuova sede di Viale Brianza, 21 ang. Via Bellini



Centro Analisi Monza

MONZA:

Laboratorio analisi, piazza Trento e Trieste, 11 (tel. 0392397350)
Centro polidiagnostico, viale Brianza, 21 ang. via Bellini (tel. 0392397.1)

Sezione ecologia, via Missori, 12 (tel. 0392397247)

BRESSO: via XXV Aprile, 16 (tel. 026104946)

CESANO MADERNO: via Como, 4 (tel. 0362540550)

DESIO: via Pozzo Antico, 24 (tel. 0362623156)

SEREGNO: piazza Risorgimento, 21 (tel. 0362234251)

VAREDO: via Italia ang. S. Aquilino (tel. 0362582945)

VILLASANTA: piazza Giovanni XXIII, 12 (tel. 039302366)