



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΠΑΙΔΙΩΝ
ΠΟΥ ΓΕΝΝΗΘΗΚΑΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΩΣ
ΟΞΕΙΑ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ-ΡΑΦΑΕΛΑ ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΒΑΣΙΛΙΚΗ (ΒΑΝΑ) ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM:

“PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES”

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF MEDICINE

MASTER THESIS

**SUBJECT: “LONG TERM FOLLOW-UP OF CHILDREN BORN POST
DOCUMENTED PRIMARY, AND POSSIBLY ACUTE TOXOPLASMA
INFECTION DURING PREGNANCY”**

POSTGRADUATE STUDENT: ANASTASIA-RAFAELA TRIANTAFYLLOU

THESIS SUPERVISOR: VASSILIKI (VANA) PAPAEVANGELOU

ATHENS

NOVEMBER 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Στη γέννηση οι περισσότερες περιπτώσεις συγγενούς τοξοπλάσμωσης είναι ασυμπτωματικές. Τα νεογνά υψηλού κινδύνου πρέπει να εξετάζονται ενδελεχώς, ενώ η θεραπεία μειώνει τη συχνότητα επιπλοκών. Ο σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης κοορτής είναι να καταγραφεί η μακροχρόνια παρακολούθηση παιδιών γεννημένων μετά από επιβεβαιωμένη οξεία και πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση. Η συλλογή δείγματος έγινε από δύο ιατρεία λοιμώξεων (Αττική, 2006-2019). Οι γυναίκες ρωτήθηκαν τηλεφωνικώς για το παιδί τους-τελευταία μέτρηση IgG ανοσοσφαιρίνης και πιο πρόσφατη οφθαλμολογική εξέταση. Συνολικά 75/95 γυναίκες απάντησαν και 76 παιδιά καταγράφηκαν. Όλες οι μητέρες έλαβαν αγωγή και 59 υπεβλήθησαν σε αμνιοπαρακέντηση. Θετική PCR στο αμνιακό είχαν 7 μητέρες, χωρίς όμως επιβεβαίωση με καλλιέργεια πειραματοζώων. Όλα τα παιδιά ελέγχθηκαν ως νεογνά για τοξοπλάσμωση, 9 συνολικά έλαβαν θεραπεία (διάμεση διάρκεια 5 μήνες), ενώ 2 έλαβαν για 12. Τα περισσότερα παιδιά (74/76) βρέθηκαν αρνητικά για παρουσία IgG αντισωμάτων και όλα είχαν φυσιολογική βυθοσκόπηση. Η ΘΠΑ (PPV) της PCR στο αμνιακό υγρό υπολογίστηκε σε 28,6%. Από τις 37 γυναίκες με πιθανά οξεία τοξοπλάσμωση, καμία δεν είχε θετική PCR αμνιακού και κανένα από τα 39 παιδιά δεν είχε ΣΤ. Εφόσον τα περισσότερα παιδιά της έρευνας δεν είχαν IgG, εικάζεται ότι το αποτέλεσμα της PCR αμνιακού υγρού ήταν ψευδώς θετικό. Είναι εμφανής η ανάγκη για παραπομπή σε κέντρα αναφοράς, ώστε να εξασφαλιστεί η σωστή παρακολούθηση.

Λέξεις κλειδιά: συγγενής τοξοπλάσμωση, μακροχρόνια παρακολούθηση, βυθοσκόπηση, αντισώματα IgGs

ABSTRACT IN ENGLISH LANGUAGE

Most cases of congenital toxoplasmosis are asymptomatic at birth. High-risk neonates should be tested thoroughly, while treatment administration decreases the incidence of complications. The aim of this retrospective cohort study was to collect medical data on the long-term follow-up of children born after documented primary, and possibly acute toxoplasma infection during gestation. Data was collected from two outpatient clinics on gestational infections (Attica, 2006-2019). Women were interviewed by phone and asked about their offspring-most recent toxoplasma immunoglobulin G (IgG) test results and results from the latest ocular examination. Overall, 75/95 women responded and 76 children were enrolled. All mothers received treatment and 59 underwent amniocentesis. Although 7 amniocenteses were positive by PCR none was confirmed by culture. All 76 children were tested as neonates for toxoplasmosis, 9 received treatment for a median of 5 months, two babies were treated for 12 months. Most children (74/76) were tested negative for toxo-IgG antibodies and all had normal fundoscopy. The PPV of PCR on amniotic fluid was 28,6%. Among the 37 women with possibly acute toxoplasmosis, none had positive PCR results on amniotic fluid and no child out of 39 in total was diagnosed with CT. Since most children lost transplacentally transferred maternal antibodies, one may postulate that toxoplasma DNA detection by PCR in amniotic fluid was false positive. The need for referral to specialized clinics to ensure treatment and follow up is evident.

Keywords: congenital toxoplasmosis, follow-up, fundoscopy, IgGs antibodies

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αφιερώνεται στους γονείς μου, οι οποίοι μου μετέδωσαν το πνεύμα της δια βίου μάθησης, και με στήριξαν και συνεχίζουν να με στηρίζουν στην προσπάθεια αυτή.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εχοντας ολοκληρώσει τη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι υπόχρεη να ευχαριστήσω κάποια άτομα τα οποία και διετέλεσαν σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση αυτής.

Η συμβολή της επιβλέπουσας καθηγήτριας κ. Βάνας Παπαευαγγέλλου, υπήρξε καθοριστική και καίριας σημασίας, τόσο για την επιλογή του θέματος όσο και στην μετέπειτα υποστήριξη και καθοδήγηση, για τη διάρθρωση της παρούσας εργασίας. Επίσης, συνέβαλε σημαντικά καθ'όλη τη διάρκεια των ακαδημαϊκών εξαμήνων της μεταπτυχιακής μου εκπαίδευσης με συμβουλές και οδηγίες. Για αυτή τη συνολική αρωγή θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά την κυρία Αντωνιάδου Αναστασία, αναπληρώτρια καθηγήτρια, και την κυρία Καββαδά Δήμητρα, επιμελήτρια Α' και διευθύντρια ΕΣΥ στη Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο (Π.Γ.Ν.) ΑΤΤΙΚΟΝ. Επίσης ευχαριστώ θερμά και τις κυρίες Γιαμαρέλλου Ελένη, διευθύντρια Α', και Γαλανή Λαμπρινή, αναπληρώτρια διευθύντρια, στη ΣΤ' Παθολογική (Λοιμωξιολογική) Κλινική στο ιδιωτικό νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ. Με διευκόλυναν ιδιαιτέρως στην εύρεση και διαλογή των ιατρικών αρχείων από τα ιατρεία λοιμώξεων της κύησης. Συν τοις άλλοις, παρείχαν ιατρικές πληροφορίες και επιπρόσθετο υλικό για την κατανόηση της τοξοπλάσμωσης στην κύηση.

Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά την οφθαλμίατρο Στουγγιώτη Σοφία, επιμελήτρια Β' στο Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ, που μας διευκόλυνε με την οφθαλμολογική εκτίμηση και παρακολούθηση των παιδιών. Πολύτιμη αρωγή συνεισέφερε και ο κύριος Μεντής Ανδρέας, από τη θέση του ως Ερευνητής Α' στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ (Pasteur), επιβεβαιώνοντας εργαστηριακά ευρήματα από ορισμένα κλινικά περιστατικά.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω εκ βάθους καρδιάς και τις συναδέλφους στον ΑΤΤΙΚΟΝ νοσοκομείο, την κυρία Σαββά Αθηνά, επιμελήτρια Β' στη Δ' Παθολογική Κλινική, και με ιδιαίτερη μνεία την κυρία Δημοπούλου Δήμητρα, παιδίατρο εξειδικευόμενη στην Παιδιατρική

Λοιμωξιολογία. Η συνεισφορά τους στη συλλογή δεδομένων και η γενικότερη στήριξη στα πλαίσια της συγγραφής της διπλωματικής εργασίας, υπήρξαν καθοριστικές και πολύτιμες.

Χωρίς τη συμβολή των προαναφερθέντων ατόμων δε θα ήταν δυνατή η επίτευξη αυτής της διπλωματικής εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εξώφυλλο.....	
Εσώφυλλο.....	1
Περίληψη στα Ελληνικά.....	2
Περίληψη στα Αγγλικά (abstract in English).....	3
Αφιέρωση.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Πίνακας Περιεχομένων.....	7
Επεξηγηματικός Πίνακας Συντομογραφιών.....	11
Πρόλογος.....	12
Εισαγωγή – Σύντομη παρουσίαση του θέματος.....	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΟ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ.....	18
1.1 Ιστορική αναδρομή και κύκλος ζωής.....	18
1.2 Εντόπιση, επιπολασμός και γονότυποι.....	19
1.3 Τρόποι μόλυνσης και παράγοντες κινδύνου για τοξοπλάσμωση.....	20
1.4 Μορφές λοίμωξης και δήλωση περιστατικών.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	22
2.1 Επίπτωση της πρωτογενούς τοξοπλάσμωσης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στην Ελλάδα και ανά τον κόσμο.....	22

2.2 Κίνδυνος μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο νεογνό.....	22
2.3 Διάγνωση της οξείας τοξοπλάσμωσης στην κύηση/διαγνωστικός αλγόριθμος στην κύηση.....	23
2.4 Υπερηχογραφικά ευρήματα.....	25
2.5 Θεραπευτικά σχήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	26
2.6 Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα στην κύηση.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	29
3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία της συγγενούς τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα, την Ευρώπη και παγκοσμίως.....	29
3.2 Κλινική εικόνα Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης.....	30
3.3 Διερεύνηση και διάγνωση ΣΤ στο νεογνό.....	31
3.4 Μακροχρόνια έκβαση και επιπλοκές ΣΤ.....	33
3.5 Θεραπεία ΣΤ.....	35
3.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες του θεραπευτικού σχήματος.....	35
3.7 Εναλλακτικά και νέα θεραπευτικά σχήματα.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ (FOLLOW-UP) ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΣΤ.....	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΛΕΠΑ).....	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ.....	41

Σκοπός.....	43
Μεθοδολογία.....	44
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	47
Αποτελέσματα.....	48
Α. Οξεία τοξοπλάσμωση.....	48
Β. Πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση.....	51
Γ. Εβδομάδα κύησης με θετικό ορολογικό έλεγχο.....	53
Δ. PCR στο αμνιακό υγρό για εύρεση DNA τοξοπλάσματος: ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία-ΘΠΑ (positive predictive value-PPV) και αρνητική προγνωστική αξία-ΑΠΑ (negative predictive value-NPV).....	53
Συμπεράσματα.....	55
Προτάσεις.....	59
Βιβλιογραφία.....	60
Πίνακας 1.....	71
Πίνακας 2.....	72
Εικόνα 1. Θεραπεία μητέρων με οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση	73
Εικόνα 2. Θεραπεία μητέρων με πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση.....	74
Παράρτημα Ι. ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ toxoplasma ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ – ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ.....	75
Παράρτημα ΙΙ. ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ.....	79

Παράρτημα ΙΙΙ. ΔΕΛΤΙΟ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ (ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ) ΑΠΟ ΚΕΕΛΠΝΟ (ΝΥΝ ΕΟΔΥ).....	83
---	----

ΕΠΕΞΗΓΗΜΑΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΑΠΑ Αρνητική Προγνωστική Αξία

ΕΛΕΠΑ Ελληνική Εταιρεία Παιδιατρικών Λοιμώξεων

ΕΟΔΥ Εθνικός Οργανισμός Υγείας

ΕΝΥ Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΘΠΑ Θετική Προγνωστική Αξία

ΚΕΕΛΠΝΟ Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων

ΚΝΣ Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΟΝΠ Οσφυονωτιαία παρακέντηση

ΣΤ Συγγενής τοξοπλάσμωση

DNA Deoxyribonucleic Acid-Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ

ELISA Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Ενζυμική Ανοσοδοκιμασία

IgA Immunoglobulin A-Ανοσοσφαιρίνη (αντίσωμα) Α

IgG Immunoglobulin G-Ανοσοσφαιρίνη (αντίσωμα) G

IgM Immunoglobulin M-Ανοσοσφαιρίνη (αντίσωμα) M

MRI Magnetic Resonance Imaging-Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Μαγνητική Τομογραφία)

PCR Polymerase Chain Reaction-Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης

RT-PCR Real Time Polymerase Chain Reaction-Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο

US Ultrasound-Υπερηχογράφημα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο Τζορτζ Μπέρναρτ Σω (George Bernard Shaw, 1856-1950), Ιρλανδός κριτικός, δραματουργός και θεατρικός συγγραφέας, διατύπωσε ξεκάθαρα το ρόλο της επιστήμης με το εξής ρητό: «Η επιστήμη πάντοτε κάνει λάθη. Ποτέ δεν έλυσε ένα πρόβλημα, χωρίς να θέσει ένα άλλο». Κι όντως η ίδια η επιστήμη είναι αυτή που διακαώς τοποθετεί τον εαυτό της σε αυτόν το φαύλο κύκλο αέναους αναζήτησης και επίλυσης προβλημάτων. Στην προσπάθειά της να επεξηγήσει φαινόμενα και καταστάσεις, δημιουργεί θεωρίες, που άλλοτε τις ασπάζεται με δέρμη κι άλλοτε τις απορρίπτει με αγωνία, καθώς έχει εντοπίσει τα λάθη της, τις παραβλέψεις της και τους παράγοντες που δεν έλαβε υπόψιν της.

Μα κάθε φορά εκείνη αδιάκοπα τραβά πάλι την ανηφόρα ως ένας άλλος Σίσυφος κουβαλώντας στις ράχες της το βάρος της πέτρας. Είναι άραγε η επιστήμη ένας σύγχρονος Σίσυφος, καταδικασμένη σε ένα αιώνιο ξεχωριστό βασανιστήριο; Αν ναι, ποιος ο λόγος για τον οποίον επιλέγουν τόσα εκατομμύρια άνθρωποι, ίσως ακόμη και δισεκατομμύρια, να ασχοληθούν μαζί της; Γιατί τους φαντάζει τόσο δελεαστική η προοπτική να κυνηγούν κάτι το οποίο πιθανώς να διαψευσθεί, κι με αυτό μαζί του και οι ίδιοι;

Η απάντηση βρίσκεται, θαρρώ, στο ότι ο άνθρωπος ήταν, είναι και θα είναι ένα ον το οποίο γοητεύεται από το άγνωστο, θέλει να βάλει σε τάξη και κανόνες τόσο τη ζωή του όσο και το τι παρατηρεί γύρω του. Αναζητά τρόπο για να επιβληθεί σε αυτόν τον υπέροχο κόσμο, αγνοώντας το ενδεχόμενο ότι μπορεί και να σφάλει, ότι η θεωρία του πιθανόν, όχι μόνο να μην είναι σωστή, αλλά και τελείως αντίθετη με την πραγματικότητα. Ο άνθρωπος όμως προσελκύεται παράλληλα κι από αυτήν την αμφιβολία, από αυτό το αβέβαιο μέλλον που του προσφέρει απλόχερα νέες ευκαιρίες για να ασχοληθεί εκ νέου, με την ίδια ζέση και το ίδιο ασίγαστο πάθος στην επιστήμη.

Η επιστήμη παρέχει λοιπόν συνεχώς τροφή σε αυτό το βρέφος με την ακατάπαυστη όρεξη, το ανθρώπινο είδος. Αυτό υπογραμμίζει γιατί είναι τόσο επικριτικής σημασίας η εδραίωση της επιστήμης και η υποστήριξη των ατόμων που την ασπάζονται. Όχι μόνο μπορούμε να κατανοήσουμε τη φύση μας και τον περιβάλλοντα κόσμο, ενίοτε και με ορισμένα λάθη, αλλά

και επιβεβαιωνόμαστε ως όντα. Αυτή η αναζήτηση αποτελεί πλήρωση της ανάγκης για αυτοπραγμάτωση.

Κλείνοντας, ας ελπίζουμε ότι, ανεξαρτήτως συνθηκών, δε θα εκλείψει ποτέ αυτή η μαγιά για επιστήμη. Συνεχίζουμε διακαώς να θέτουμε ερωτήματα, να αναζητούμε, να σφάλλουμε, να προσπαθούμε εκ νέου και παραμένουμε από τη φύση μας περίεργα όντα που δεν σταματούν να αναρωτιούνται...

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ

Το τοξόπλασμα (*toxoplasma gondii*) αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αίτια παρασίτωσης στον άνθρωπο. Η τοξοπλασμική λοίμωξη παρουσιάζει ιδιαιτέρως μεγάλο ενδιαφέρον ως κλινική οντότητα-μπορεί να προκαλέσει ήπιες έως υποκλινικές λοιμώξεις στις εγκύους γυναίκες, αλλά και σοβαρότατες διαταραχές, όταν συμβαίνει σε έμβρυα κατά την κύηση και σε άτομα υπό σοβαρή ανοσοκαταστολή, όπως τα άτομα σε προχωρημένο στάδιο λοίμωξης από ιό HIV. Είναι ευρύτατα διαδεδομένο παράσιτο με παγκόσμια διασπορά και η οροθετικότητα του στους ανθρώπους διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Πιο συγκεκριμένα, η λοίμωξη του εμβρύου από το τοξόπλασμα κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει συγγενή τοξοπλάσμωση (ΣΤ). Το έμβρυο εντός του περιβάλλοντος της μήτρας εξαρτάται απόλυτα από το ανοσιακό σύστημα της μητέρας του, καθώς το ίδιο έχει αρκετά ελλείψεις έως και σχεδόν απύσχα ανοσιακή λειτουργία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να είναι ευάλωτο σε διάφορους λοιμογόνους παράγοντες, μεταξύ των οποίων και το τοξόπλασμα. Η ΣΤ εμφανίζει ένα ευρύτατο φάσμα κλινικών εκδηλώσεων: από ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και εμβρυϊκό θάνατο, έως και οφθαλμικές βλάβες και διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (1).

Το θέμα της εργασίας αυτής επιλέχθηκε γιατί η ΣΤ παρουσιάζει μια ευρύτατη ποικιλία στην κλινική της εικόνα. Ταυτόχρονα η τοξοπλασμική λοίμωξη απαιτεί την ομαλή και εύρυθμη συνεργασία διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων (παιδιάτρων, λοιμωξιολόγων ενηλίκων και παιδών, γυναικολόγων, και διαφόρων παιδιατρικών εξειδικεύσεων), τόσο για τη σωστή ενημέρωση και καθοδήγηση της εγκύου, όσο και για τη μετέπειτα μακροχρόνια παρακολούθηση του εμβρύου και κατόπιν του παιδιού. Οι συγγενείς λοιμώξεις προκαλούνται από μια ευρεία ποικιλία παθογόνων μικροβίων πλην του τοξοπλάσματος, όπως ιοί (παραδείγματος χάριν ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός της ερυθράς, ο ιός του απλού έρπητα και άλλοι), βακτήρια (η ωχρά σπειροχαίτη της σύφιλης, η λιστέρια και άλλα), μύκητες και άλλα παράσιτα. Γενικότερα, οι συγγενείς λοιμώξεις στην ολότητά τους, και κυρίως η ΣΤ, βρίσκονται στο επίκεντρο των επιστημονικών μου ενδιαφερόντων. Οι συγγενείς λοιμώξεις αποτελούν ένα από τα θέματα τα οποία αναπτύχθηκαν ενδελεχώς και μέσω της εκπαίδευσης στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Παιδιατρική Λοιμωξιολογία.

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταγραφή και η παρουσίαση ιατρικών δεδομένων σχετικών με τη μακροχρόνια έκβαση των παιδιών που γεννήθηκαν έπειτα από επιβεβαιωμένη οξεία και πιθανώς οξεία πρωτογενή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η παρούσα αυτή διπλωματική εργασία είναι μία πρωτογενής έρευνα με την εφαρμογή ερευνητικού πρωτοκόλλου, το οποίο και παρουσιάστηκε στα πλαίσια του ΠΜΣ. Η έρευνα αυτή είναι μια αναδρομική μελέτη κοορτής και η συλλογή του δείγματος έγινε από δύο ιατρικά κέντρα αναφοράς λοιμώξεων στην κύηση στην περιοχή της Αττικής. Οι πληροφορίες αφορούν την μακροχρόνια ιατρικής τους παρακολούθηση (follow-up) από τη γέννηση μέχρι και σήμερα. Η παρακολούθηση αυτή σχετίζεται κυρίως με την μέτρηση των IgG αντισωμάτων του ορού και την οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση.

Τα κύρια ερωτήματα που τίθενται προς απάντηση αφορούν τα επιδημιολογικά στοιχεία της τεκμηριωμένης ΣΤ στην Αττική και την εκτίμηση του ποσοστού των παιδιών με επιβεβαιωμένη ΣΤ που συνεχίζει τον περιοδικό οφθαλμολογικό έλεγχο σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Επιπλέον θα εκτιμηθεί το ποσοστό των παιδιών που έλαβαν και ολοκλήρωσαν φαρμακευτική αγωγή.

Στο γενικό μέρος της διπλωματικής εργασίας, γίνεται μία ανασκόπηση της διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας κι επισκόπηση της πραγματικότητας. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος με ενδιαφέρον στο ίδιο το παράσιτο του τοξοπλάσματος. Αναλύονται ο κύκλος ζωής του, επιδημιολογικά στοιχεία τοξοπλάσμωσης ανά τον κόσμο, οι τρόποι μετάδοσής του και οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται η πρωτογενής επίκτητη λοίμωξη σε εγκύους γυναίκες. Αναφέρονται αναλυτικώς η συμπτωματολογία, ο αλγόριθμος της διάγνωσης, η θεραπεία που πρέπει να χορηγηθεί και πώς επηρεάζει η ίδια την μετάδοση του τοξοπλάσματος στο έμβρυο.

Στο τρίτο και μεγαλύτερο κεφάλαιο παρατίθεται λεπτομερώς η συγγενής τοξοπλάσμωση. Αρχικά γίνεται αναφορά στην επιδημιολογία της κλινικής οντότητας. Μετά παρατίθεται το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της, η μεθοδολογία της διάγνωσης, και η θεραπευτική προσέγγιση. Έπειτα ακολουθούν και οι χρόνιες επιπλοκές που ορισμένες απαιτούν μετέπειτα μακροχρόνια παρακολούθηση.

Τέλος, γίνεται αναφορά στα μέτρα πρόληψης (πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς) και σε ελπιδοφόρες προοπτικές μέλλοντος σχετικά με νεότερες θεραπείες και την πιθανότητα δημιουργίας εμβολίου κατά του τοξοπλάσματος.

Μετά ακολουθεί το κύριο μέρος της διπλωματικής εργασίας, όπου και αναλύονται με την εξής σειρά: η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα αποτελέσματα της πρωτότυπης έρευνας.

Τέλος στα συμπεράσματα γίνεται η ανάλυση των κυριότερων αποτελεσμάτων και αντιπαρατίθενται κριτικά με την ισχύουσα βιβλιογραφία και πραγματικότητα (ελληνική αλλά και παγκόσμια). Επισημαίνεται η συμβολή της πρωτότυπης έρευνας στην επιστημονική κοινότητα και διατυπώνονται προτάσεις για πιθανά πεδία περαιτέρω μελλοντικής έρευνας.

Τα ανωτέρω αποτελούν το αντικείμενο της διπλωματικής εργασίας και θα παρατεθούν αναλυμένα στις σελίδες που ακολουθούν.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΟ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑ ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

1.1 Ιστορική αναδρομή και κύκλος ζωής

Το *Toxoplasma gondii* είναι ένα υποχρεωτικώς ενδοκυττάριο παρασιτικό πρωτόζωο, και ανακαλύφθηκε το 1908 από τους Nicole και Manceaux στην Τυνησία και ανεξάρτητα από τον Splendore στη Βραζιλία (2). Οι Nicole και Manceaux το εντόπισαν στο αφρικανικό τρωκτικό *gundi* και επίσης του απέδωσαν την ονομασία του. Αναγνωρίστηκε ως αίτιο συγγενούς λοίμωξης το 1951 (3). Εκτός από τα έμβρυα, η λοίμωξη με τοξόπλασμα μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις και στην υγεία ασθενών υπό ανοσοκαταστολή, όπως εκείνοι με σοβαρή λοίμωξη από τον ιό HIV (4).

Ταξινομείται: στο βασίλειο *alveolate*, φύλο *apicomplexa*, τάξη *eucoccidiorida*, οικογένεια *Sarcocystidae*, γένος *Toxoplasma* και είδος *Toxoplasma gondii* (5). Ισως είναι το μοναδικό παράσιτο που δύναται να παρασιτεί σε όλα τα κύτταρα πλην των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με ιδιαίτερη προτίμηση σε εκείνα του νευρικού και μυϊκού ιστού. Βρίσκεται σε δύο μορφές, ως τροφοζώιτης και ως σποροζώιτης. Η ονομασία του παρασίτου αποδίδεται στο τοξοειδές σχήμα (τόξον+πλάσμα=τοξοειδές σχήμα) του τροφοζώιτη, ο οποίος και πολλαπλασιάζεται με διχοτόμηση εντός των κυττάρων που προσβάλλει. Ο τροφοζώιτης ονομάζεται ταχυζώιτης, όταν δύναται να πολλαπλασιαστεί γρήγορα και εξαπλώνεται στους ιστούς και τα κύτταρα του ξενιστή, προκαλώντας κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης. Η άλλη μορφή του τροφοζώιτη, ο βραδυζώιτης, παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στους ιστούς για μεγάλο χρονικό διάστημα, εκτός κι αν ο ξενιστής βρεθεί σε κατάσταση ανοσοκαταστολής. Ο σποροζώιτης εντοπίζεται στην ωοκύστη, που την αποβάλλουν τα αιλουροειδή και μετά επιβιώνει ελεύθερη στο περιβάλλον (1,4,5).

Είναι ικανό να μολύνει σχεδόν όλα τα θερμόαιμα ζώα. Στον κύκλο ζωής του, έχει ως κύριο και τελικό ξενιστή τη γάτα και άλλα θηλαστικά της οικογένειας των αιλουροειδών, στα οποία μπορεί και να υποβληθεί σε σεξουαλική αναπαραγωγή. Ενδιάμεσοι ξενιστές είναι βοοειδή, αιγοπρόβατα, χοίροι, όρνιθες και άλλα πτηνά, τρωκτικά καθώς και ο άνθρωπος. Στους

ενδιάμεσους ξενιστές το τοξόπλασμα εμφανίζεται μόνο με ασεξουαλική αναπαραγωγή. Η γάτα μολύνεται κυρίως τρώγοντας το κρέας των προσβεβλημένων θηλαστικών ζώων, όπου υπάρχει το τοξόπλασμα εγκυστωμένο σε ιστούς, νευρικό και γραμμωτό μυϊκό. Στον εντερικό βλεννογόνο της γάτας πολλαπλασιάζεται εντόνως. Ορισμένα επιδημιακά κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου αποβάλλονται με απόπτωση στο περιβάλλον μέσω των κοπράνων για 2-3 εβδομάδες. Έτσι αποβάλλεται μαζί τους και το παράσιτο ως άωρη ωοκύστη με σποροζωίτες εντός αυτής. Η ωοκύστη ωριμάζει στο περιβάλλον στο οποίο μπορεί να παραμείνει για μήνες, καθώς είναι ανθεκτική σε χαμηλές θερμοκρασίες και ξηρασία (6,7).

1.2 Εντόπιση, επιπολασμός και γονότυποι

Το τοξόπλασμα έχει παγκόσμια κατανομή και είναι ιδιαίτερα συχνό σε χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (1). Ο επιπολασμός του παρασίτου είναι παγκόσμιος και η οροθετικότητα του κυμαίνεται από μεγαλύτερη του 60% (αναφέρονται ενδεικτικά: Βραζιλία, Μαδαγασκάρη, Ινδονησία, Μεξικό) (8–10) έως και μικρότερη του 10% (Κίνα) (11). Από τις ευρωπαϊκές χώρες τα μεγαλύτερα ποσοστά εντοπίζονται στη Γαλλία, στην Πολωνία, στη Γερμανία και σε άλλες στα κεντρικά της ηπείρου (11).

Στη χώρα μας η οροθετικότητα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έχει υπολογιστεί μεταξύ 20% και 36,4% (12). Μία έρευνα απέδειξε ότι τα ποσοστά της οροθετικότητας σε γυναίκες ηλικίας 15-39 ετών στον ελλαδικό χώρο έχουν πτωτική τάση κατά την εικοσαετία 1984-2004 (13). Σε αυτό το χρονικό διάστημα το ποσοστό μειώθηκε από 35,6% σε 20%. Σε παρόμοιες τιμές ποσοστών έχει υπολογιστεί και η οροθετικότητα στο τοξόπλασμα σε εγκύους στην Ελλάδα, μεταξύ 20,1% και 29,4% (12).

Επειτα από ανάλυση μελετών (14,15) το παράσιτο ταυτοποιήθηκε σε τρεις γονοτύπους (I, II, III), οι οποίοι και εμφανίζουν πολύπλοκη επιδημιολογία και ορισμένες διαφορές στην κλινική εικόνα. Παραδείγματος χάριν έρευνες απέδειξαν ότι ο γονότυπος II και III είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν ασυμπτωματικές λοιμώξεις ή ήπιες κλινικές εκδηλώσεις σε σχέση με τους άλλους (16). Επίσης, αναφέρονται και άτυποι γονότυποι, που δεν μπορούν να

κατηγοριοποιηθούν σε κάποιον από τους παραπάνω τύπους. Στην Ευρώπη εντοπίζεται κυρίως ο γονότυπος II, καθώς και ο γονότυπος III στα νότια της ηπείρου. Στη βόρεια Αμερική εντοπίζονται και οι τρεις κύριοι γονότυποι, ενώ στα κεντρικά και νότια της ηπείρου εμφανίζεται μεγαλύτερη ποικιλομορφία με άτυπους γονότυπους μαζί με τους I και III (17–19). Στην Αφρική επικρατούν ο III και ανασυνδυασμένοι γονότυποι, ενώ στην Ασία κυρίως ο III (14,16). Έχει ειπωθεί η άποψη ότι η γενετική διαφορά μεταξύ των γονότυπων μπορεί να προκαλέσει και διαφορά στην κλινική εικόνα της ΣΤ, αφού οι εκείνοι της Νοτίου Αμερικής φαίνεται να συσχετίζονται με πιο σοβαρή μορφή οφθαλμικής βλάβης (20).

1.3 Τρόποι μόλυνσης και παράγοντες κινδύνου για τοξοπλάσμωση

Ο άνθρωπος μπορεί να μολυνθεί με διάφορους τρόπους. Αυτοί είναι η βρώση ατελώς ψημένου κρέατος, το άγγιγμα του στόματος μετά από χειρισμό με ωμό κρέας και η χρήση μαχαιριών χωρίς να έχουν πλυθεί καλά μετά την επαφή με κρέας. Επίσης, ο άνθρωπος μολύνεται παίρνοντας ωκύστες από το περιβάλλον, είτε με κατανάλωση όχι καλά πλυμένων οπωρολαχανικών, είτε με επαφή με χώμα που περιέχει περιττώματα γάτας. Σπανίως η μόλυνση προκαλείται με πόση μολυσμένου ύδατος, ή με μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή μεταμόσχευση οργάνου ή ακόμα κι από λανθασμένους εργαστηριακούς χειρισμούς (21).

Το έμβρυο μολύνεται από την μητέρα του μέσω παρασιταίμιας, όπου το παράσιτο διέρχεται του πλακουντιακού φραγμού. Η λοίμωξη της μητέρας είναι πρωτίστως οξεία, και σπανιότερα επανεργοποίηση λανθάνουσας μορφής που συμβαίνει επί ανοσοκαταστολής (21).

Σύμφωνα με ορισμένες πρόσφατες μελέτες στις ΗΠΑ, ως παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί: η βρώση ωμού, ατελώς ψημένου ή καπνιστού κρέατος, η εργασιακή απασχόληση με κρέας, η κατανάλωση ωμών οστρακοειδών θαλασσινών, η πόση μη παστεριωμένου γάλατος, η κατοχή τριών ή περισσότερων κατοικιδίων γατιών, η επαφή με χώμα που περιέχει περιττώματα γάτας καθώς και η πόση νερού από μη ελεγχόμενο δίκτυο ύδρευσης (22,23).

1.4 Μορφές λοίμωξης και δήλωση περιστατικών

Το τοξόπλασμα προκαλεί επίκτητη και συγγενή λοίμωξη και η περίοδος επώασης είναι 5-18 ημέρες (1). Στην επίκτητη μορφή το 90% των οξέων λοιμώξεων είναι ασυμπτωματικές και η λοίμωξη διέρχεται υποκλινικώς, ενώ στο υπόλοιπο 10% η συμπτωματολογία ομοιάζει γριπώδους συνδρομής, με εμπύρετο, λεμφαδενοπάθεια στον τράχηλο και άλλα μέρη του σώματος, αρθραλγία, μυαλγία, ανορεξία, γαστρεντερικές ενοχλήσεις και δερματικά εξανθήματα. Σημαντικό ρόλο στην κλινική εικόνα παίζει η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, π.χ. σε άτομα που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή σε φορείς του HIV με υψηλό ιικό φορτίο και χαμηλό απόλυτο αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων, η λοίμωξη με τοξόπλασμα είναι χρόνια και εμφανίζει συμπτώματα κι από άλλα όργανα, όπως εγκεφαλική τοξοπλάσμωση. Σε σοβαρή ανοσοκαταστολή η παρασιτική λοίμωξη δύναται να αναζωπυρωθεί ή, σπανιότερα, το άτομο δύναται να νοσήσει από εκ νέου μόλυνση με το παράσιτο (4,24,25).

Ενα έμβρυο μπορεί να αποκτήσει το τοξόπλασμα διαπλακουντιακώς κυρίως είτε με πρωτολοίμωξη της μητέρας, είτε με επανεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης της μητέρας (συνήθως λόγω ανοσοκαταστολής της εγκύου, που επιτρέπει στο παράσιτο να πολλαπλασιαστεί), είτε, ακόμη πιο σπάνια, με λοίμωξη της εγκύου από διαφορετικό στέλεχος του τοξοπλάσματος, περισσότερο λοιμογόνο από τον προηγούμενο (26).

Η συγγενής λοίμωξη από τοξόπλασμα πρέπει να δηλώνεται μέσω δελτίου, το οποίο και αποστέλλεται στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ, νυν ΕΟΔΥ-Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας). Στο δελτίο υπάρχουν πληροφορίες για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του βρέφους και της μητέρας, καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα εργαστηριακά ευρήματα του κάθε κρούσματος (27,28).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

2.1 Επίπτωση της πρωτογενούς τοξοπλάσμωσης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη στην Ελλάδα και ανά τον κόσμο

Στην Ελλάδα η επίπτωση της πρωτογενούς λοίμωξης από τοξόπλασμα στις εγκύους έχει υπολογιστεί σε 0,55% (5,5 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις) (13). Σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες, η επίπτωση ποικίλει ευρέως. Λόγου χάριν στη Σουηδία η επίπτωση της πρωτογενούς τοξοπλάσμωσης είναι 0,5 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις (29), ενώ στη Γαλλία υπολογίζεται σε 2,1 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις (30). Στις ΗΠΑ η υπολογισμένη επίπτωση είναι περί τα 0,2 περιστατικά ανά 1000 κυήσεις, ή περίπου 800 με 4400 εγκύους γυναίκες μολύνονται με τοξόπλασμα στην εγκυμοσύνη τους (4). Οι διακυμάνσεις στις τιμές αυτές μπορεί να οφείλονται εν μέρει και στις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των διαγνωστικών μεθόδων και ορισμών στις χώρες.

2.2 Κίνδυνος μετάδοσης της νόσου από τη μητέρα στο νεογνό

Η πιθανότητα μετάδοσης της λοίμωξης από τη μητέρα στο έμβρυο διαφέρει σε κάθε τρίμηνο εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με την μελέτη μετα-ανάλυσης SYROCOT, η οποία ανέλυσε στοιχεία από 26 χώρες, βρέθηκε ότι στο πρώτο τρίμηνο η πιθανότητα μετάδοσης υπολογίζεται περί 15% (13%-17%), 44% (40%-47%) για το δεύτερο και 71% (66%-76%) για το τρίτο. Επίσης υπολογίστηκε ότι ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης αυξάνεται κατά 12% ανά εβδομάδα κύησης (31). Επιπλέον, έρευνες αποδεικνύουν ότι το ποσοστό των μολυσμένων βρεφών με κλινικές εκδηλώσεις και σοβαρές επιπλοκές (ενδοκράνιες βλάβες, βλάβες στους οφθαλμούς, σοβαρή νευρολογική ασθένεια) μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία της κύησης που συμβαίνει η ορομετατροπή (31–33). Επίσης, όσο πιο νωρίς ξεκινά η θεραπεία της εγκύου, τόσο μειώνεται

ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου στο έμβρυο. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπευτικής αντιπαρασιτικής αγωγής φαίνεται ότι συμβάλλει και στη μείωση του κινδύνου για συμπτωματική ΣΤ στο νεογνό (32,34).

2.3 Διάγνωση της οξείας τοξοπλάσμωσης στην κύηση/διαγνωστικός αλγόριθμος στην κύηση

Ο προγεννητικός έλεγχος αποτελεί μία απαραίτητη και σημαντική διαδικασία, μέσα από την οποία δύναται να ανιχνευτούν πιθανά προβλήματα που μπορεί να εμφανιστούν στην πορεία της εγκυμοσύνης και αφορούν την υγεία τόσο την μητέρας όσο και του εμβρύου.

Αναφορικά με την τοξοπλάσμωση στην κύηση, είναι προτιμότερο να ελέγχεται ορολογικά η εγκυμονούσα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με μέτρηση των αντισωμάτων (immunoglobulins) G και αντισωμάτων M (IgG και IgM αντίστοιχα). Οι IgG ανοσοσφαιρίνες εμφανίζονται περί 14 ημέρες μετά την οξεία λοίμωξη, η τιμή τους κορυφώνεται στις 2-3 εβδομάδες, παραμένουν θετικά εφ' όρου ζωής στην πλειοψηφία των γυναικών, ενώ ο τίτλος τους σταδιακά μειώνεται (35,36). Τα IgM αντισώματα θετικοποιούνται περίπου 7 με 10 ημέρες μετά την οξεία λοίμωξη, η τιμή τους σταθεροποιείται συνήθως σε ένα μήνα και σταδιακά μειώνονται μέχρι να αρνητικοποιηθούν. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις που εξαφανίζονται εντός ολίγων μηνών ή ακόμη και παραμένουν θετικά για δεκαετίες (35,37,38).

Οι ανοσοσφαιρίνες IgA και IgE πλέον δεν χρησιμεύουν στον αλγόριθμο της διάγνωσης της οξείας λοίμωξης στην κύηση. Ο ρόλος των IgA αντισωμάτων στη διάγνωση της οξείας πρωτογενούς λοίμωξης δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως ακόμη. Η τιμή των IgA συνήθως θετικοποιείται ένα με δύο μήνες μετά τη λοίμωξη και παραμένει θετική για διάστημα έως ενός έτους. Ερευνες αποδεικνύουν ότι οι έγκυες γυναίκες με θετικές τιμές IgG, IgM και IgA αντισωμάτων για τοξόπλασμα είναι πιο πιθανό να έχουν οξεία τοξοπλάσμωση από εκείνες με μη θετική τιμή αντισωμάτων IgA (35,37–39).

Εάν μία γυναίκα έχει αρνητικές τιμές στα IgG και IgM αντισώματα, τότε η έγκυος είναι επίνοσος, απαιτούνται τακτικός επανέλεγχος των τιμών σε 1-2 μήνες και τήρηση των κανόνων υγιεινής (21).

Στην περίπτωση που η τιμή των IgG αντισωμάτων είναι θετική, και η τιμή των IgM αρνητική, η έγκυος έχει ανοσία, καθώς η λοίμωξη είναι παλαιά (21).

Αν και οι δύο τιμές των αντισωμάτων IgG και IgM είναι θετικές, τότε πρέπει να ζητηθεί και η τιμή της λειτουργικής συνάφειας (avidity). Η τιμή της λειτουργικής συνάφειας αποτελεί δείκτη του χρόνου λοίμωξης, για να διαχωρίσει κανείς την οξεία από την παλαιά. Σύμφωνα με το εργαστήριο Pasteur, που αποτελεί το εργαστήριο αναφοράς για λοίμωξη από τοξόπλασμα στην Ελλάδα, η λειτουργική συνάφεια είναι υψηλή, εάν η τιμή της είναι μεγαλύτερη του 0,3 (30%), και η τοξοπλάσμωση θεωρείται ότι έχει συμβεί προ τριών με τεσσάρων μηνών. Εάν η τιμή της είναι μικρότερη του 0,2 (20%), δηλαδή χαμηλή, η λοίμωξη θεωρείται οξεία. Αυτά τα εύρη τιμών αφορούν τα τωρινά δεδομένα από τα εργαστήρια αναφοράς στην Ελλάδα και τη χρονική στιγμή συγγραφής αυτής της εργασίας. Ενδέχεται μελλοντικά να αλλάξουν. Στην περίπτωση οξείας λοίμωξης, πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία στην εγκυμονούσα (4,21). Στην περίπτωση που η τιμή της avidity είναι στη γκριζα ζώνη, η λοίμωξη θεωρείται πιθανώς οξεία. Πιθανώς οξεία θεωρείται και όταν ο τίτλος των IgG αντισωμάτων δεν έχει τετραπλασιαστεί εντός 4 εβδομάδων μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων (4).

Στην περίπτωση που τα αντισώματα IgM είναι θετικά και τα IgG είναι αρνητικά, η έγκυος ξεκινά προληπτικά θεραπεία και ο ορολογικός έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μέσα σε 3-4 εβδομάδες. Εάν η τιμή των IgG τετραπλασιαστεί μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα, η λοίμωξη με τοξόπλασμα θεωρείται οξεία και αρχίζει η αντιπαρασιτική θεραπεία. Υπάρχει περίπτωση η τιμή των IgM αντισωμάτων να παραμένει θετική για μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς να θετικοποιούνται τα IgG αντισώματα. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση των ψευδώς θετικών IgM αντισωμάτων, και μπορεί να συμβεί σε ποικίλες καταστάσεις όπως ρευματικές παθήσεις και άλλες ανοσολογικές καταστάσεις (παραδείγματος χάριν η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) (40,41).

Η μέτρηση των αντισωμάτων IgG, IgM και IgA γίνεται από τα εργαστήρια αναφοράς στην Ελλάδα με τη βιοχημική μέθοδο ανίχνευσης αντισωμάτων ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) ή αλλιώς ενζυμική ανοσοδοκιμασία (42).

Με τη συμπλήρωση της 18^{ης} εβδομάδας κύησης, συστήνεται η αμνιοπαρακέντηση και η εξέταση του αμνιακού υγρού με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (real time Polymerase Chain Reaction/RT-PCR). Προτιμάται εργαστήριο αναφοράς. Επί αρνητικού αποτελέσματος, το έμβρυο πιθανότατα να μην έχει μολυνθεί (4,21,35). Οι Wallon και συνεργάτες υπολόγισαν την ευαισθησία της μεθόδου αυτής σε 92,2%, ενώ την ειδικότητά της σε 100% (43). Ταυτόχρονα, αποστέλλεται και καλλιέργεια του αμνιακού υγρού σε πειραματόζωα, όπου και ενοφθαλμίζονται ποντίκια με το προς εξέτασιν δείγμα (42), για επιβεβαίωση του αποτελέσματος. Τα ποσοστά της ευαισθησίας και της ειδικότητας για τη RT-PCR παρουσιάζουν αποκλείσεις, αναλόγως του τριμήνου που έχει συμβεί η οξεία λοίμωξη, με το τρίτο τρίμηνο να έχει υψηλότερες τιμές για ευαισθησία και ειδικότητα (67%-98,5% και 66,4%-100% αντίστοιχα). Παρ' όλ' αυτά, στην μελέτη αυτή (43), δεν αποδείχθηκε ισχυρή στατιστική συσχέτιση μεταξύ τους.

Εκτός από την αμνιοπαρακέντηση, μπορεί να διενεργηθεί και ομφαλοκέντηση, με λήψη δείγματος αίματος από τον ομφάλιο λώρο. Και οι δύο διαδικασίες είναι επεμβατικές και φέρουν μικρή πιθανότητα ενδομήτριας λοίμωξης ή ακόμη και πρόκλησης αποβολής (περί τα 0,5%-1%) (44).

2.4 Υπερηχογραφικά ευρήματα

Επί πιθανότητας τοξοπλάσμωσης στην κύηση συνιστάται να παρακολουθούνται τακτικώς η έγκυος και το έμβρυο με υπερηχογραφικό έλεγχο, καθώς ο έλεγχος αυτός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανίχνευση και την παρακολούθηση της ενδομήτριας μόλυνσης. Σύμφωνα με τους Hohlfeld και συνεργάτες, υπάρχουν αρκετά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης για λοίμωξη εμβρύου από τοξόπλασμα. Το παράσιτο αυτό μπορεί να επηρεάσει πολλαπλά συστήματα οργάνων και τα υπερηχογραφικά ευρήματα δεν είναι ειδικά μόνο για την τοξοπλασμική λοίμωξη. Αυτά περιλαμβάνουν κατά αλφαθητική σειρά: ασκίτη, διαταραχές

ανατομίας πλακούντα (όπως πλακουντομεγαλία, αυξημένο πάχος και πυκνότητα του πλακουντιακού ιστού) εμβρυϊκό θάνατο, εμβρυϊκό ύδρωπα, ενδοηπατικές απασβεστώσεις ή πυκνωτικές εστίες, ενδοκράνιες ασβεστώσεις ή πυκνωτικές εστίες, ηπατοσπληνομεγαλία, ηχογενές έντερο, περικαρδιακή ή/και πλευριτική συλλογή υγρού, υδροκέφαλο και υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη. Ο υδροκέφαλος με τη συνοδό κοιλιομεγαλία οφείλεται σε νέκρωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, και μπορεί να συνοδεύεται από διάχυτη εγκεφαλική βλάβη ορισμένες φορές (45). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μικροκεφαλία δεν έχει καταγραφεί ως εύρημα ΣΤ, πιθανώς λόγω αντιδιαστολής με το κύριο εύρημα, την κοιλιομεγαλία (47). Οι ενδοκράνιες ασβεστώσεις και η παρουσία ηχογενών εστιών φαίνεται ότι συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη χοριορετινίδας και άλλων οφθαλμικών βλαβών (46,47). Το υπερηχογράφημα πρέπει να συνυπολογίζεται με τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου της μητέρας και με το αποτέλεσμα της PCR του αμνιακού υγρού. Ένα φυσιολογικό υπερηχογράφημα δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΣΤ, όπως κι ένα παθολογικό εύρημα στην απεικόνιση δε θα πρέπει να αποδίδεται στη λοίμωξη από το παράσιτο, εάν δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν τη λοίμωξη της εγκύου.

2.5 Θεραπευτικά σχήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία έχουν χορηγηθεί με επιτυχία στην τοξοπλάσμωση κατά την κύηση είναι η σπιραμυκίνη, ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης και σουλφαδιαζίνης, η πυριμεθαμίνη με κλυνδαμυκίνη, η αξιθρομυκίνη, καθώς και η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (αλλιώς γνωστή ως κοτριμοξαζόλη). Τα συνιστώμενα αυτά φάρμακα δρουν κυρίως κατά των ταχυζωιτών του τοξοπλάσματος, με αποτέλεσμα να μην εξαλείφουν το βραδυζώιτη, ο οποίος είναι εγκυστωμένος στους ιστούς του ξενιστή σε λανθάνουσα κατάσταση (48,49). Η σπιραμυκίνη είναι συγγενής ουσία της μακρολίδης ερυθρομυκίνης και συγκεντρώνεται γρήγορα σε αίμα και ιστούς. Επίσης φαίνεται να είναι περισσότερο ανεκτή σε σχέση με τη πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη (50). Αποτελεί την πρώτη επιλογή για κύηση μέχρι 18 εβδομάδων. Μετά τη 18^η εβδομάδα προτιμάται ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης-σουλφαδιαζίνης, καθώς διέρχεται καλύτερα τον πλακουντιακό φραγμό σε σχέση

με την σπιραμυκίνη. Επίσης η πυριμεθαμίνη, αν και θεωρείται ο πιο αποτελεσματικός παράγοντας κατά του τοξοπλάσματος, είναι δυνητικά τερατογόνος και για αυτό το λόγο δεν χρησιμοποιείται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (34). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης που είναι αυξημένος ο κίνδυνος για ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου (50).

Το ενδεικτικό δοσολογικό σχήμα για την κυοφορούσα είναι (4,21,24):

*1gr σπιραμυκίνης από του στόματος κάθε 8 ώρες σε οξεία τοξοπλάσμωση κύησης έως 18 εβδομάδων. Την αγωγή τη συνεχίζει μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης.

Επί οξείας τοξοπλάσμωσης σε κύηση άνω των 18 εβδομάδων (δηλαδή σε ορομετατροπή αργά στην κύηση) που συνοδεύεται είτε με θετικό αποτέλεσμα αμνιοπαρακέντησης και μετά από 4 εβδομάδες τουλάχιστον της οξείας νόσησης της μητέρας είτε με υπερηχογραφικά ευρήματα που συνηγορούν υπέρ ενδομήτριας λοίμωξης, το κατάλληλο φαρμακευτικό σχήμα είναι:

*50mg πυριμεθαμίνης ανά 12ωρο για 2 ημέρες και στη συνέχεια 50mg ημερησίως από το στόμα

*75mg/kg σουλφαδιαζίνη για την πρώτη ημέρα και έπειτα 50mg/kg κάθε 12 ώρες από το στόμα (μέγιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί: 4g ημερησίως)

*10-20mg λευκοβορίνης (ή φολινικό οξύ) ημερησίως καθ'όλη τη διάρκεια της αγωγής και μία εβδομάδα μετά τη λήψη της αγωγής με πυριμεθαμίνη. Η λευκοβορίνη είναι παράγωγο του φολικού (ή φυλλικού) οξέος και χορηγείται στο σχήμα πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη. Οι δύο αυτές ουσίες είναι ανταγωνιστές του φολικού οξέος και μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του μυελού των οστών και πανκυτταροπενία. Περισσότερα επί της φαρμακευτικής αγωγής θα αναφερθούν στην υποενότητα με τη θεραπεία της συγγενούς τοξοπλάσμωσης για το νεογνό (4).

Στην περίπτωση που το αποτέλεσμα της αμνιοπαρακέντησης είναι θετικό για τοξόπλασμα και επί παθολογικών ευρημάτων στα υπερηχογραφήματα της κύησης (παραδείγματος χάριν διάταση κοιλιών, ενδοκρανιακές ασβεστώσεις, πάχυνση πλακούντα κ.τ.λ.), εκτός από την επιλογή της θεραπευτικής αγωγής, μπορεί να συζητηθεί και το ενδεχόμενο της τεχνητής

διακοπής της εγκυμοσύνης (4). Μια μελέτη των Berrebi και συνεργατών έδειξε ότι τα περισσότερα παιδιά (97%) με διεγνωσμένη ΣΤ από λοίμωξη πρώτου τριμήνου στην κύηση χωρίς υπερηχογραφικά ευρήματα ήταν ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτωματολογία. Συστήνεται η διακοπή της κύησης να μην υποδεικνύεται σε τέτοιες περιπτώσεις (51).

Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση SYROCOT, συγκρίνοντας τα δύο ισχύοντα θεραπευτικά σχήματα (σπιραμυκίνη και πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη) δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά μετάδοσης της λοίμωξης από την έγκυο προς το έμβρυο (31). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη TOXOGEST (52).

2.6 Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα στην κύηση

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει πλήρως αποτελεσματικό φάρμακο, το οποίο να αποτελεί το χρυσό κανόνα στη θεραπευτική προσέγγιση για την καταπολέμηση της τοξοπλάσμωσης. Μέχρι στιγμής δοκιμάζονται αρκετοί συνδυασμοί και μεμονωμένες φαρμακευτικές ουσίες και συγκρίνονται μεταξύ τους.

Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2014 από τους Valentini p. και συνεργάτες έγινε σύγκριση μεταξύ συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων: η χρήση του σχήματος σπιραμυκίνη-τριμεθοπρίμης/σουλφαμεδοξαζόλη (κοτριμοξαζόλης) σε σύγκριση με τη χορήγηση του σχήματος σπιραμυκίνης και του σχήματος πυριμεθαμίνης-σουλφαδιαζίνης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι αυτό το φαρμακευτικό σχήμα μείωσε στατιστικώς σημαντικά τον κίνδυνο της μετάδοσης του παρασίτου από την μητέρα στο βρέφος σε σύγκριση με τα άλλα δύο (53).

Επίσης, έχει συγκριθεί σε μετα-ανάλυση και η αξιδρομυκίνη έναντι της σπιραμυκίνης με περιορισμένα όμως αποτελέσματα, ώστε να εξαχθεί ένα στατιστικώς σημαντικό αποτέλεσμα. Η αξιδρομυκίνη ήταν πιο αποτελεσματική στους ταχυζώιτες του παρασίτου, ενώ πρέπει να δοθεί επιισταμένη προσοχή στην πιθανή ηπατοτοξικότητα, την οποία έχει ως παρενέργεια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗ

3.1 Επιδημιολογικά στοιχεία της συγγενούς τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα, την Ευρώπη και παγκοσμίως

Η μόλυνση του εμβρύου κατά την κύηση γίνεται μέσω διαπλακουντιακής μεταφοράς του παρασίτου (24), καθώς το τοξόπλασμα μπορεί να εισχωρήσει και να πολλαπλασιαστεί εντός των κυττάρων της τροφοβλάστης (54). Σύμφωνα με μία τετραετή καταγραφή δεδομένων στη χώρα μας (χρονική περίοδος 2006-2009) από τους Απτουραμάνη και συνεργάτες (55), η επίπτωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης υπολογίστηκε μεταξύ 0,45 και 0,51 κρούσματα ανά 10.000 γεννήσεις ανά έτος. Σημειώνεται ότι σε αυτή τη μελέτη ο ορισμός των κρουσμάτων περιλαμβάνει τα επιβεβαιωμένα, τα ύποπτα και τα πιθανά κρούσματα. Στην ίδια μελέτη υπολογίστηκε και η συχνότητα της συμπτωματικής συγγενούς τοξοπλάσμωσης στη γέννηση σε 0,1 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις ανά έτος.

Όπως αναφέρθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, στη Γαλλία εντοπίζονται υψηλά ποσοστά οροδeticότητας για τοξόπλασμα σε εγκύους. Το γεγονός αυτό οδήγησε στη δημιουργία του πρώτου εθνικού συστήματος επιτήρησης για ΣΤ το 2007. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτού του συστήματος, η συχνότητα της ΣΤ υπολογίστηκε σε 3,3 περιστατικά ανά 10.000 ζωντανά νεογνά, ενώ η συχνότητα της συμπτωματικής ΣΤ σε 0,34 περιστατικά ανά 10.000 ζωντανά νεογνά (56). Με την ευρωπαϊκή μελέτη EUROTOXO του 2006 συγκεντρώθηκαν δεδομένα επιπολασμού της ΣΤ και για άλλες ευρωπαϊκές χώρες με τις τιμές του επιπολασμού να έχουν ευρύ φάσμα διακύμανσης (11). Στην Αγγλία η τιμή ανευρέθηκε σε 0,1 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις (ενώ σε ολόκληρο το Ηνωμένο Βασίλειο αυτή η τιμή ήταν 0,8), 0,34 σε 10.000 γεννήσεις στη Γαλλία, 0,5 ανά 10.000 γεννήσεις στην Ελλάδα. Μεγαλύτερες τιμές επιπολασμού ανευρέθηκαν στην Πολωνία (11,3 κρούσματα ΣΤ ανά 10.000 γεννήσεις) και στη Γερμανία (13 ανά 10.000 γεννήσεις) (4,11).

Αναφορικά με τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη ΣΤ ανά την υφήλιο, το 2013 δημοσιεύτηκε μια μελέτη με την πρωτοβουλία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σχετικά με την παγκόσμια επιβάρυνση της ΣΤ. Ετσι υπολογίστηκαν οι ρυθμοί αθροιστικής επίπτωσης για διάφορες γεωγραφικές περιοχές: 5 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις στην Ευρώπη, 6 ανά 10.000 στη βόρειο Αμερική, 8-13 ανά 10.000 στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας, 20-24 ανά 10.000 στην Αφρική και 18-34 ανά 10.000 στην Νότιο Αμερική. Επιπρόσθετα, στη Νότιο Αμερική όπου και καταγράφηκαν οι υψηλότερες τιμές, θεωρείται ότι οφείλεται σε περισσότερο μολυσματικούς γονότυπους του παρασίτου (57).

3.2 Κλινική εικόνα Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

Στην περίπτωση νεογνού με συγγενή τοξοπλάσμωση (ΣΤ), η συντριπτική πλειοψηφία είναι ασυμπτωματική στη γέννηση (80-90%) (4,24,32). Το υπόλοιπο 10% εμφανίζει εκδηλώσεις της ΣΤ, όπως την χαρακτηριστική τριάδα χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, υδροκέφαλο και ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις (ή ενδοκράνιες ασβεστώσεις).

Διάφορες μελέτες έχουν καταγράψει μία μεγάλη ποικιλία από οφθαλμολογικά συμπτώματα και σημεία, που προκαλούνται από το τοξόπλασμα στο πάσχον παιδί, εκτός από τη χοριοαμφιβληστροειδίτιδα. Αυτά περιλαμβάνουν: αμβλυωπία, καταρράκτη, οίδημα και ουλές στην περιοχή του χοριοαμφιβληστροειδούς χιτώνα, αποκόλληση της οπίσθιας υαλοειδούς μεμβράνης, ιριδίτιδα, λευκοκορία, οίδημα ωχράς κηλίδας, μικροφθαλμία, μικροκορία, οπτικό νυσταγμό, νεκρωτική αμφιβληστροειδοπάθεια, ατροφία του οπτικού νεύρου, οίδημα οπτικής θηλής, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, στραβισμό, μειωμένη ικανότητα όρασης και υαλοειδίτιδα. Η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα αποτελεί την κυριότερη και συχνότερη βλάβη στους οφθαλμούς από συγγενή λοίμωξη τοξοπλάσματος. Μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη με εντόπιση στον όπισθιο πόλο της ωχράς κηλίδας ή στην περιφέρεια. Εμφανίζεται άλλοτε ως μονήρης βλάβη και άλλοτε σε μικρότερες ομάδες, σε λευκές έως κίτρινες δαμβακόμορφες αλλοιώσεις (cotton-like patches) στο βυθό του οφθαλμού. Οι παλαιές βλάβες έχουν συνήθως καλύτερα περιγεγραμμένα όρια (58–61).

Σχετικά με τα κλινικά ευρήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, έχουν καταγραφεί περιστατικά ΣΤ με εξίσου ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Αυτά είναι: εγκεφαλικές μάζες, υποτονία ή ανώμαλος μυϊκός τόνος, μικροκεφαλία ή μακροκεφαλία, αποφρακτικός υδροκέφαλος, νευρική παράλυση, νευροαισθητήρια απώλεια ακοής, σπασμοί και σπαστικότητα (58).

Η ΣΤ μπορεί να έχει εκδηλώσεις κι σε άλλα συστήματα (αιμοποιητικό, γαστρεντερολογικό, αναπνευστικό, καρδιαγγειακό και λοιπά). Αυτές περιλαμβάνουν: διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ηπατίτιδα, ηπατικές ασβεστώσεις, ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία ή ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, λεμφαδενοπάθεια, μυοκαρδίτιδα, πνευμονίτιδα, διαταραχές ομοιόστασης θερμοκρασίας σώματος, ή ακόμα και σπάνια σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή πολλαπλές ανεπάρκειες οργάνων (4,58).

Το δερματικό εξάνθημα σε ένα νεογνό με ΣΤ είναι ποικίλης μορφολογίας: αιμορραγικό, πετεχειώδες, κηλιδοβλατιδώδες, ή και “bluberry muffin” (εξάνθημα πορφυρικό σαν σταφιδόψωμο) (4,58).

Αναφορικά με τα εργαστηριακά ευρήματα το νεογνό με ΣΤ μπορεί να εμφανίσει αναιμία, θρομβοπενία και διαταραχές πήξης. Στην εργαστηριακή ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) αναφέρονται στη βιβλιογραφία τα εξής ευρήματα: πλειοκυττάρωση, ανεβασμένη τιμή πρωτεΐνης, ηωσινοφιλία, υπογλυκορραχία (ή αλλιώς χαμηλή μέτρηση στην τιμή της γλυκόζης στο ENY) (4,58) .

3.3 Διερεύνηση και διάγνωση ΣΤ στο νεογνό

Για τη διάγνωση ΣΤ στο νεογνό απαιτείται ένας εκτενής έλεγχος, που περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, εργαστηριακό έλεγχο, οφθαλμολογική, νευρολογική και ακοολογική εκτίμηση, καθώς και απεικόνιση εγκεφάλου και ορισμένες φορές ήπατος και σπληνός (4,62).

Στο ιστορικό αναζητάται ο ορολογικός έλεγχος της μητέρας και τα υπερηχογραφήματα κατά την κύηση ή άλλος απεικονιστικός έλεγχος για το έμβρυο, τα αποτελέσματα της αμνιοπαρακέντησης, η θεραπευτική αγωγή στην εγκυμοσύνη.

Κατά την κλινική εξέταση και αξιολόγηση του νεογνού, δίνεται επισταμένη προσοχή στα σημεία και συμπτώματα που προαναφέρθηκαν στην υποερότητα της κλινικής εικόνας, με ιδιαίτερη βάση στην οφθαλμολογική αξιολόγηση. Στην οφθαλμολογική εκτίμηση εκτελείται βυθοσκοπήση στα νεογνά και θρέφη, για ανάδειξη χαρακτηριστικών βλαβών από το τοξόπλασμα (4).

Ο εργαστηριακός έλεγχος του νεογνού περιλαμβάνει δύο προσεγγίσεις: την ορολογική και τη μοριακή. Μετρούνται τα αντισώματα IgG, IgM και IgA. Ένα εργαστήριο αναφοράς υπολογίζει τις τιμές αυτές με τις μεθόδους dye test για τα IgG, ISAGA για τα IgM και ELISA για τα IgA αντίστοιχα. Άλλα εργαστήρια χρησιμοποιούν συνήθως τη μέθοδο ELISA και για τα τρία είδη αντισωμάτων (4). Τα IgG αντισώματα που ένα νεογνό θα έχει από την διαπλακουντιακή μεταφορά από την μητέρα του συνήθως μειώνονται κατά 50% κάθε μήνα και αναμένεται να εξαφανιστούν στην ηλικία 6-12 μηνών, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής για τα IgM αντισώματα είναι 5 ημέρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής για τα IgA αντισώματα είναι 10 ημέρες. Η τιμή των ανοσοσφαιρινών IgM και IgA μπορεί να βρεθεί ψευδώς θετική, όχι από μεταφορά μέσω του πλακουντιακού αγγειακού δικτύου, όπως τα IgG, αλλά λόγω ανάμειξης του αίματος του νεογνού με εκείνο της μητέρας του κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τότε η μέτρηση πρέπει να επαναληφθεί μετά από 5 ή 10 ημέρες αντίστοιχα (58,63). Σύμφωνα με τους Pomares και συνεργάτες, η μέτρηση αυτή και των τριών αντισωμάτων πρέπει να διενεργείται στη γέννηση (προτιμώμενη μέθοδος Western Blott) ή μετά τη 10^η μέρα ζωής με τη μέθοδο ELISA. Επί αρνητικού αποτελέσματος, συνιστάται επανάληψή σε ένα μήνα κι έπειτα μετά από δύο μήνες (64).

Η ανεύρεση του DNA του τοξοπλάσματος στο νεογνό μπορεί να γίνει με τη μοριακή μέθοδο PCR σε δείγματα περιφερικού αίματος, ούρων, αλλά και στο ENY. Στο ENY εκτελείται μία γενική εξέταση με μέτρηση αριθμού κυττάρων (μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση, αριθμός και τύπος κυττάρων) και έναν απλό βιοχημικό έλεγχο (μέτρηση του λευκώματος και της γλυκόζης στο ENY και σύγκρισή με τις αντίστοιχες τιμές στον ορό). Συνήθως εκτελούνται επί έντονης υποψίας για ΣΤ (μητέρα με θετικό αποτέλεσμα στην PCR αμνιακού υγρού, ευρήματα στο υπερηχογράφημα, νεογνό με θετικές τιμές για τα IgM ή τα IgA αντισώματα) (4).

Για την απεικόνιση του εγκεφάλου, προτιμάται υπερηχογράφημα, για να μην εκτεθεί το βρέφος σε ακτινοβολία. Άλλες τεχνικές είναι η απλή ακτινογραφία κρανίου, ή και η αξονική τομογραφία. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία συνιστάται στην περίπτωση που υπάρχει έντονη υποψία ΣΤ, ή ευρήματα στο υπερηχογράφημα, όπως κοιλιομεγαλία, υδροκέφαλος και ενδοκράνιες αποτιτανώσεις. Το υπερηχογράφημα έχει μικρότερη ευαισθησία για την ανάδειξη των ενδοκράνιων αποτιτανώσεων. Το υπερηχογράφημα κοιλίας συνεισφέρει στην ανάδειξη ηπατοσπληνομεγαλίας ή ενδοηπατικών ασβεστώσεων (58).

Το “gold standard”, ο χρυσός κανόνας, για τη διάγνωση της ΣΤ είναι η παρουσία των IgG αντισωμάτων στο βρέφος, μετά την πάροδο της ηλικίας των 12 μηνών (58). Οι Berrebi και συνεργάτες ορίζουν σαν κριτήριο διάγνωσης της ΣΤ την παρουσία των IgG ανοσοσφαιρινών μετά την ηλικία των 18 μηνών (65). Η λήψη αντιπαρασιτικής αγωγής κατά την κύηση αλλά και μετά τη γέννηση, δύναται να επηρεάσει την εύρεση των IgG στον ορό, καθώς σε παιδιά με ΣΤ, τα οποία αρχικά είχαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, ανέκαμψε η τιμή των IgG με την παύση της θεραπευτικής αγωγής (58). Επιπλέον, ιδιαίτερα αυξημένοι τίτλοι IgG παιδιού σε σχέση με εκείνους της μητέρας, θεωρείται παθογνωμονική για ΣΤ (συνήδως τετραπλάσια τιμή) (4). Η παρουσία ανοσοσφαιρινών IgM ή IgA πέραν των 5 ή 10 ημερών ζωής στο νεογνό αντίστοιχα συνάδουν υπέρ της διάγνωσης της ΣΤ. Θεωρείται επιθυμητό οι μετρήσεις των αντισωμάτων ορού να γίνονται και στην μητέρα, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η προέλευση των αντισωμάτων δεν είναι μητρική (64). Σύμφωνα με την συστηματική έρευνα EUROTOXO, τα ποσοστά ψευδώς θετικών τιμών για IgM και IgA αντισώματα σε νεογνά με μητέρες που έλαβαν θεραπεία στην κύηση, κυμαίνονται μεταξύ 19%-45% και 21%-37% αντίστοιχα (11).

Επομένως, ο αποκλεισμός της ΣΤ μπορεί να γίνει σε ένα βρέφος, που δύναται πλήρως από ανοσολογικής ικανότητας να παράγει ανοσοσφαιρίνες, στο οποίο δεν εντοπίζονται αντισώματα IgG στον ορό μετά την ηλικία των 12 μηνών, και δεν έλαβε θεραπεία.

3.4 Μακροχρόνια έκβαση και επιπλοκές ΣΤ

Η ΣΤ μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση μιας ποικιλίας κλινικών εικόνων ως επιπλοκές στην μετέπειτα ζωή του παιδιού. Η κυριότερη από αυτές είναι η εμφάνιση βλαβών στους

οφθαλμούς, και συγκεκριμένα η χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, η οποία μπορεί να εμφανιστεί έως και δεκαετίες μετά την αρχική διάγνωση της ΣΤ. Ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση χοριοαμφιβληστροειδίτιδας βρέθηκαν ότι είναι η εντόπιση ενδοκράνιων αποτιτανώσεων και η καθυστέρηση από την ορομετατροπή της εγκύου έως την έναρξη της αντιπαρασιτικής θεραπείας (66). Στην ίδια έρευνα, διαπιστώθηκε ότι η ηλικία της διάγνωσης ποικίλει, καθώς ένα μικρό μόνο ποσοστό διαγιγνώσκεται στη γέννηση (2%), 5% στους 6 μήνες, 10% στους 12 μήνες και 12% στους 24 μήνες (66). Σύμφωνα με μία μακροχρόνια προοπτική έρευνα παρακολούθησης 20 ετών σε περιστατικά ΣΤ στη Γαλλία, τα 11 από τα 28 διαγνώστηκαν με χοριοαμφιβληστροειδίτιδα στη γέννηση, τα 24 από τα 28 διαγνώστηκαν πριν την ηλικία των 5 ετών και τα 27 από τα 28 πριν την ηλικία των 10 (65). Σημειώνεται επίσης ότι έχει βρεθεί ότι παιδιά τα οποία δεν έλαβαν θεραπεία κατά του τοξοπλάσματος το πρώτο έτος ζωής, λόγω καθυστέρησης της διάγνωσης της ΣΤ, εμφάνισαν βλάβες στους οφθαλμούς, που διαγνώστηκαν μετά το δέκατο έτος ζωής (59).

Άλλες πιθανές μακροχρόνιες εκβάσεις που αποδίδονται στη ΣΤ είναι η έκπτωση της ακοολογικής ικανότητας. Σύμφωνα με έρευνα των Fontes και συνεργατών, περισσότερα παιδιά με ΣΤ εντοπίστηκαν με παθολογικά αποτελέσματα στα Ακουστικά Προκλητά Δυναμικά του Εγκεφαλικού Στελέχους (BAEP Brainstem Auditory Evoked Potential) σε σχέση με εκείνα χωρίς διάγνωση ΣΤ και παθολογικά ευρήματα στα BAEP. Η διαφορά αυτή υπολογίστηκε σε στατιστικώς σημαντική ($p=0,014$) (67).

Το τοξόπλασμα έχει συνδεθεί επίσης και με διάφορες ψυχιατρικές παθήσεις. Σε μια μετα-ανάλυση των Sutterland και συνεργατών, η λοίμωξη από τοξόπλασμα σχετίστηκε με σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, ενδεχομένως διάφορες μορφές εξαρτήσεων και ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Η υψηλή τιμή αντιτοξοπλασματικών αντισωμάτων φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με την παρουσία των ψυχιατρικών αυτών παθήσεων (68).

Τέλος, η ΣΤ έχει συσχετιστεί θετικά και με πτώση του επιπέδου νοημοσύνης, η οποία μετρήθηκε με το δείκτη νοημοσύνης IQ (Intelligence Quotient) (69).

3.5 Θεραπεία ΣΤ

Επί ΣΤ το νεογνό θα πρέπει να ξεκινήσει αντιπαρασιτική αγωγή με το τριπλό σχήμα πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη-λευκοβορίνη. Η θεραπευτική αγωγή χορηγείται για διάστημα ενός έτους. Η πυριμεθαμίνη χορηγείται ως εξής: 2mg/kg/μέρα σε δύο δόσεις τις πρώτες δύο ημέρες, αρχική εντατική θεραπεία με 1mg/kg/ημέρα σε μία δόση τους επόμενους 2-6 μήνες, κι έπειτα 1 mg/kg/ημέρα τρεις φορές εβδομαδιαίως μέχρι την ολοκλήρωση ενός έτους από την έναρξη της αγωγής. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν απέδειξαν στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων (δηλαδή αρχική εντατική θεραπεία για 2 ή για 6 μήνες) (65,70). Η σουλφαδιαζίνη χορηγείται ως έχει: 100mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις, σε χρονικό διάστημα ενός έτους. Η λευκοβορίνη (φολινικό οξύ) έχει δόση 10mg τρεις φορές την εβδομάδα και η χορήγησή της διαρκεί ένα έτος και μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της πυριμεθαμίνης. Το φυλλικό οξύ δεν ενδείκνυται να χρησιμοποιηθεί αντί της λευκοβορίνης (4).

Επί σοβαρής χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, ή επί τιμή λευκώματος στο ΕΝΥ μεγαλύτερης του 1g/dl, προστίθεται και πρεδνιζόνη στο θεραπευτικό σχήμα. Η δοσολογία είναι 1mg/kg/ημέρα σε δύο δόσεις από το στόμα. Η κορτιζονοθεραπεία ξεκινά 72 ώρες μετά την έναρξη του αντιπαρασιτικού σχήματος και συνεχίζεται έως ότου η τιμή του λευκώματος στο ΕΝΥ επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές και υποχωρήσει η εικόνα της φλεγμονής στη βυθοσκόπηση (4).

3.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες του θεραπευτικού σχήματος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που λαμβάνουν αντιπαρασιτική θεραπεία με πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη εμφανίζονται περίπου σε ποσοστό 14-50% μεταξύ των θεραπευόμενων (11,71). Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι πενίες στις αιματολογικές σειρές. Προέχει κυρίως η ουδετεροπενία, όπου αποτελεί το 30% των ανεπιθύμητων ενεργειών και σχετίζεται με υψηλότερες δόσεις της αγωγής, ιδιαιτέρως όταν δεν συγχορηγείται λευκοβορίνη (11). Ακολουθούν η μακροκυτταρική αναιμία, η δρομβοπενία καθώς και η ηωσινοφιλία. Ορισμένα παιδιά υπό αγωγή θα εμφανίσουν πενίες σε δύο ή

περισσότερες σειρές. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί είναι εσοδεία σπασμών, που σχετίζονται με λάθη φαρμακευτικής δοσολογίας (72) δερματικά εξανθήματα και κνησμός σε πολύ μικρό ποσοστό των θεραπευόμενων (1-2%) (4,11).

3.7 Εναλλακτικά και νέα θεραπευτικά σχήματα στη ΣΤ

Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα παιδιά δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα του ισχύοντος θεραπευτικού σχήματος με άλλα (4). Παρ' όλ' αυτά, στις ΗΠΑ σε ορισμένα εξειδικευμένα κέντρα χρησιμοποίησαν εναλλακτικά σχήματα για τη θεραπεία της χοριοαμφιβληστροειδίτιδας από τοξόπλασμα, που εντοπιζόταν σε μη απειλητικά για την όραση περιοχές του αμφιβληστροειδούς χιτώνα. Τέτοιοι συνδυασμοί ήταν πυριμεθαμίνη-κλινδαμυκίνη, ή πυριμεθαμίνη-αζιθρομυκίνη και μετά συνέχιση της αγωγής με μόνο κλινδαμυκίνη ή αζιθρομυκίνη (60).

4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ (FOLLOW-UP) ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΣΤ

Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα με παραλλαγές ανά τον κόσμο, σχετικά με την μακροχρόνια παρακολούθηση βρεφών με επιβεβαιωμένη ΣΤ είτε λιγότερη πιθανή λοίμωξη από τοξόπλασμα. Συνήθως στην Ευρώπη ακολουθούνται συστάσεις για τη μετέπειτα παρακολούθηση από μεγάλες έρευνες στη Γαλλία, η οποία και είναι πρωτοπόρος σε αυτόν τον τομέα σε σχέση με τα άλλα ευρωπαϊκά κράτη.

Σε παιδιά με μη πιθανή λοίμωξη από τοξόπλασμα, συνιστάται ορολογικός επανέλεγχος μέχρι τη μη ανίχνευση των IgG ανοσοσφαιρινών (73). Πρωτόκολλα από το εργαστήριο αναφοράς των ΗΠΑ συνιστά πλήρη έλεγχο σε κάθε τέτοιο νεογνό, δηλαδή κλινική εξέταση, απεικόνιση εγκεφάλου, και εργαστηριακό έλεγχο, με μέτρηση αντισωμάτων IgG κάθε 4 με 6 εβδομάδες, μέχρι μηδενισμό της τιμής τους (74). Οι Berrebi και συνεργάτες προτείνουν κλινική εξέταση και ορολογικό έλεγχο και οφθαλμολογική εκτίμηση κάθε 3 μήνες, μέχρι την εξαφάνιση των IgG από τον ορό, συνήθως μέχρι την ηλικία των 12-18 μηνών (65). Στην περίπτωση όπου ο επακόλουθος ορολογικός έλεγχος υποδεικνύει ΣΤ, επιβάλλεται η άμεση έναρξη θεραπευτικής αγωγής (4).

Σε παιδιά με πιθανή λοίμωξη από τοξόπλασμα, προτείνεται κλινική εκτίμηση και οφθαλμολογική παρακολούθηση κάθε ένα μήνα το 1^ο έτος ζωής, κάθε δύο μήνες το 2^ο έτος, κάθε τρεις μήνες το 3^ο, και κάθε τρεις με έξι μήνες έπειτα (65).

Αναφορικά με την μακροχρόνια παρακολούθηση παιδιών με επιβεβαιωμένη ΣΤ, μετά την ολοκλήρωση ενός έτους θεραπευτικής αγωγής με τριπλό σχήμα, προτείνονται τα εξής:

Α) Σύμφωνα με τους Wallon και συνεργάτες, για τα πρώτα 2 έτη ζωής, πλήρους παιδιατρικός έλεγχος, νευρολογική εκτίμηση, οφθαλμολογική εξέταση και ορολογικός έλεγχος για τα IgG και IgM αντισώματα κάθε τρεις μήνες. Επειτα, επανάληψη αυτού του ελέγχου κάθε έξι μήνες

το 3^ο έτος ζωής, και κατόπιν επανάληψή του άπαξ ετησίως χωρίς όριο ηλικίας, όπου παύει ο έλεγχος αυτός (75).

B) Σύμφωνα με τους Kieffer και συνεργάτες, συνιστάται κλινική εξέταση και ορολογικός έλεγχος κάθε τρεις μήνες το 2^ο έτος ζωής, κάθε έξι μήνες επανάληψη του ελέγχου αυτού στο 3^ο έτος ζωής, και μετέπειτα απεριόριστη επανάληψή του μια φορά ετησίως. Σχετικά με την οφθαλμολογική εκτίμηση, σε περίπτωση υποτροπής της χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, προτείνεται εκ νέου έναρξη της θεραπείας (πυριμεθαμίνη-σουλφαδιαζίνη) με διάρκεια τρεις μήνες (73).

5. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (ΕΛΕΠΑ) (76)

Σύμφωνα με την ΕΛΕΠΑ, κι έπειτα από τη συνεργασία διαφόρων ιατρικών ειδικοτήτων, ένα νεογνό πρέπει να ελέγχεται για ΣΤ στις εξής περιπτώσεις: όταν η μητέρα είχε επιβεβαιωμένη ή πιθανή τοξοπλάσμωση, όταν το νεογνό έχει οφθαλμολογικές βλάβες συμβατές με ΣΤ, κι όταν το νεογνό έχει άλλα σημεία και συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με συγγενή λοίμωξη. Η συμπτωματολογία και ο έλεγχος (εργαστηριακός, απεικονιστικός και κλινική εξέταση) που ακολουθείται έχει περιγραφεί σε προηγούμενες ενότητες.

Ένα νεογνό ενδείκνυται να λάβει αντιπαρασιτική θεραπεία, όταν η μητέρα με ορομετατροπή είχε θετική PCR θετική καλλιέργεια στο αμνιακό υγρό. Στην περίπτωση που η μητέρα με ορομετατροπή δεν έχει θετική PCR ή καλλιέργεια, το νεογνό πρέπει να ελεγχθεί ορολογικά με IgG, IgM και IgA. Αν είναι αρνητικά με την επαναληπτική μέτρηση σε ένα μήνα, το παιδί δεν νοσεί. Εάν τα IgG αντισώματα είναι τετραπλάσια της τιμής εκείνης της μητέρας, ή αντί να μειώνονται ακολουθούν ανοδική πορεία, ή ακόμη εάν τα αντισώματα IgM και IgA ανευρίσκονται μετά την 10^η μέρα ζωής, τότε το παιδί νοσεί και χορηγείται θεραπεία. Στην περίπτωση που η μητέρα δεν έχει έλεγχο στην κύηση, αλλά υπάρχει η κλινική υποψία για ΣΤ, τότε συνιστάται μέτρηση των μητρικών και νεογνικών αντισωμάτων. Αν τα IgG του νεογνού είναι πολύ αυξημένα σε σχέση με εκείνα της μητέρας, ή εάν ανιχνεύονται IgM/IgA στο νεογνό, τότε θα πρέπει να τεθεί σε θεραπευτική αγωγή έναντι τοξοπλάσματος. Επί διφορούμενων αποτελεσμάτων, θα πρέπει να διενεργηθεί PCR για ανεύρεση DNA τοξοπλάσματος στο αίμα και στο ENY του νεογνού.

Τα θεραπευτικά σχήματα του παιδιού έχουν ήδη συζητηθεί σε προηγούμενες ενότητες. Η ΕΛΕΠΑ συνιστά το βρέφος υπό θεραπεία να παρακολουθείται με μέτρηση G6PD πριν την έναρξη της αγωγής, καθώς και με γενική αίματος και βιοχημικό έλεγχο στην αρχή και μετά κάθε δύο εβδομάδες τον πρώτο μήνα. Έπειτα ο έλεγχος αυτός επαναλαμβάνεται κάθε μήνα, μέχρι την περάτωση της θεραπείας. Οφθαλμολογικά το παιδί πρέπει να εξετάζεται κάθε 1,2,3 μήνες το πρώτο έτος, αναλόγως των ευρημάτων της βυθοσκόπησης.

Στην περίπτωση που το παιδί διαγνωστεί με ΣΤ, τότε οι οδηγίες απαιτούν ετήσιο οφθαλμολογικό και νευροαναπτυξιακό έλεγχο (ο τελευταίος είναι ετήσιος έως την ηλικία των 3 ετών, κι έπειτα στα 5 έτη κι μετά στα 8).

6. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Η πρωτογενής πρόληψη της ΣΤ περιλαμβάνει απλά και εφαρμόσιμα μέτρα υγιεινής. Το κρέας προ κατανάλωσης θα πρέπει να είναι καλά ψημένο. Αν καταψύχεται, να βρίσκεται σε χαμηλή θερμοκρασία (-20°C για τουλάχιστον 24 ώρες) ώστε να μην επιδιώσουν τυχόν παράσιτα εγκυστωμένα σε μυϊκό ιστό. Οι επιφάνειες και τα μαγειρικά σκεύη να πλένονται επαρκώς, να προτιμάται η χρήση γαντιών στην κουζίνα και αποφεύγεται η επαφή του στοματικού βλεννογόνου. Επίσης, συνιστάται να αποφεύγεται η βρώση ωμών οστρακοειδών. Η πόση νερού από μη ελεγμένο δίκτυο υδάτων, παραδείγματος χάριν πηγάδια, θα πρέπει να αποφεύγεται. Οι επίνουσες έγκυες θα πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με μη οικόσιτες γάτες. Για την περιποίηση των κατοικίδιων γάτων συνιστώνται η σίτισή τους με ξηρά τροφή ή κονσέρβες και η καθημερινή απομάκρυνση των περιττωμάτων τους με τη χρήση γαντιών, για την αποφυγή διασποράς ωοκυστών. Η ενασχόληση με τον κήπο κι άλλες εργασίες που απαιτούν επαφή με χώμα απαιτούν επίσης γάντια και σχολαστικό πλύσιμο μετά (21,77,78).

Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει των τακτικό ορολογικό έλεγχο των επίνουσων εγκύων με μέτρηση των αντισωμάτων IgG και IgM. Ο προληπτικός έλεγχος μόνο των εγκύων που αναφέρουν κάποιο επιδημιολογικό παράγοντα κινδύνου για τοξοπλάσμωση στην κύηση ή συμπτώματα λοίμωξης δεν είναι αποτελεσματικός (79). Η έγκαιρη έναρξη αντιπαρασιτικής θεραπείας είναι υψίστης σημασίας, καθώς έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της επίπτωσης της λοίμωξης του εμβρύου έως και 50% (80). Επί θετικού αποτελέσματος PCR στην αμνιοπαρακέντηση και παθολογικού υπερηχογραφήματος, μπορεί να συζητηθεί με τους γονείς το ενδεχόμενο του τερματισμού της κύησης (θεραπευτική έκτρωση). Η επιλογή αυτή να εξετάζεται σε περιπτώσεις λοίμωξης που έχουν συμβεί στο πρώτο ή το δεύτερο τρίμηνο εγκυμοσύνης (81).

Τέλος, η τριτογενής πρόληψη αναφέρεται στην ταυτοποίηση των νεογνών και βρεφών με ΣΤ, στην μετέπειτα θεραπεία τους και στην μακροχρόνια παρακολούθησή τους, για αποφυγή

τυχόν κλινικών επιπλοκών. Αυτά έχουν αναφερθεί και καταγραφεί λεπτομερειακώς σε προηγούμενη ενότητα.

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες για παθητική ανοσοποίηση με τη δημιουργία εμβολίου κατά του τοξοπλάσματος. Μέχρι στιγμής είναι σε πειραματικό στάδιο με τη βοήθεια πειραματόζων σε αρχική κλινική φάση, αλλά η τεχνητή ανοσοποίηση έναντι παρασίτων με εμβολιασμό παραμένει μία σύγχρονη πρόκληση (82).

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της αναδρομικής μελέτης κοορτής είναι να καταγραφεί η μακροχρόνια έκβαση παιδιών που γεννήθηκαν μετά από τεκμηριωμένη οξεία και πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση, από αρχεία δυο ιατρείων λοιμώξεων στην κύηση στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής. Οι πληροφορίες θα αφορούν την μακροχρόνια ιατρικής τους παρακολούθηση (follow-up) από τη γέννηση μέχρι και σήμερα. Η μετέπειτα μακροχρόνια παρακολούθηση αυτή σχετίζεται κυρίως με την μέτρηση των IgG αντισωμάτων του ορού και την οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση, η οποία και καθορίζεται βάση των διεθνών πρωτοκόλλων.

Μέχρι στιγμής, ενώ υπάρχουν έρευνες στον ελλαδικό χώρο που ασχολούνται με τη συγγενή τοξοπλάσμωση στην κύηση και την οροθετικότητα των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, δεν εντοπίζονται έρευνες για την μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών με διαγνωσμένη οξεία τοξοπλάσμωση κύησης. Η συγγενής τοξοπλάσμωση, παρά το ενδιαφέρον που παρουσιάζει ως κλινική οντότητα, δεν απασχολεί τη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία όσο άλλες συγγενείς λοιμώξεις, όπως η συγγενής λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, που χαρακτηρίζεται ως η συχνότερη λοιμώδης αιτία συγγενούς ανωμαλία.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η συλλογή του δείγματος έγινε μέσω αναζήτησης στα αρχεία των ιατρείων λοιμώξεων στην κύηση της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ» και της ΣΤ' Παθολογικής Κλινικής του ιδιωτικού νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ», και τα δύο νοσοκομεία εδράζονται στην περιοχή της Αττικής. Τα δύο αυτά ιατρεία λειτουργούν επισήμως από το 2008 και το 2011 αντίστοιχα, ενώ μαζί συγκροτούν το Επιστημονικό Κέντρο Τοξοπλάσμωσης, Λοίμωξης από Κυτταρομεγαλοϊό και άλλων Λοιμώξεων στην Κύηση (ΕΠΚΕΛΚ).

Εν πρώτοις, η αναζήτηση έγινε σε όλα τα αρχεία των ιατρείων από την αρχή της λειτουργίας τους (2008) έως και την καταληκτική ημερομηνία της έρευνας: 31/12/2019. Επίσης προστέθηκαν και λίγα περιστατικά που είχαν καταχωρηθεί το 2006, πριν την «επίσημη» έναρξη λειτουργίας των ιατρείων. Συνοπτικώς, τα κριτήρια εισαγωγής των περιστατικών αφορούν:

οποιαδήποτε κύηση είναι καταγεγραμμένη στα αρχεία των ιατρείων στο χρονικό διάστημα 01/01/2006 έως και 31/12/2019, συγκαταλέγεται στις οξείες και πιθανώς οξείες τοξοπλασμώσεις στην κύηση ανεξαρτήτως τριμήνου λοίμωξης, έχει διαθέσιμα τα στοιχεία επικοινωνίας (τηλέφωνο, ηλεκτρονική διεύθυνση είτε άλλο τρόπο επαφής) και έχει ως έκβαση τη γέννηση νεογνού ή νεογνών.

Τα κριτήρια αποκλεισμού είναι τα ακόλουθα:

- οποιοδήποτε αρχείο με περιστατικό κύησης που έχει καταχωρηθεί ως επίσκεψη στο ιατρείο λοιμώξεων της κύησης μετά την καταληκτική ημερομηνία 31/12/2019
- όποια κύηση δεν ανήκει στις οξείες ή στις πιθανώς οξείες τοξοπλασμώσεις (δηλαδή οποιαδήποτε ταξινομείται ως παλαιά ή θεωρείται αταξινόμητη, παραδείγματος χάριν ως κύηση με ψευδώς θετικά IgM ή ελλιπή στοιχεία που εμποδίζουν την ταξινόμησή της βάσει τη χρονική στιγμή της λοίμωξης)
- όποια κύηση έχει ως έκβαση καταγεγραμμένη αποβολή ή τερματισμό εγκυμοσύνης ή θνησιγενές νεογνό/θνησιγενή νεογνά.

Στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν ήταν εύκολο ή δυνατό να χαρακτηριστούν ως οξείες ή παλαιές ή πιθανώς οξείες βάση των ισχυουσών ορισμών, συζητήθηκε η άποψη και η εμπειρογνωμοσύνη των ιατρών που είχαν κάνει την αρχική καταγραφή τους, ώστε να επιλυθεί η ταξινόμησή του.

Μετά την έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «ΑΤΤΙΚΟΝ», πραγματοποιήθηκε επικοινωνία με τους γονείς/κηδεμόνες των περιστατικών που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής. Εφόσον ελήφθη πρώτα προφορική συγκατάθεση από τους γονείς/κηδεμόνες, ερωτήθηκαν στη συνέχεια για το ιατρικό ιστορικό των παιδιών. Οι ερωτήσεις αφορούσαν την ιατρική παρακολούθηση και έλεγχο για τοξοπλάσμωση στα νεογνά μετά τη γέννηση (μέτρηση τιμής αντισωμάτων- συνήθως με τη μέθοδο ELISA, PCR για DNA τοξοπλάσματος στο αίμα, γενική εξέταση στο ΕΝΥ, οφθαλμολογικό, ακοολογικό και νευρολογικό έλεγχο, απεικόνιση εγκεφάλου, και, τέλος, πληροφορίες και λεπτομέρειες για πιθανή λήψη θεραπευτικής αγωγής). Σχετικά με την μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών, ρωτήθηκε εάν έγιναν επαναλαμβανόμενος ορολογικός έλεγχος των IgG αντισωμάτων και ποια είναι η τελευταία τιμή μέτρησής τους, καθώς και εάν συνεχίστηκε ο οφθαλμολογικός έλεγχος του παιδιού με βυθοσκόπηση.

Στην περίπτωση που ο έλεγχος είναι πλήρης, το περιστατικό καταχωρείτο ως ολοκληρωμένο. Ολοκληρωμένο θεωρείτο ένα περιστατικό εφόσον: τα IgG αντισώματα του ορού του παιδιού είχαν αρνητικοποιηθεί στο πρώτο έτος της ηλικίας και εφόσον γινόταν τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος με βυθοσκόπηση.

Στην περίπτωση που οι κηδεμόνες/γονείς δεν ήταν σε θέση να απαντήσουν τις ερωτήσεις αυτές, τότε το περιστατικό καταγραφόταν ως ατελές. Αυτές οι περιπτώσεις ήταν οι εξής: είτε γιατί δεν έχει γίνει ποτέ ιατρικός έλεγχος του παιδιού μετά τη γέννηση, είτε γιατί δυσκολεύονταν οι ίδιοι οι γονείς στην ανάκληση των πληροφοριών είτε γιατί ο έλεγχος ήταν ελλιπής χωρίς αρνητικοποίηση των IgG αντισωμάτων πέραν του πρώτου από τη γέννηση είτε γιατί η τελευταία βυθοσκόπηση είχε ευρήματα. Αυτά τα ατελή περιστατικά προσήλθαν αργότερα με προγραμματισμένη επίσκεψη εντός εύλογου χρονικού διαστήματος στα εξωτερικά ιατρεία του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», για έλεγχο είτε στα IgG αντισώματα του ορού είτε με βυθοσκόπηση είτε και με τα δύο.

Η καταγραφή των περιστατικών έγινε σε ειδικά διαμορφωμένες φόρμες καταγραφής (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι για τις φόρμα που αφορούσαν τις κυήσεις και ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ για τη φόρμα που αφορούσε τα παιδιά). Η αρχική ταξινόμηση των περιστατικών έγινε με καταχώρηση των στοιχείων αρχικά στο πρόγραμμα στο Microsoft Excel, ενώ η μετέπειτα επεξεργασία τους πραγματοποιήθηκε στο ειδικό πρόγραμμα Statistical Product and Service Solution (SPSS, ώστε να εξαχθούν τα αποτελέσματα της έρευνας.

Β. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ (ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑ)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Α. ΟΞΕΙΑ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

Α1. Αποτελέσματα για τις μητέρες και τις κύσεις με την οξεία τοξοπλάσμωση

Συνολικά εντοπίστηκαν 95 περιστατικά γυναικών με επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση, τα οποία και πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα. Τα περιστατικά αυτά επισκέφτηκαν τα δύο ιατρεία λοιμώξεων στην κύηση μέσα σε χρονικό διάστημα 12 ετών και 6 μηνών. 75 από τις 95 γυναίκες απάντησαν σε τηλεφώνημα που έγινε για τη συμπλήρωση της φόρμας καταγραφής των πληροφοριών για την κύηση και το νεογνό (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι). Από αυτά, τα 16 επισκέφτηκαν το ιατρείο λοιμώξεων στο ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ», τα 47 το ιατρείο στο ΥΓΕΙΑ, ενώ τα υπόλοιπα 12 είχαν σαν κύριο ιατρείο παρακολούθησης κάποιο άλλο, αλλά επισκέφτηκαν μια φορά ένα από τα δύο προηγούμενα. Η μέση ηλικία των γυναικών με τη λοίμωξη από τοξόπλασμα ήταν τα 32,62 έτη, ενώ οι γυναίκες επισκέφτηκαν το ιατρείο κατά μέσο όρο την 18^η εβδομάδα κύησης (διάμεση εβδομάδα επίσκεψης στο ιατρείο: 14^η). Σε 46 (63%) γυναίκες ήταν η πρώτη κύηση, σε 21 (28,8%) ήταν η δεύτερη, σε 4 (5,5%) ήταν η τρίτη εγκυμοσύνη, ενώ σε 2 (2,7%) η τέταρτη κύηση (για 2 περιστατικά απουσιάζει η πληροφορία αυτή). 2 από τις κύσεις ήταν δίδυμες, μία εκ των οποίων ήρθε εις πέρας, ενώ στην άλλη δίδυμη, το ένα κύημα αποβλήθηκε από τη μήτρα, πριν την πλήρη ανάπτυξή του. Οι εγκυμονούσες που είχαν διαγνωστεί με τοξοπλάσμωση το πρώτο τρίμηνο ήταν 52 (69,3%), εκείνες με λοίμωξη δευτέρου τριμήνου 17 (22,7%), κι εκείνες με λοίμωξη τρίτου τριμήνου 6 (8 %). Από αυτές οι 59 εγκυμονούσες υπεβλήθησαν σε αμνιοπαρακέντηση: 47 (79,66%) στο πρώτο τρίμηνο λοίμωξης, 10 (16,94%) στο δεύτερο, και 2 (3,38%) στο τρίτο. Από τις 59 γυναίκες σε 7 ήταν θετικό το αποτέλεσμα για ανεύρεση DNA τοξοπλάσματος με PCR αμνιακού υγρού. Σε καμία από αυτές τις 7 δεν ανευρέθηκε θετικό το αποτέλεσμα της καλλιέργειας σε πειραματόζωα. Και οι 75 γυναίκες έλαβαν θεραπευτική αγωγή, 57 (76%)

έλαβαν μόνο σπιραμυκίνη, 2 (2,66%) έλαβαν μόνο σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη, και 10 (13,33%) άλλαξαν το σχήμα από σπιραμυκίνη σε σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη. Οι υπόλοιπες 6 (8%) ακολούθησαν εναλλακτικά σχήματα, τα οποία περιλάμβαναν συνδυασμό με αζιθρομυκίνη ή κλινδαμυκίνη ή ακόμα και πέραν της μίας αλλαγής στο φαρμακευτικό σχήμα. Εικόνα 1.1. Η μέση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής για όσες γυναίκες (68 συνολικά) έλαβαν σπιραμυκίνη, ανεξαρτήτως θεραπευτικού σχήματος, υπολογίστηκε σε 4,95 μήνες. Ενώ για όσες έλαβαν το συνδυασμό σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη (15 γυναίκες), ανεξαρτήτως σχήματος, η μέση διάρκεια ήταν 2,68 μήνες. 67 από τις 75 γυναίκες εξετάστηκαν υπερηχογραφικώς κατά την κύηση, με 3 να έχουν πιθανά ευρήματα για τοξόπλασμα, αλλά με αρνητικό αποτέλεσμα στην αμνιοπαρακέντηση. 4 γυναίκες προέβησαν σε διενέργεια απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας εμβρύου, ενώ καμία από αυτές δεν είχε ευρήματα υπέρ τοξοπλασμικής λοίμωξης.

A2. Αποτελέσματα για τα παιδιά – Έλεγχος κατά την νεογνική και βρεφική περίοδο (οξεία τοξοπλάσμωση)

Δημογραφικά στοιχεία παιδιών

Συνολικά καταγράφηκαν 76 παιδιά, από 75 κύσεις. 2 παιδιά (κορίτσια) είναι από δίδυμη κύηση. Γεννήθηκαν σε μία χρονική περίοδο από 9 Σεπτεμβρίου 2007 έως και 21 Νοεμβρίου του 2019, δηλαδή σε χρονικό διάστημα 12 ετών και 1 μηνός. Από αυτά, τα 41 ήταν αγόρια (53,9%) και τα 35 κορίτσια (46,1%). Η μέση ηλικία των παιδιών σήμερα υπολογίστηκε σε 5,5 έτη (65,25 μήνες) και η μικρότερη ηλικία σε 11 μήνες και η μεγαλύτερη σε 13 έτη (ηλικιακό εύρος παιδιών: 12 έτη και 1 μήνας).

Κλινική εξέταση και εργαστηριακός έλεγχος

Όλα τα παιδιά καταγράφηκαν ως υγιή νεογνά, χωρίς παρουσία σημείων ή συμπτωμάτων για ΣΤ στη γέννηση. Επίσης, και τα 75 παιδιά εξετάστηκαν κατά τη νεογνική περίοδο για ΣΤ. Αναφορικά με την παρουσία IgG αντισωμάτων στα νεογνά, 69 από τα 76 (90,8%) αναφέρουν ότι είχαν θετική τιμή στη μέτρηση της νεογνικής περιόδου, ενώ τα υπόλοιπα 7 (9,2%) αναφέρουν αρνητική τιμή για τα IgG. Σε σχέση με τα αντισώματα IgM, και τα 76 νεογνά

ανευρέθηκαν με αρνητική τιμή. Για παρουσία IgA αντισωμάτων, και τα 68 νεογνά που ελέγχθηκαν βρέθηκαν με αρνητική τιμή. Για την παρουσία τοξοπλάσματος στο αίμα, ελέγχθηκαν με PCR 66 νεογνά, όλα εκ των οποίων είχαν αρνητικό αποτέλεσμα. 17 νεογνά ελέγχθηκαν και με γενική εξέταση και βιοχημικό έλεγχο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό έπειτα από παρακέντηση, κανένα από τα οποία δεν είχε ευρήματα συμβατά με παρουσία τοξοπλάσματος. Σχετικά με τον ακοολογικό έλεγχο των παιδιών, δεν εντοπίστηκε σε κανένα κάποιο πρόβλημα υγείας, το οποίο σχετίζεται με και αποδίδεται στην ΣΤ. Στον οφθαλμολογικό έλεγχο, 1 από τα 76 νεογνά (σημείωση: το ένα θήλυ από το ζεύγος των δίδυμων κοριτσιών) ανευρέθηκε με ετερόπλευρο πυρηνικό καταρράκτη στον αριστερό οφθαλμό, και πιθανολογήθηκε ότι σχετιζόταν με ΣΤ. Σε μετέπειτα έλεγχο, η εικόνα αυτή αποδόθηκε σε άλλα αίτια, κι όχι στο τοξόπλασμα. Νευρολογικά, κανένα παιδί δεν ανέφερε κάποια πάθηση σχετική με το τοξόπλασμα.

Απεικονιστικός έλεγχος

Από τα συνολικά 76 παιδιά, σε 2 βρέθηκαν ευρήματα στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου που διενεργήθηκε, ενώ το αποτέλεσμά τους στη PCR για DNA τοξοπλάσματος στο αμνιακό υγρό ήταν θετικό. Επίσης, σε αυτά τα δύο παιδιά, τα υπερηχογραφήματα της κύησης ήταν φυσιολογικά. Η παρουσία των ευρημάτων αυτών συνάδει με την πιθανή εικόνα συγγενούς τοξοπλάσωσης. Σε 7 συνολικά νεογνά έγινε επιπλέον και απεικόνιση εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία. Σε 3 από αυτά βρέθηκαν ευρήματα, ενώ στα 2 από αυτά είχαν βρεθεί και πιθανά ευρήματα στο υπερηχογράφημα. Σημειώνεται ότι τα 2 από τα 3 αυτά παιδιά ήταν εκείνα με το θετικό αποτέλεσμα στην PCR του αμνιακού υγρού για την παρουσία τοξοπλάσματος κατά την κύηση, ενώ στο άλλο παιδί με ευρήματα στην MRI δεν είχε διενεργηθεί αμνιοπαρακέντηση, οπότε και δεν εστάλη δείγμα προς εξέταση για μοριακό έλεγχο.

A3. Αποτελέσματα για τα παιδιά – Θεραπευτικά σχήματα και μακροχρόνια παρακολούθηση (follow-up) (οξεία τοξοπλάσωση)

Συνολικά, 9 παιδιά έλαβαν θεραπευτική αγωγή με το τριπλό σχήμα σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη-λευκοβορίνη. Η διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής υπολογίστηκε σε 5 μήνες και μέση διάρκεια σε 4,9 μήνες. Τα δύο νεογνά με θετικό αποτέλεσμα στην PCR του αμνιακού υγρού με ευρήματα στην απεικόνιση του εγκεφάλου έλαβαν πλήρη 12μηνη θεραπεία.

Στη μετέπειτα παρακολούθηση (follow-up) με ορολογικό έλεγχο μέτρησης IgG αντισωμάτων και οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση, στα 74 παιδιά ήταν αρνητικό το αποτέλεσμα για την παρουσία IgG αντισωμάτων στον ορό. Δύο από αυτά είχαν θετικό αποτέλεσμα μετά τη λήξη της θεραπείας τους. Η μέση ηλικία αρνητικοποίησης των IgG αντισωμάτων εκτιμήθηκε σε 11,5 μήνες και η διάμεση ηλικία σε 9,5 μήνες. Τέλος, κανένα από τα 76 παιδιά δεν βρέθηκε με οφθαλμολογική εικόνα συμβατή με ΣΤ στη μακρόχρονη παρακολούθηση.

B. ΠΙΘΑΝΩΣ ΟΞΕΙΑ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

B1. Αποτελέσματα για τις μητέρες και τις κήσεις με την πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση

Αναφορικά με τις πιθανώς οξείες τοξοπλασμώσεις στην κύηση, εντοπίστηκαν συνολικά 55 περιστατικά. Συνολικά 37 δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Οι 11 γυναίκες είχαν παρακολουθηθεί στο ιατρείο του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ και οι 22 στο ΥΓΕΙΑ. Οι υπόλοιπες 4 είχαν μερική παρακολούθηση σε ένα από τα δύο κέντρα αναφοράς. Οι έγκυες γυναίκες επισκέφτηκαν τα ιατρεία λοιμώξεων από το 2006 έως το 2019. Η μέση ηλικία κύησης στην πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο ήταν η 13^η εβδομάδα. Η μέση ηλικία των εγκύων υπολογίστηκε στα 33 έτη. Από αυτές, οι 24 (66,7%) ήταν πρωτοτόκες, οι 10 δευτεροτόκες (27,8%) και 2 τριτοτόκες (5,6%). Σε μία έγκυο το στοιχείο αυτό δεν ήταν διαθέσιμο. Τρεις κήσεις ήταν δίδυμες και 5 νεογνά γεννήθηκαν ζωντανά αφού σε μία περίπτωση έγινε αυτόματη αποβολή του ενός εμβρύου. Αμνιοπαρακέντηση διενεργήθηκε στις 32 από τις 37 κήσεις. Σε όλες το αποτέλεσμα της PCR του αμνιακού υγρού για ανίχνευση DNA τοξοπλάσματος ήταν αρνητικό. Σε 11 από τις 32 διενεργήθηκε και καλλιέργεια σε πειραματόζωα, με αρνητικό

αποτέλεσμα σε όλα. Σχετικά με το θεραπευτικό σχήμα, 33 από τις 37 έλαβαν σπιραμυκίνη, με μέση διάρκεια αγωγής 4,7 μήνες (διάμεση διάρκεια θεραπείας 5,7 μήνες). Εικόνα 1.2. Σε καμία από τις 34 εγκύους με υπερηχογραφική παρακολούθηση κατά την κύηση δε βρέθηκε εύρημα που να συνάδει υπέρ της τοξοπλάσμικης λοίμωξης. Αρνητικά για τοξοπλάσμωση αποτελέσματα βρέθηκαν και στις 2 μαγνητικές τομογραφίες εμβρύου.

B2. Αποτελέσματα για τα παιδιά – Έλεγχος κατά την νεογνική και βρεφική περίοδο (πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση)

Συνολικά, γεννήθηκαν 39 παιδιά (21 αγόρια), από 37 μονήρεις κυήσεις και 2 δίδυμες. Η μέση ηλικία ήταν τα 6 έτη και τους 11 μήνες (διάμεση ηλικία 4 έτη και 2 μήνες). Όλα τα παιδιά ήταν ασυμπτωματικά στη γέννηση. Τα περισσότερα (32/39) ελέγχθηκαν στη γέννηση για πιθανή ΣΤ, ενώ στα υπόλοιπα 7 δεν κρίθηκε αναγκαίο λόγω του ιστορικού της κύησης και της θεραπείας της μητέρας. Ο έλεγχος αυτός περιελάμβανε ορολογικό έλεγχο για αντισώματα IgG, IgM, IgA έναντι τοξοπλάσματος, παρουσία DNA του παρασίτου στο αίμα ή στο ΕΝΥ, νευρολογική, ακοολογική και οφθαλμολογική εξέταση, καθώς και απεικονιστική μέθοδο για τον εγκέφαλο (υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου).

B3. Αποτελέσματα για τα παιδιά – Θεραπευτικά σχήματα και μακροχρόνια παρακολούθηση (follow-up) (πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση)

Σε κανένα νεογνό ο έλεγχος δεν διέγινωσεν ΣΤ. Επίσης, κανένα νεογνό δεν έλαβε αντιπαρασιτική θεραπεία. Κανένα παιδί δεν εντοπίστηκε με οφθαλμολογικό πρόβλημα που να συνάδει με ΣΤ. Τέλος, όσα παιδιά είχαν συμβουλευτεί να συνεχίσουν τον ορολογικό έλεγχο με μέτρηση IgG αντισωμάτων (9 συνολικά) είχαν στην τελευταία τους μέτρηση αρνητικοποίηση της τιμής των IgG έναντι τοξοπλάσματος.

Γ. Εβδομάδα κύησης με θετικό ορολογικό έλεγχο

Από τις 75 γυναίκες με διαγνωσμένη οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση, οι 48 (64%) από αυτές προσήλθαν στα ιατρεία προσκομίζοντας τον πρώτο τους ορολογικό έλεγχο έναντι τοξοπλάσματος ως θετικό (Α' ομάδα). Η μέση χρονική στιγμή θετικού ορολογικού ελέγχου για αυτές τις γυναίκες υπολογίστηκε η 9^η εβδομάδα κύησης. Οι 18 (24%) από τις 75 γυναίκες προσκόμισαν στα ιατρεία θετικό ορολογικό έλεγχο διαφορετικό από τον πρώτο (Β' ομάδα). Η μέση χρονική στιγμή της θετικοποίησης του ορολογικού ελέγχου σε αυτές τις γυναίκες ήταν η 26^η εβδομάδα κύησης. Για αυτήν την ομάδα, η μέση χρονική διαφορά μεταξύ αρνητικού και θετικού ορολογικού ελέγχου υπολογίστηκε σε 12,4 εβδομάδες. Για τις υπόλοιπες 9 (12%) έγκυες γυναίκες του δείγματος δεν ήταν δυνατός ο υπολογισμός αυτός.

Στις 37 γυναίκες με πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση κύησης, οι 34 (91,9%) από αυτές προσκόμισαν τον πρώτο τους ορολογικό έλεγχο ως θετικό. Η μέση χρονική στιγμή θετικού ορολογικού ελέγχου για αυτές τις γυναίκες υπολογίστηκε η 8^η εβδομάδα κύησης. Για 2 (5,4%) γυναίκες δεν μπόρεσε να υπολογιστεί η εβδομάδα κύησης της θετικοποίησης του ορολογικού ελέγχου, λόγω ελλιπών δεδομένων. Μία γυναίκα (2,7%) προσκόμισε το δεύτερο ορολογικό της έλεγχο ως θετικό, η χρονική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων ήταν 11 εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα αυτά για τις οξείες και πιθανώς οξείες τοξοπλαστώσεις ανευρίσκονται στους Πίνακες 1 και 2 αντιστοίχως.

Δ. PCR στο αμνιακό υγρό για εύρεση DNA τοξοπλάσματος: ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία-ΘΠΑ (positive predictive value-PPV) και αρνητική προγνωστική αξία-ΑΠΑ (negative predictive value-NPV)

Η ευαισθησία του μεθόδου PCR για ανεύρεση γενετικού υλικού του *toxoplasma gondii* στο αμνιακό υγρό για τις εγκύους γυναίκες με επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση υπολογίστηκε σε 100%. Η ειδικότητα της μεθόδου για αυτήν την ομάδα εκτιμήθηκε σε 91.2%. Επιπλέον, η θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) υπολογίστηκε σε 28.6%. Τέλος, η αρνητική προγνωστική αξία βρέθηκε να είναι 100% στη συγκεκριμένη ομάδα του δείγματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σημαντικότερα ευρήματα της αναδρομικής μας μελέτης είναι :

A) Στις γυναίκες με οξεία τοξοπλάσμωση, το μεσοδιάστημα μεταξύ αρνητικού και θετικού ορολογικού ελέγχου ήταν 12.4 εβδομάδες.

B) Η θετική προγνωστική αξία της θετικής PCR αμνιακού είναι χαμηλή (28.6%). Σε πολλές περιπτώσεις δεν διενεργήθηκε (ή δεν αναζητήθηκε το αποτέλεσμα) καλλιέργεια αμνιακού σε πειραματόζωα.

Γ) Σε κάποιες περιπτώσεις ξεκίνησε αγωγή έναντι τοξοπλάσματος πιθανά χωρίς επαρκή τεκμηρίωση με αποτέλεσμα να διακοπεί μετά από (μέσο χρόνο) 5 μήνες.

Η ΣΤ είναι σπάνια στην Ελλάδα με λίγα περιστατικά της να καταγράφονται κάθε χρόνο, μόλις 0,5 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις (55). Σε αυτήν την έρευνα, όλα τα νεογνά γεννήθηκαν χωρίς συμπτωματολογία ΣΤ, κάτι που συνάδει γενικότερα με την εικόνα της ΣΤ, καθώς μόλις το 10% των νεογνών με ΣΤ θα γεννηθεί με τοξοπλασμική συμπτωματολογία (4,24). Ασυμπτωματικά στη γέννηση εντοπίζονται και τα παιδιά άλλων παρόμοιων μελετών (83,83,84).

Επίσης, όλα τα παιδιά ελέγχθηκαν στη γέννηση για παρουσία τοξοπλάσματος, όπως ορίζουν οι διεθνείς οδηγίες και τα πρωτόκολλα παρακολούθησης για εκείνες τις περιπτώσεις όπου η μητέρα έχει διαγνωστεί με πρωτολοίμωξη από τοξόπλασμα στην εγκυμοσύνη (65,73–75). Η διαγνωστική προσέγγιση περιλάμβανε κλινική εξέταση, ορολογικό έλεγχο και απεικόνιση εγκεφάλου.

Στον ορολογικό έλεγχο της γέννησης, η πλειοψηφία των νεογνών βρέθηκε με IgG αντισώματα, κάτι που συνάδει με το γεγονός ότι οι IgG ανοσοσφαιρίνες της μητέρας διέρχονται του πλακουντιακού φραγμού και εντοπίζονται στο νεογνό (58). Αυτό το στοιχείο από μόνο του δεν μπορεί να απαντήσει στο ερώτημα εάν το νεογνό έχει μολυνθεί ή όχι από το παράσιτο, καθώς απαιτείται επιπλέον έλεγχος. Η επανάληψη του ορολογικού ελέγχου απαιτείται ώστε να αποκλειστεί ή όχι η διάγνωση της ΣΤ (4).

Σχετικά με την οφθαλμολογική εξέταση και παρουσία ή μη τοξοπλάσμικης νόσου στον οφθαλμό, κανένα παιδί δεν είχε εμφανίσει στον αρχικό έλεγχο της γέννησης ευρήματα συγγενούς λοίμωξης. Εξάλλου, η λήψη θεραπευτικής αγωγής προγεννητικά μειώνει την πιθανότητα οφθαλμικής νόσου στο σύνολό της, αλλά και σε μακροχρόνια βάση (85). Οι Beraud και συνεργάτες, βάση έρευνας που διεξήχθη με ερωτηματολόγιο προς τους ασθενείς με ΣΤ, απέδειξαν ότι τα άτομα αυτά αποζητούν και αισθάνονται πιο ασφαλή με μακροχρόνια παρακολούθηση και καθοδήγηση από τους κατάλληλους θεράποντες ιατρούς (86).

Αναφορικά με τον ακοολογικό έλεγχο και την νευρολογική εξέταση, κανένα νεογνό δεν είχε συμπτώματα υπέρ διάγνωσης ΣΤ. Και οι δύο αυτοί παράμετροι της κλινικής εικόνας της νόσου δεν είναι από τη χαρακτηριστική συμπτωματολογία της και εμφανίζονται σε μικρότερο βαθμό, σε σχέση με τα ευρήματα στην απεικόνιση του εγκεφάλου και την εικόνα της χοριοαμφιβληστροειδίτιδας (58).

Τα 2 νεογνά με ευρήματα στο υπερηχογράφημα εγκεφάλου είχαν ευρήματα και στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και θετικό το αποτέλεσμα του μοριακού ελέγχου για εύρεση DNA τοξοπλάσματος στο PCR του αμνιακού υγρού. Τα νεογνά με απεικονιστικά ευρήματα συνήθως έχουν και θετικό το αποτέλεσμα της PCR στο αμνιακό υγρό (4).

Από το σύνολο των παιδιών που έλαβε θεραπεία, τα 2 ήταν εκείνα με τα απεικονιστικά ευρήματα και την θετική εξέταση για τοξόπλασμα στην PCR αμνιακού. Αυτά είναι περιπτώσεις ΣΤ Έλαβαν πλήρες τριπλό σχήμα για 12 έτη. Σε περίπτωση λήψης αντιπαρασιτικής αγωγής για τοξόπλασμα, ένα μικρό ποσοστό των θεραπευόμενων αναφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες, και ειδικά σε τέτοιο βαθμό, ώστε να σταματήσει η λήψη της (11).

Όλα τα παιδιά της έρευνας βρέθηκαν αρνητικά για την παρουσία IgG ανοσοσφαιρινών σε μακροχρόνια βάση. Αυτό σημαίνει ότι τα μητρικά αντισώματα του τοξοπλάσματος έφυγαν από την κυκλοφορία στα παιδιά που δεν είχαν τη λοίμωξη, ενώ σε εκείνα με ΣΤ, η θεραπεία ήταν επιτυχής. Αντίστοιχα αποτελέσματα για το follow-up των παιδιών από κύηση με επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση δημοσιεύτηκαν και σε άλλες έρευνες (87) .

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση για την οφθαλμολογική έκβαση, κανένα παιδί δεν είχε ευρήματα. Ορισμένα παιδιά θα πρέπει να συνεχίσουν την παρακολούθηση βάση των διεθνών

οδηγιών (73–75), καθώς σε παιδιά με ΣΤ υπάρχει περίπτωση να ενεργοποιηθεί εκ νέου το παράσιτο του τοξοπλάσματος, που βρίσκεται εγκυστωμένο στους ιστούς σε περίπτωση μεγάλης ανοσοκαταστολής του ανθρώπινου οργανισμού. Στις περισσότερες έρευνες οι οποίες πραγματεύονται το follow-up της οφθαλμολογικής έκβασης τέτοιων παιδιών, είχαν παρόμοια αποτελέσματα (88,89). Σε άλλες όμως έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις παιδιών που ενώ ήταν ασυμπτωματικά στη γέννηση, εμφάνισαν εκδηλώσεις της ΣΤ σε μετέπειτα χρονικό πλαίσιο (83,84,90), ενώ σε κάποιες περιπτώσεις έχουν υπάρξει περιστατικά με εκδηλώσεις δεκαετίες αργότερα, ειδικά με ατελή φαρμακευτική αγωγή (59,60).

Μέχρι στιγμής, ενώ υπάρχουν έρευνες στον ελλαδικό χώρο που ασχολούνται με τη συγγενή τοξοπλάσμωση στην κύηση και την οροδeticότητα των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, δεν εντοπίζονται έρευνες για την μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών με διαγνωσμένη οξεία τοξοπλάσμωση κυήσεως, αλλά ούτε κι έρευνες με στοιχεία για την κατάσταση της μακροχρόνια παρακολούθησης και έκβασης των παιδιών, έπειτα από επιβεβαιωμένη οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση. Η συγγενής τοξοπλάσμωση, παρόλο που δεν αποτελεί την πιο κοινή συγγενή λοίμωξη παγκοσμίως, είναι μια ιδιαίτερως ενδιαφέρουσα οντότητα με ποικιλομορφία στις κλινικές της εκδηλώσεις. Συνεπώς προσφέρει ευκαιρίες για περαιτέρω διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της.

Συνιστάται οι ειδήμονες στο χώρο των συγγενών λοιμώξεων, τουτέστιν οι μαιευτήρες-γυναικολόγοι, οι παθολόγοι λοιμωξιολόγοι και οι παιδίατροι, να επιδιώκουν τη συνεχή ενημέρωσή τους με τα τελευταία πρωτόκολλα για τη αντιμετώπισή τους. Ετσι, θα επιτευχθεί επακολούθως και η εύρυθμη συνεργασία μεταξύ τους, ενώ παράλληλα θα εξασφαλιστεί η σωστή καθοδήγηση των εγκύων γυναικών που έρχονται αντιμέτωπες με λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της κύησης. Επιπλέον, οι γονείς με παιδιά τα οποία είναι διαγνωσμένα με συγγενή λοίμωξη, όπως η ΣΤ, θα μπορούν να ακολουθούν σωστά τα βήματα για την μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση του τέκνου τους, χωρίς να ανησυχούν για την σωματική διάπλαση και ψυχοκινητική ανάπτυξη του.

Προτείνεται να δημιουργηθεί ένα εθνικό πρόγραμμα καταγραφής περιστατικών λοιμώξεων στην κύηση, οι οποίες μετέπειτα οδηγούν σε συγγενείς λοιμώξεις στα νεογνά. Η ΣΤ ήδη συγκαταλέγεται στα λοιμώδη νοσήματα, του οποίου η δήλωση από τους ιατρούς είναι

υποχρεωτική στη χώρα μας. Ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) παρέχει μέσω της ιστοσελίδας του το δελτίο δήλωσης (28). Ορισμένες χώρες με υψηλή τιμή επίπτωσης και επιπολασμού για τη ΣΤ, όπως η Γαλλία (91), διαθέτουν ένα οργανωμένο πρόγραμμα διεθνών προδιαγραφών για την καταγραφή, την οργάνωση και τη διαχείριση σε βάθος χρόνου τέτοιων περιστατικών. Ένα τέτοιο σύστημα θα μπορούσε να διευκολύνει τη θεραπεία και τη μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών με διαγνωσμένη ΣΤ.

Επίσης, η βέλτιστη οργάνωση και η αгаστή συνεργασία μεταξύ των κέντρων αναφοράς για τις συγγενείς λοιμώξεις στην Ελλάδα εγγυάται τη αναγνώριση και διαχείριση όλων των περιστατικών της ΣΤ. Επιπρόσδετα, είναι θεμιτό το έργο των κέντρων αναφοράς να γίνει ευρέως γνωστό στις πρωτοβάθμιες, δευτεροβάθμιες και τριτοβάθμιες μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας της Ελλάδας.

Στον τομέα της πρωτογενούς έρευνας συνεχίζονται αδιάκοπτα οι προσπάθειες για τη δημιουργία ενός ασφαλούς, αποτελεσματικού και προσιτού από άποψη τιμής προς το κοινό. Ο εμβολιασμός έναντι τοξοπλάσματος τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα που προσβάλλονται από αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των περιστατικών τοξοπλάσμωσης και, επακολούθως, τη μείωση και του κόστους που συνεπάγεται με τη διάγνωση και διαχείριση αυτών από την ιατρική κοινότητα. Μέχρι στιγμής δεν έχει κυκλοφορήσει στη διεθνή αγορά κάποιο εμβόλιο που να δημιουργεί ανοσολογική μνήμη σε επίνοσους ανθρώπους, και δε στις εγκύους γυναίκες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου. Ο εμβολιασμός αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέτρο για την πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων και η επίτευξη υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης των επαγγελματιών υγείας, στην περίπτωση που ανακαλυφθεί ένα τέτοιο εμβόλιο, καταλαμβάνει κεντρική θέση μεταξύ των στρατηγικών για τον έλεγχο της νόσου.

Ταυτόχρονα δε, είναι ενδιαφέροντικό το γεγονός ότι συνεχίζεται και η έρευνα για τη ανακάλυψη καλύτερων θεραπευτικών επιλογών. Οι προσπάθειες της επιστημονικής κοινότητας αφορούν την κατασκευή φαρμακευτικών ουσιών που θα δρουν ταυτόχρονα σε ταχυζώιτες, βραδυζώιτες αλλά και τις κύστες του παρασίτου. Επίσης είναι επιθυμητό τα νέα φάρμακα να έχουν μειωμένες επιδράσεις και παρενέργειες, ιδιαίτερα στις κυτταρικές σειρές του αιμοποιητικού

συστήματος του λήπτη ατόμου, ή τα πιθανά φαινόμενα τοξικότητας που μπορεί να παρατηρηθούν με τις τωρινές θεραπευτικές επιλογές.

Συνοπτικώς, η δέσπιση πολιτικών και στρατηγικών δράσης σχετικά με τη τοξοπλάσμωση στην κύηση και μετέπειτα με τη ΣΤ στα παιδιά αφορά κυρίως τη δεμελίωση των κέντρων αναφοράς, τη σωστή, έγκυρη και πλήρη ενημέρωση των αρμόδιων ιατρικών ειδικοτήτων, την ομαλή συνεργασία μεταξύ αυτών και την ατέρμονη εργαστηριακή και κλινική έρευνα για την παραγωγή πιο κατάλληλων και αποτελεσματικών θεραπευτικών επίλογων. Ελπιδοφόρα μηνύματα θα φέρει και η δημιουργία ενός εμβολίου κατά του τοξοπλάσματος.

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Με βάση τα ευρήματά μας προτείνουμε:

Εντατικοποίηση ενημέρωσης των γυναικολόγων για τακτικό (ανά 4 εβδομάδες) ορολογικό έλεγχο έναντι τοξοπλάσμωσης ορο-αρνητικών γυναικών.

Στενή παρακολούθηση έναντι έναρξης αγωγής σε παιδιά με μη τεκμηριωμένη διάγνωση ΣΤ. Η θετική PCR αμνιακού υγρού, ιδιαίτερα χωρίς επιβεβαίωση με καλλιέργεια αμνιακού έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία.

Βιβλιογραφία

1. Χατζηπαναγιώτου ΣΠ, Λεγάκης ΝΙ. Τα μικρόβια και ο άνθρωπος: Ένα βιβλίο-γνωριμία με τον κόσμο των μικροβίων για όλους. 1η έκδ. 2013.
2. Ferguson DJP. *Toxoplasma gondii*: 1908-2008, homage to Nicolle, Manceaux and Splendore. Mem Inst Oswaldo Cruz. Μάρτιος 2009;104(2):133–48.
3. Ferguson DJP, Henriquez FL, Kirisits MJ, Muench SP, Prigge ST, Rice DW, κ.ά. Maternal inheritance and stage-specific variation of the apicoplast in *Toxoplasma gondii* during development in the intermediate and definitive host. Eukaryot Cell. Απρίλιος 2005;4(4):814–26.
4. Maldonado YA, Read JS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. Φεβρουάριος 2017;139(2):e20163860.
5. Dubey JP. *Toxoplasma Gondii*. Στο: Baron S, επιμελητής. Medical Microbiology [Διαδίκτυο]. 4th έκδ. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [παρατίθεται 12 Μάιος 2020]. Διαθέσιμο στο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7752/>
6. Dardé ML, Ajzenberg D, Smith J. Population Structure and Epidemiology of *Toxoplasma gondii*. Στο: *Toxoplasma Gondii* [Διαδίκτυο]. Elsevier; 2007 [παρατίθεται 12 Μάιος 2020]. σ. 49–80. Διαθέσιμο στο: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123695420500052>
7. Baneth G, Thamsborg SM, Otranto D, Guillot J, Blaga R, Deplazes P, κ.ά. Major Parasitic Zoonoses Associated with Dogs and Cats in Europe. Journal of Comparative Pathology. Ιούλιος 2016;155(1):S54–74.
8. Caballero-Ortega H, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Cedillo-Pelaez C, Vargas-Villavicencio JA, Luna-Pastén H, κ.ά. Seroprevalence and national distribution of human toxoplasmosis in Mexico: analysis of the 2000 and 2006 National Health Surveys.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Νοέμβριος 2012;106(11):653–9.

9. Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Bittencourt LHF de B, Dias RCF, Gonçalves DD, Capobianco JD, κ.ά. Gestational toxoplasmosis in Paraná State, Brazil: prevalence of IgG antibodies and associated risk factors. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. Ιούλιος 2013;17(4):405–9.

10. Sobral CA, Amendoeira MRR, Teva A, Patel BN, Klein CH. Seroprevalence of infection with *Toxoplasma gondii* in indigenous Brazilian populations. Am J Trop Med Hyg. Ιανουάριος 2005;72(1):37–41.

11. Bénard A, Petersen E, Salamon R, Chêne G, Gilbert R, Salmi LR, κ.ά. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. Euro Surveill [Διαδίκτυο]. 10 Απρίλιος 2008;13(15). Διαθέσιμο στο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18445459>

12. Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. International Journal for Parasitology. Οκτώβριος 2009;39(12):1385–94.

13. Diza E, Frantzidou F, Souliou E, Arvanitidou M, Gioula G, Antoniadis A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in northern Greece during the last 20 years. Clinical Microbiology and Infection. Σεπτέμβριος 2005;11(9):719–23.

14. Su C, Khan A, Zhou P, Majumdar D, Ajzenberg D, Dardé M-L, κ.ά. Globally diverse *Toxoplasma gondii* isolates comprise six major clades originating from a small number of distinct ancestral lineages. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012/03/19 έκδ. 10 Απρίλιος 2012;109(15):5844–9.

15. Sibley LD, Khan A, Ajioka JW, Rosenthal BM. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. Phil Trans R Soc B. 27 Σεπτέμβριος 2009;364(1530):2749–61.

16. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* Απρίλιος 2012;25(2):264–96.
17. Peyron F, Lobry JR, Musset K, Ferrandiz J, Gomez-Marin JE, Petersen E, κ.ά. Serotyping of *Toxoplasma gondii* in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America). *Microbes and Infection.* Αύγουστος 2006;8(9–10):2333–40.
18. Khan A, Dubey JP, Su C, Ajioka JW, Rosenthal BM, Sibley LD. Genetic analyses of atypical *Toxoplasma gondii* strains reveal a fourth clonal lineage in North America. *International Journal for Parasitology.* Μάιος 2011;41(6):645–55.
19. de Melo Ferreira A, Vitor RWA, Gazzinelli RT, Melo MN. Genetic analysis of natural recombinant Brazilian *Toxoplasma gondii* strains by multilocus PCR–RFLP. *Infection, Genetics and Evolution.* Ιανουάριος 2006;6(1):22–31.
20. Gilbert RE, Freeman K, Lago EG, Bahia-Oliveira LMG, Tan HK, Wallon M, κ.ά. Ocular sequelae of congenital toxoplasmosis in Brazil compared with Europe. *PLoS Negl Trop Dis.* 13 Αύγουστος 2008;2(8):e277–e277.
21. Montoya JG, Remington JS. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *CLIN INFECT DIS.* 15 Αύγουστος 2008;47(4):554–66.
22. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, κ.ά. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *The Lancet.* Ιούλιος 1997;350(9072):173–7.
23. Cook AJC. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study Commentary: Congenital toxoplasmosis---further thought for food. *BMJ.* 15 Ιούλιος 2000;321(7254):142–7.
24. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* Ιούνιος 2004;363(9425):1965–76.

25. Practice Bulletin No. 151: Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. Ιούνιος 2015;125(6):1510–25.
26. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé M, Cohen R, Dumètre A, Yera H, κ.ά. Congenital Toxoplasmosis and Reinfection during Pregnancy: Case Report, Strain Characterization, Experimental Model of Reinfection, and Review. *J INFECT DIS*. 15 Ιανουάριος 2009;199(2):280–5.
27. Συγγενής Τοξοπλάσμωση [Διαδίκτυο]. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. [παρατίθεται 14 Μάιος 2020]. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/disease/syggenis-toxoplasmosi/>
28. ΚΕΕΛΠΝΟ. Δελτίο δήλωσης τοξοπλάσμωσης (ΚΕΕΛΠΝΟ) [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/deltio-dilosis-pdf.pdf>
29. Evengård B, Petersson K, Engman M-L, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, κ.ά. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* [Διαδίκτυο]. Απρίλιος 2001 [παρατίθεται 28 Σεπτέμβριος 2020];127(01). Διαθέσιμο στο: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268801005775
30. Cornu C, Bissery A, Malbos C, Garwig R, Cocherel C, Ecochard R, κ.ά. Factors affecting the adherence to an antenatal screening programme: an experience with toxoplasmosis screening in France. *Euro Surveill*. 5 Μάρτιος 2009;14(9):21–5.
31. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*. Ιανουάριος 2007;369(9556):115–22.
32. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, κ.ά. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 12 Οκτώβριος 2010;7(10):e1000351.
33. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet*. Μάιος 1999;353(9167):1829–33.

34. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of Rapid Treatment Initiation Following Primary *Toxoplasma gondii* Infection During Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*. 1 Ιούνιος 2012;54(11):1545–52.
35. Montoya JG. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. *J INFECT DIS*. 15 Φεβρουάριος 2002;185(s1):S73–82.
36. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):81–8.
37. Gross U, Holpert M, Goebel S. Impact of stage differentiation on diagnosis of toxoplasmosis. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):65–70.
38. Robert-Gangneux F, Darde M-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 Απρίλιος 2012;25(2):264–96.
39. Olariu TR, Blackburn BG, Press C, Talucod J, Remington JS, Montoya JG. Role of *Toxoplasma* IgA as Part of a Reference Panel for the Diagnosis of Acute Toxoplasmosis during Pregnancy. McAdam AJ, επιμελήτης. *J Clin Microbiol*. 21 Νοέμβριος 2018;57(2):e01357-18, /jcm/57/2/JCM.01357-18.atom.
40. Remington JS. FALSE-POSITIVE IgM ANTI-TOXOPLASMA FLUORESCENT TEST DUE TO RHEUMATOID FACTOR. *The Lancet*. Απρίλιος 1978;311(8068):832.
41. Araujo FG, Barnett EV, Gentry LO, Remington JS. False-positive anti-*Toxoplasma* fluorescent-antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl Microbiol*. Σεπτέμβριος 1971;22(3):270–5.
42. ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΑΣΤΕΡ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 14 Μάιος 2020]. Διαθέσιμο στο: <http://www.pasteur.gr/wp-content/uploads/2017/05/ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ-ΚΑΙ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ-ΔΕΙΓΜΑΤΑ--31.08.2015.pdf>

43. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, κ.ά. Accuracy of Real-Time Polymerase Chain Reaction for *Toxoplasma gondii* in Amniotic Fluid: *Obstetrics & Gynecology*. Απρίλιος 2010;115(4):727–33.
44. Rodrigues IM, Costa TL, Avelar JB, Amaral WN, Castro AM, Avelino MM. Assessment of laboratory methods used in the diagnosis of congenital toxoplasmosis after maternal treatment with spiramycin in pregnancy. *BMC Infect Dis*. Δεκέμβριος 2014;14(1):349.
45. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, κ.ά. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs: Toxoplasmosis: ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1 Ιούλιος 1991;1(4):241–4.
46. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, κ.ά. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):8–14.
47. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, Cornu C, Vinault S, Quantin C, κ.ά. Ophthalmic Outcomes of Congenital Toxoplasmosis Followed Until Adolescence. *PEDIATRICS*. 1 Μάρτιος 2014;133(3):e601–8.
48. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse Event Profile of Pyrimethamine-Based Therapy in Toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs R D*. Δεκέμβριος 2017;17(4):523–44.
49. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, κ.ά. Randomized Trial of Intravitreal Clindamycin and Dexamethasone versus Pyrimethamine, Sulfadiazine, and Prednisolone in Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmology*. Ιανουάριος 2011;118(1):134–41.
50. Wei H-X, Wei S-S, Lindsay DS, Peng H-J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-*Toxoplasma gondii* Medicines in Humans. *Langsley G, επιμελήτης. PLoS ONE*. 22 Σεπτέμβριος 2015;10(9):e0138204.

51. Berrebi A, Bardou M, Bessieres M-H, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, κ.ά. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. Νοέμβριος 2007;135(1):53–7.
52. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, κ.ά. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Οκτώβριος 2018;219(4):386.e1-386.e9.
53. Valentini P, Buonsenso D, Barone G, Serranti D, Calzedda R, Ceccarelli M, κ.ά. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol*. Φεβρουάριος 2015;35(2):90–4.
54. Robert-Gangneux F, Murat J-B, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart M-P, Gangneux J-P, Pelloux H. The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis? *Trends in Parasitology*. Δεκέμβριος 2011;27(12):530–6.
55. Aptouramani M, Theodoridou M, Syrogiannopoulos G, Mentis A, Papaevangelou V, Gaitana K, κ.ά. A dedicated surveillance network for congenital toxoplasmosis in Greece, 2006-2009: assessment of the results. *BMC Public Health*. 22 Νοέμβριος 2012;12:1019–1019.
56. Villena I, Ancelle T, Delmas C, Garcia P, Brézin AP, Thulliez P, κ.ά. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance* [Διαδίκτυο]. 24 Ιούνιος 2010 [παρατίθεται 28 Σεπτέμβριος 2020];15(25). Διαθέσιμο στο: <http://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/es.e15.25.19600-en>
57. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013/05/03 έκδ. 1 Ιούλιος 2013;91(7):501–8.
58. Breeze AC. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6th edn. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 6 Φεβρουάριος 2007;92(2):F156–F156.

59. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, κ.ά. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Children with Toxoplasmosis Who Were Not Treated During the First Year of Life. *American Journal of Ophthalmology*. Σεπτέμβριος 2008;146(3):375-384.e4.
60. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, κ.ά. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Treated Congenital Toxoplasmosis. *Ophthalmology*. Μάρτιος 2008;115(3):553-559.e8.
61. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, κ.ά. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology*. Μάιος 1996;199(2):433-40.
62. Augustine SAJ. Towards Universal Screening for Toxoplasmosis: Rapid, Cost-Effective, and Simultaneous Detection of Anti-Toxoplasma IgG, IgM, and IgA Antibodies by Use of Very Small Serum Volumes. Tang Y-W, επιμελήτης. *J Clin Microbiol*. Ιούλιος 2016;54(7):1684-5.
63. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Φεβρουάριος 2010;125(2):S41-52.
64. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2016/05/04 έκδ. Οκτώβριος 2016;54(10):2448-54.
65. Berrébi A, Assouline C, Bessières M-H, Lathière M, Cassaing S, Minville V, κ.ά. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Δεκέμβριος 2010;203(6):552.e1-552.e6.
66. 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: The Pediatric Infectious Disease Journal. Ιανουάριος 2008;27(1):27-32.
67. Fontes AA, Carvalho SA da S, Andrade GMQ de, Carellos EV, Romanelli RC, Resende LM de. Study of brainstem auditory evoked potentials in early diagnosis of

congenital toxoplasmosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Ιούλιος 2019;85(4):447–55.

68. Sutherland AL, Fond G, Kuin A, Koeter MWJ, Lutter R, van Gool T, κ.ά. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. Σεπτέμβριος 2015;132(3):161–79.

69. Flegr J. How and why *Toxoplasma* makes us crazy. *Trends in Parasitology*. Απρίλιος 2013;29(4):156–63.

70. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, κ.ά. Outcome of Treatment for Congenital Toxoplasmosis, 1981-2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clinical Infectious Diseases*. 15 Μάιος 2006;42(10):1383–94.

71. 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*. Ιανουάριος 2006;165(1):19–25.

72. Genuini M, Freihuber C, Girard I, de Montgolfier I, Kieffer F, Mitanchez D. Intoxication néonatale à la pyriméthamine : un risque lié à l'absence de forme galénique pédiatrique ? *Archives de Pédiatrie*. Οκτώβριος 2011;18(10):1084–6.

73. Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. Στο: *Handbook of Clinical Neurology* [Διαδίκτυο]. Elsevier; 2013 [παρατίθεται 10 Μάιος 2020]. σ. 1099–101. Διαθέσιμο στο: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529107000283>

74. Palo Alto Medicial Foundation Toxoplasma Serology Laboratory. A guide for clinicians. Accessed December 29, 2016 [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο στο: www.pamf.org/serology/clinicianguide

75. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, κ.ά. Congenital Toxoplasma Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission

Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. Clin Infect Dis. 1 Μάιος 2013;56(9):1223–31.

76. Heymann D. American Public Health Association. Control of communicable diseases manual. 19th edition. 2008. 613–617 σ.

77. CDC. Preventing congenital toxoplasmosis. MMWR 2000; 49(RR02): 57-75.

78. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, κ.ά. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Φεβρουάριος 2005;192(2):564–71.

79. Desmonts G, Couvreur J. Congenital Toxoplasmosis: A Prospective Study of 378 Pregnancies. N Engl J Med. 16 Μάιος 1974;290(20):1110–6.

80. McAuley J. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ο έκδ. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. 2954–71 σ.

81. Camossi LG, Fornazari F, Richini-Pereira VB, Costa da Silva R, Cardia DFF, Langoni H. Immunization of Wistar female rats with 255-Gy-irradiated *Toxoplasma gondii*: Tissue parasitic load and lactogenic quantification. Experimental Parasitology. Ιούλιος 2015;154:163–9.

82. Mazzola A, Casuccio A, Romano A, Schimmenti MG, Titone L, Di Carlo P. Diagnostic problems and postnatal follow-up in congenital toxoplasmosis. Minerva Pediatr. Ιούνιος 2007;59(3):207–13.

83. Di Carlo P, Mazzola A, Romano A, Schimmenti MG, Colicchia P, Bellipanni P, κ.ά. [Postnatal follow-up of infants born to mothers with certain *Toxoplasma gondii* infection: evaluation of prenatal management]. Infez Med. Ιούνιος 2005;13(2):72–8.

84. Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G, κ.ά. Predictors of Retinochoroiditis in Children With Congenital Toxoplasmosis: European, Prospective Cohort Study. PEDIATRICS. 1 Μάιος 2008;121(5):e1215–22.

85. Beraud L, Rabilloud M, Fleury J, Wallon M, Peyron F. Toxoplasmose congénitale ; le suivi ophtalmologique à long terme plébiscité par les patients. *Journal Français d'Ophtalmologie*. Ιούνιος 2013;36(6):494–8.
86. Siala E, Ben Abdallah R, Laouiti F, Maatoug R, Souissi O, Aoun K, κ.ά. Infections toxoplasmiques au cours de la grossesse : à propos de 94 cas diagnostiqués à l'institut Pasteur de Tunis. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Μάιος 2014;42(5):312–6.
87. Silveira C, Belfort R, Muccioli C, Abreu MT, Martins MC, Victora C, κ.ά. A follow-up study of *Toxoplasma gondii* infection in southern Brazil. *American Journal of Ophthalmology*. Μάρτιος 2001;131(3):351–4.
88. Kodjikian L. Toxoplasmose et grossesse. *Journal Français d'Ophtalmologie*. Μάιος 2010;33(5):362–7.
89. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, De Roever-Bonnet H. RESULTS OF 20-YEAR FOLLOW-UP OF CONGENITAL TOXOPLASMOSIS. *The Lancet*. Φεβρουάριος 1986;327(8475):254–6.
90. Ambroise-Thomas P, Schweitzer M, Pinon JM, Thiebaugeorges O. [Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up]. *Bull Acad Natl Med*. 2001;185(4):665–83; discussion 684-688.

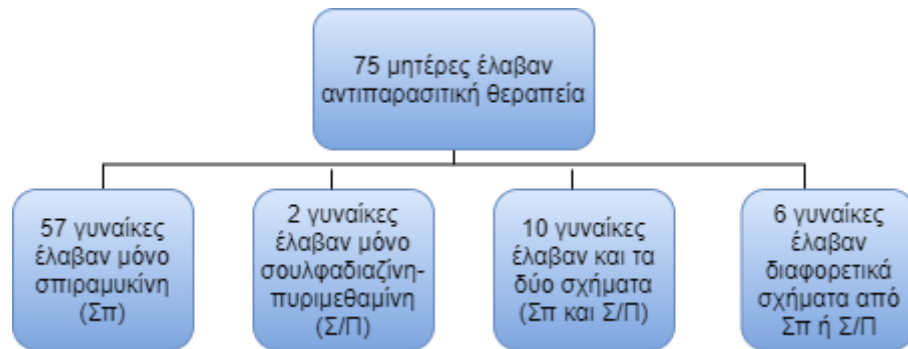
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των γυναικών με τεκμηριωμένη οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση από δύο ιατρεία λοιμώξεων στην κύηση στην Αττική, Ιανουάριος 2006- Δεκέμβριος 2019, (N=37)

Χαρακτηριστικά	Γυναίκες με οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση	
Σύνολο γυναικών	75	
Μέση ηλικία γυναίκας	32,62 έτη	
Μέση εβδομάδα κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο	18 ^η	
Αριθμός κύησης	n	%
Πρωτοτόκος	46	63
Δευτεροτόκος	21	28,8
Τριτοτόκος	4	5,5
Τεταρτοτόκος	2	2,7
Εκτιμώμενο τρίμηνο λοίμωξης	n	%
Α'	52	69,3
Β'	17	22,7
Γ'	6	8
Ιατρείο Λοιμώξεων παρακολούθησης	N	%
ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»	16	21,33
ΥΓΕΙΑ	47	62,66
Άλλο ιατρείο (ως κύρια παρακολούθηση)	12	16
Θετικός ορολογικός έλεγχος στην κύηση	n	%
1 ^{ος} ορολογικός έλεγχος	48	64%
Όχι ο 1 ^{ος} ορολογικός έλεγχος	18	24%
Ελλιπή στοιχεία για υπολογισμό εβδομάδας	9	12%
Μέση εβδομάδα 1 ^{ου} θετικού ελέγχου (Α' ομάδα)	9 ^η	
Μέση εβδομάδα θετικού ελέγχου διάφορου του 1 ^{ου} (Β' ομάδα)	26 ^η	
Μέση χρονική διαφορά μεταξύ θετικού και τελευταίου αρνητικού ελέγχου της Β' ομάδας	12,35 εβδομάδες	

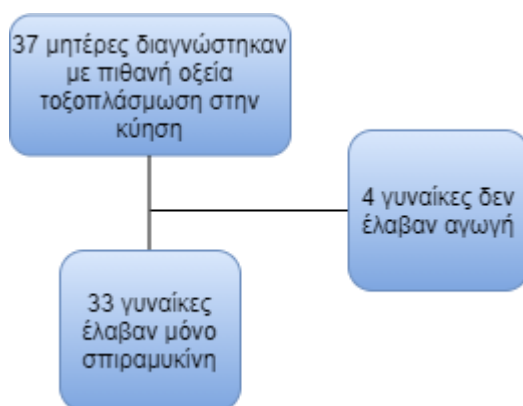
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των γυναικών με πιθανή οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση από δύο ιατρεία λοιμώξεων στην κύηση στην Αττική, Ιανουάριος 2006- Δεκέμβριος 2019, (N= 37)

Χαρακτηριστικά	Γυναίκες με πιθανή οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση	
Σύνολο γυναικών	37	
Μέση ηλικία γυναίκας	33 έτη	
Μέση εβδομάδα κύησης κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο	13 ^η	
Αριθμός κύησης	n	%
Πρωτοτόκος	24	66,7
Δευτεροτόκος	10	27,8
Τριτοτόκος	2	5,6
Ιατρείο Λοιμώξεων παρακολούθησης	n	%
ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»	11	29,73
ΥΓΕΙΑ	22	59,46
Άλλο ιατρείο (ως κύρια παρακολούθηση)	4	10,81
Θετικός ορολογικός έλεγχος στην κύηση	n	%
1 ^{ος} ορολογικός έλεγχος	34	91,9%
Όχι ο 1 ^{ος} ορολογικός έλεγχος	1	2,7%
Ελλιπή στοιχεία για υπολογισμό εβδομάδας	2	5,4%
Μέση εβδομάδα 1 ^{ου} θετικού ελέγχου	8 ^η	

Εικόνα 1. Θεραπεία μητέρων με οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση



Εικόνα 2. Θεραπεία μητέρων με πιθανώς οξεία τοξοπλάσμωση στην κύηση



ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ
ΑΠΟ toxoplasma ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ – ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ
ΝΕΟΓΝΟ

ΟΞΕΙΑ

ΠΑΛΑΙΑ

ΠΙΘΑΝΑ ΟΞΕΙΑ

ΕΚΤΙΜΟΥΜΕΝΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΝΟΣΗΣΗΣ (ΤΡΙΜΗΝΟ ΚΥΗΣΗΣ): _____

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ(ΝΑΙ-ΟΧΙ): _____

ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ(w): _____

ΤΟΧΟ PCR (AF): _____ (Φ.Τ. _____)

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ.....

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ: _____

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΟ

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗΣ: _____

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ: _____

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΟΥΛΦΑΔΙΑΖΙΝΗ ΚΑΙ ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ.....

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

ΚΥΗΣΗΣ:

MRI

ΕΜΒΡΥΟΥ:

ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ/ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΑΙΔΙΟΥ:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Α. Επιβεβαίωση στοιχείων της μητέρας:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:_____

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ:_____

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:_____

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΙΤΟΚΟΣ, 2ΤΟΚΟΣ, κλπ): _____

ΕΛΛΕΙΠΗ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗΣ/ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΜΝΙΑΚΟΥ ΥΓΡΟΥ:

ΕΛΛΕΙΠΗ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ/ΔΙΑΡΚΕΙΑ/ΤΡΙΜΗΝΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ):_____

Β. Επιπλέον στοιχεία για το παιδί:

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΓΕΝΝΗΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ_____ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: ___/___/_____

ΑΝ ΕΓΙΝΕ ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΥΗΣΗΣ, ΓΙΑ ΠΟΙΟ ΛΟΓΟ;_____

ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΙΔΙΟΥ:_____

ΔΙΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ: ΤΡΙΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ:

ΤΟΚΕΤΟΣ: ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ

ΠΡΟΩΡΟ ΝΕΟΓΝΟ: ΝΑΙ ΟΧΙ

ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΝΕΟΓΝΟΥ: _____

ΝΕΟΓΝΟ ΚΑΙ ΜΗΤΕΡΑ ΕΦΥΓΑΝ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΝΟΣΟΜΕΙΟ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΙΟΥ: ΝΑΙ ΟΧΙ

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΑΙΔΙΟΥ: _____

ΨΥΧΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ:

ΠΟΤΕ ΠΕΡΙΠΑΤΗΣΕ; _____

ΠΟΤΕ ΜΙΛΗΣΕ; _____

ΠΟΤΕ ΑΠΕΚΤΗΣΕ ΕΛΕΓΧΟ ΣΦΙΓΚΤΗΡΩΝ; _____

ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΟΜΗΛΙΚΟΥΣ; (ΑΝΟΙΧΤΗ ΕΡΩΤΗΣΗ) _____

ΤΙ ΤΑΞΗ ΠΗΓΑΙΝΕΙ ΣΤΟ ΣΧΟΛΕΙΟ; _____

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ :

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΤΩΡΑ ΑΠΟ ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΑΝ ΟΧΙ, ΜΕΧΡΙ ΠΟΙΑ ΗΛΙΚΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΟ; _____

ΦΟΡΑΕΙ ΓΥΑΛΙΑ; ΝΑΙ s ΟΧΙ

ΑΝ ΝΑΙ, ΓΙΑ ΠΟΙΟ ΛΟΓΟ; _____

ΑΚΟΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

ΕΓΙΝΕ ΠΟΤΕ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟ ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΟ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΠΟΙΑ ΉΤΑΝ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ: _____

ΕΠΑΝΑΛΗΦΘΗΚΑΝ ΟΙ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
ΑΥΤΕΣ;

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

ΕΚΑΝΕ ΤΟ ΠΑΙΔΙ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ (U/S) ΟΤΑΝ ΓΕΝΝΗΘΗΚΕ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΧΡΕΙΑΣΤΗΚΕ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΕΚΑΝΕ ΠΟΤΕ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΚΡΑΝΙΟΥ Ή ΑΞΟΝΙΚΗ Ή ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ; ΝΑΙ ΟΧΙ

ΣΑΣ ΑΝΗΣΥΧΕΙ/ΑΠΑΣΧΟΛΕΙ ΚΑΤΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΙΔΙ;

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ: _____

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ – ΔΕΛΤΙΟ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ (ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ) ΑΠΟ ΚΕΕΛΠΝΟ (ΝΥΝ ΕΟΔΥ) (28)

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης Αγράφων 3-5 • ΤΚ 15123 Μαρούσι	Τηλ. 210.8899.043, 041, 109 Φαξ: 210.8818.868 • E-mail: epid@keelpno.gr Φαξ για δηλώσεις νοσημάτων: 210.8842.011
---	---

ΔΕΛΤΙΟ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ – ΥΔ10 ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΕΡΥΘΡΑ, ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ, ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗ

▶ Ημερομηνία δήλωσης: ____/____/____ ▶ Μονάδα υγείας / ιδιώτης που δηλώνει το κρούσμα: _____ ΝΟΜ	ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΔΙΝΩ ΗΓΕΙΑΣ ΝΟΜΟΥ
ΝΟΣΗΜΑ ☐ Συγγενής ερυθρά ☐ Συγγενής τοξοπλάσμωση ☐ Συγγενής σύφιλη	
ΒΡΕΦΟΣ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 1.1 Επώνυμο: _____ ▶ Όνομα: _____ 1.2 Ημ/νία γέννησης: ____/____/____ Ή Ηλικία: _____ ετών μηνών ημερών 1.3 Φύλο: ☐ Άρρεν ☐ Θήλυ (ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΓΝΩΣΤΗ Η ΗΜΕΡΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ) (ΒΑΛΤΕ ΣΕ ΚΥΚΛΟ ΑΝΑΛΟΓΩΣ) 1.4 Μαιευτήριο όπου γεννήθηκε: _____	
ΜΗΤΕΡΑ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 2.1 Επώνυμο: _____ ▶ Όνομα: _____ 2.2 Ημ/νία γέννησης: ____/____/____ Ή Ηλικία: _____ ετών μηνών ημερών 2.3 Τόπος κατοικίας: ▶ Νομός: _____ ▶ Πόλη/χωριό: _____ Στοιχεία για επικοινωνία: ▶ Δ/ση: _____ ▶ Τηλ: _____	
ΜΗΤΕΡΑ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ 3.1 Ανήκει σε ειδική πληθυσμιακή ομάδα: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ → Ποιά: _____ 3.2 Έχει αλλοδαπή εθνικότητα: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ → Χώρα: _____ ΕΑΝ ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ: ▶ Είναι: ☐ Μετανάστης ☐ Ταξιδιώτης ☐ Άλλο → 3.3 Ταξίδι στο εξωτερικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ → Πού-πότε: _____ 3.4 Ιστορικό νόσησης στην εγκυμοσύνη: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ → Τι/πότε: _____ 3.5 Ιστορικό αποβολών: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ	
ΒΡΕΦΟΣ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ 4.1 Βάρος γέννησης: _____ gr 4.2 Διάρκεια κύησης: _____ εβδ. 4.3 Νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Νοσ. Νεογνών: ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ ΕΑΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: ▶ Μονάδα: _____ → Ημ/νία εισαγωγής: ____/____/____ 4.4 Κύριες εκδηλώσεις: _____ 4.5 Έκβαση: ☐ Ίαση ☐ Ακόμη ασθενής ☐ Θάνατος → Ημ/νία θανάτου: ____/____/____ ▶ Ο/η θεράπων ιατρός: _____ Υπογραφή (& σφραγίδα): _____ ▶ Τηλέφωνο για συνεννόηση: _____	
ΒΡΕΦΟΣ: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ 5.1 Ορολογικές εξετάσεις: ▶ IgG: ☐ APN ☐ ΘΕΤ ☐ ΑΓΝ ▶ IgM: ☐ APN ☐ ΘΕΤ ☐ ΑΓΝ 5.2 Άλλα διαγνωστικά ευρήματα: _____ Υπογραφή (& σφραγίδα): _____ ▶ Ο/η εργαστηριακός ιατρός: _____	

ΤΟ ΔΕΛΤΙΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΘΕΙ ΕΙΤΕ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ
ΕΙΤΕ ΑΠΟ ΕΝΑΝ ΓΙΑΤΡΟ ΜΟΝΟ, ΚΛΙΝΙΚΟ Ή ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ.