

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΜΑ: Εκτίμηση της επίπτωσης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα με αναδρομική έρευνα και ενεργητική επιδημιολογική επιτήρηση

Απουραμάνη Βασ.Μαρία
Παιδίατρος

Επιβλέπων:

Χατζηχριστοδούλου Χρήστος, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας

Τριμελής επιτροπή:

Χατζηχριστοδούλου Χρήστος, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας

Συρογιαννόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Παιδιατρικής

Πετεινάκη Ευθυμία, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας - Κλινικής Μικροβιολογίας

ΛΑΡΙΣΑ 2024

Ειδικές ευχαριστίες...

στον Επιβλέποντα μου **κο Χρήστο Χατζηχριστοδούλου** Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής ,τις πολύτιμες συμβουλές του και την επιστημονική του καθοδήγηση καθόλη τη διάρκεια της μελέτης

στον **κο Γεώργιο Συρογιαννόπουλο** Καθηγητή Παιδιατρικής και την **κα Ευθυμία Πετεινάκη** Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Κλινικής Μικροβιολογίας για τη κρίση τους ως μέλη της τριμελούς μου επιτροπής

στους ιατρούς της **Παιδιατρικής Επιδημιολογικής Μονάδας Επιτήρησης Ελλάδας- Κύπρου** για την πολύτιμη υλικοτεχνική υποστήριξη τους και την μοναδική συνεργασία τους

στην **οικογένεια** μου για την συναισθηματική και ψυχική στήριξη τους καθόλη τη διάρκεια της επαγγελματικής μου σταδιοδρομίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ Α' -ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ <i>Toxoplasma gondii</i>.....	10
1.1 Εισαγωγή.....	10
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	11
1.2.1 Ο αιτιολογικός παράγοντας.....	11
1.2.2 Μορφολογία του παρασίτου και κύκλος ζωής	13
1.2.3 Εντεροεπιθηλιακό αφυλετικό και φυλετικό στάδιο	14
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ <i>Toxoplasma gondii</i>.....	 23
2.1 Μορφολογικά χαρακτηριστικά και κύκλος ζωής του παρασίτου (Ταχυζώιτης, Βραδυζώιτης, Σποροζώιτης).....	23
2.2 Ο κύκλος ζωής του παρασίτου.....	24
2.3 Το γονιδίωμα του <i>Toxoplasma gondii</i> και τα strains του παρασίτου.....	27
2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση και την ανάπτυξη του <i>Toxoplasma gondii</i>	34
2.4.1 Οι κλιματικές επιπτώσεις στην οικολογία του <i>Toxoplasma gondii</i>	34
2.4.2 Οι ανθρώπινες δραστηριότητες	36
2.4.3 Αστικοποίηση.....	36
2.5 Τρόποι μετάδοσης του <i>Toxoplasma gondii</i>	37
2.5.1 Τροφιμογενής μετάδοση.....	37
2.5.2 Μετάδοση από το ζώο στον άνθρωπο (ζωονόσος).....	37

2.5.3 Μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί (συγγενής λοίμωξη).....	38
2.5.4 Σπάνιες μορφές μετάδοσης	38
2.6 Παράγοντες κινδύνου.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ ΤΟΧΟΠΛΑΣΜΑ

GONDII.....	43
3.1 Ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης.....	43
3.1.1 Απουσία των IgG και IgM.....	44
3.1.2 Παρουσία των IgG και απουσία των IgM.....	44
3.1.3 Απουσία των IgG και παρουσία των IgM.....	45
3.1.4 Παρουσία των IgG και IgM.....	46
3.2 IgG Avidity.....	47
3.3 Polymerase Chain Reaction.....	48
3.4 Ιστολογική διάγνωση.....	49
3.5 Απομόνωση του <i>Toxoplasma gondii</i>	50
3.6 Αρχές και μέθοδοι για τη διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης.....	50
3.6.1 Διάγνωση της Σ.Τ. στο έμβρυο	50
3.6.2 Διάγνωση της Σ.Τ. στο νεογνό και το βρέφος.....	50
3.7 Διαγνωστική προσέγγιση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης	52
3.7.1 Διαφορές της διαγνωστικής προσέγγισης ανάλογα με την παρουσία ή όχι προγεννητικού ελέγχου και προγραμμάτων θεραπείας.....	53
3.7.2 Ομοιότητες της διαγνωστικής προσέγγισης ανάλογα με την παρουσία ή όχι προγεννητικού ελέγχου και προγραμμάτων θεραπείας.....	54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ.....	57
The EuroToxo Project.....	58
4.1 Οροεπιπολασμός της τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό.....	59
4.2 Οροεπιπολασμός της τοξοπλάσμωσης στην κύηση.....	59
4.3 Επίπτωση της ορομετατροπής της τοξοπλάσμωσης κατά τη διάρκεια της κύησης..	60
4.4 Επίπτωση της μετάδοσης της τοξοπλάσμωσης από τη μητέρα στο έμβρυο.....	60
4.5 Ποσοστό των μολυσμένων εμβρύων που παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις τοξοπλάσμωσης.....	61
4.6 Επίπτωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης στη γέννηση.....	61
4.7 Επίπτωση των παιδιατρικών επιπλοκών που οφείλονται στη συγγενή τοξοπλάσμωση.....	62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ Toxoplasma gondii.....	64
--	-----------

- Επίκτητη Τοξοπλάσμωση
- Συγγενής Τοξοπλάσμωση
- Οφθαλμική Τοξοπλάσμωση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ Toxoplasma gondii.....	70
6.1 Πρωτογενής πρόληψη.....	70
6.2 Δευτερογενής πρόληψη.....	72
6.3 Προγράμματα ελέγχου της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στον κόσμο.....	75

1.1.3	Στόχοι της επιδημιολογικής παιδιατρικής μονάδας επιτήρησης	95
1.1.4	Μεθοδολογία της επιτήρησης	95
1.2	Σχεδιασμός και εγκατάσταση του δικτύου επιδημιολογικής επιτήρησης της Σ.Τ.....	96
1.2.1	Μηνιαίο έντυπο αναφοράς ύποπτου περιστατικού.....	99
1.2.2	Δίκτυο εργαστηρίων για την επιβεβαίωση των περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης.....	109
1.2.3	Κριτήρια κατάταξης περιστατικών (Case definition).....	110
1.2.4	Συλλογή δειγμάτων δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης.....	110
2.	Αποτελέσματα δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης	113
2.1	Αποτελέσματα μηνιαίων αναφορών δικτύου ΠΕ.ΜΕ.ΚΕ.....	113
2.2	Ταξινόμηση δηλωθέντων περιστατικών σε ύποπτα, πιθανά και επιβεβαιωμένα.....	115
2.3	Ταξινόμηση των δηλωθέντων περιστατικών στο δίκτυο επιτήρησης.....	117
2.4	Δηλωθέντα περιστατικά επίκτητης τοξοπλάσμωσης (τα οποία εξαιρέθηκαν της μελέτης).....	136
3.	Αποτελέσματα αναδρομικής Μελέτης ετών 1985-2005.....	139
	Αναζήτηση περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στα Αρχεία Νοσοκομείων Αναζήτηση σε:	

- Νοσοκομείο Παίδων Αγλαΐα Κυριακού

- Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία
- Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων Θεσσαλονίκης (πρώην Λοιμωδών)

4. Υπολογισμός της επίπτωσης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης με αναδρομική μελέτη κατά τα έτη 1985-2005	158
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	161
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	185
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	186

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ *Toxoplasma gondii*

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Τοξοπλάσμωση είναι μία κοινή παρασιτική λοίμωξη που οφείλεται στο *Toxoplasma gondii*. Προκαλείται από την κατάποση ωοκύστεων που αποβάλλονται από τις γάτες (ως κύριου ενδιαμέσου ξενιστή) και μολύνουν το έδαφος ή το νερό, ή από τη βρώση ιστικών κύστεων που παραμένουν σε άψητο κρέας μολυσμένων ζώων (Cook, 2000). Όταν η λοίμωξη συμβεί για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μετάδοση του παρασίτου από τη μητέρα στο παιδί μπορεί να προκαλέσει Συγγενή Λοίμωξη. Ο κίνδυνος μετάδοσης εξαρτάται από την ηλικία κύησης του εμβρύου κατά την πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας και αυξάνεται από περίπου 6% για εγκύους που μολύνονται στην 10^η εβδομάδα κύησης έως 80% αν η λοίμωξη συμβεί στην 38^η εβδομάδα κύησης (Dunn 1999).

Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση καταλήγει σε αυτόματη αποβολή ή θνησιγενές έμβρυο σε λιγότερο από 2% των κυημάτων, και σχεδόν ένα στα έξι ζώντα νεογνά έχουν βλάβες στον εγκέφαλο (ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις, υδροκεφαλία) ή στους οφθαλμούς (αμφιβληστροειδοπάθεια) (Dunn et al., 1999). Τα περισσότερα παιδιά με συγγενή τοξοπλάσμωση έχουν φυσιολογική ανάπτυξη, αλλά περίπου 3% αυτών έχουν ενδείξεις μόνιμης νευρολογικής βλάβης ή αμφοτερόπλευρες βλάβες στα μάτια (Guerina et al., 1994; Dunn et al., 1999; Lebech et al., 1999). Η αναφερόμενη επίπτωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης κατά τη γέννηση κυμαίνεται από 1 έως 10 περιπτώσεις ανά 10.000 ζώντα νεογνά. (Guerina et al., 1994; Jenum P A et al., 1998; Lebech et al., 1999; Gilbert, 2000; Evengard et al., 2001; Paul, Petersen and Szczapa, 2001).

Καθώς η πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση είναι συνήθως ασυμπτωματική, οι προσβεβλημένες γυναίκες είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με ορολογικό έλεγχο. Ο προγεννητικός έλεγχος για

την τοξοπλάσμωση είναι στα προγράμματα ρουτίνας που προσφέρονται από πολλές Ευρωπαϊκές χώρες με σκοπό τη θεραπεία των εγκύων με αντιβιοτικά, έτσι ώστε α) να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί και β) αν το κύημα έχει μολυνθεί, να μειωθούν οι βλάβες στο παιδί.

Ωστόσο, η αβεβαιότητα σχετικά με τα οφέλη της προγεννητικής θεραπείας, η έλλειψη υποδομής που απαιτείται για την εφαρμογή προγεννητικού ελέγχου και το υψηλό κόστος οδήγησαν σε ποικίλες τακτικές παγκοσμίως, αλλά και στην Ελλάδα.

Η σοβαρότητα της νόσου από πλευράς Δημόσιας Υγείας καθορίζεται από τη συχνότητά της και τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεών της. Αυτό αποτελεί ένα θεμελιώδες κριτήριο για να ληφθούν επαρκή μέτρα πρόληψης. Η επίπτωση της τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό, στις εγκύους, στα έμβρυα, στα νεογνά και στα παιδιά συμβάλλει στη λογική επιλογής κατάλληλου προγράμματος ελέγχου της νόσου (συστηματοποιημένο πρόγραμμα πρόληψης, προγεννητικός έλεγχος, νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα). Αυτά τα στοιχεία για την επίπτωση των νόσων μπορούν να αποκτηθούν από συστήματα ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης.

1.2 Ιστορική αναδρομή

1.2.1 Ο αιτιολογικός παράγοντας

Η πρώτη ολοκληρωμένη περιγραφή έγινε από τους ερευνητές Nicolle και Manceaux το 1908, οι οποίοι ανακάλυψαν ένα νέο μικροοργανισμό - πρωτόζωο στους ιστούς (στο σπλήνα, το συκώτι και το αίμα) τρωκτικών του είδους του *Ctenodactylus gondis*, που χρησιμοποιούσαν για την έρευνα της λεισμάνιας στο εργαστήριο Charles Nicolle στο Ινστιτούτο Παστέρ της Τυνησίας. Το ονόμασαν *Toxoplasma gondii* χάρη στη μορφολογία του (mod. *L. toxo5arc or bow, plasma5life*) και το γένος του ξενιστή.

Για τα επόμενα 30 χρόνια οι οργανισμοί που μοιάζανε με *Toxoplasma* εντοπίστηκαν και σε άλλους ξενιστές, κυρίως είδη πτηνών (Dubey 2002a), αλλά βιώσιμο *Toxoplasma gondii* πρωταπομονώθηκε από τους Sabin και Olitsky το 1937. (Μετάπειτα αποδείχθηκε ότι είναι πανομοιότυπο με το ανθρώπινο *Toxoplasma gondii* με τη χρήση μεθόδων διασταυρούμενης προστασίας). Το 1940 ανευρέθηκαν τα πρώτα αντισώματα που κατέστρεφαν τους εξωκυττάριους, αλλά όχι τους ενδοκυττάριους ταχυζώιτες (Sabin και Feldman 1948, Sabin και Olitsky 1937).

Παρ' όλο που το *Toxoplasma gondii* έχει παγκόσμια κατανομή και ίσως τη μεγαλύτερη ποικιλία ξενιστών, υπάρχει μόνο ένα είδος *gondii* στο γένος *Toxoplasma*. Το γιατί κάποιοι ξενιστές αναπτύσσουν κλινική συμπτωματολογία, ενώ κάποιοι άλλοι παραμένουν ασυμπτωματικοί δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών 1980 και 1990 κάποιες μέθοδοι αναπτύχθηκαν για να αναγνωρίζουν διαφορετικές γενετικές διαφορές ανάμεσα στα διάφορα στελέχη *Toxoplasma gondii* που απομονώθηκαν από ανθρώπους και ζώα (Darde Bouteille and Pestre-Alexander 1987, Howe and Sibley 1995; Pfefferkorn and Pfefferkorn 1980; Sibley et al. 1992; Tibayrene et al. 1991). Η χαρτογράφηση των γονιδίων του *Toxoplasma gondii* έγινε πρόσφατα (Khan et al, 2005) και αναμφισβήτητα βοήθησε στην ανακάλυψη αντιγόνων για τη διάγνωση και προστασία, καθώς και στο μηχανισμό της νόσου. Μέχρι πρόσφατα το *Toxoplasma gondii* θεωρούνταν κλώνος με πολύ μικρή γενετική ποικιλότητα (Howe and Sibley 1995). Ο Lehman et al (2006) πρώτος έκανε την πρώτη σε βάθος μελέτη της γενετικής πολυμορφίας ανάμεσα σε παραπάνω από 275 *Toxoplasma gondii* που απομονώθηκαν από ένα και μόνο ξενιστή (κοτόπουλο ελευθέρως βοσκής) και σε ένα μόνο εργαστήριο (Dubey et al, 2002) και βρήκε γεωγραφικές διαφορές με κάποια στελέχη περιορισμένα στη Βραζιλία, ενώ άλλα είχαν παγκόσμια κατανομή.

1.2.2 Μορφολογία του παρασίτου και ο κύκλος ζωής

Ο ταχυζώιτης (Frenkel 1973) έχει σχήμα ημισεληνοειδές και είναι το στάδιο που ανακαλύφθηκε από τους Nicolle and Manceaux (1909). Αυτό το στάδιο επίσης ονομάστηκε στάδιο αναπαραγωγής αλλιώς και τροφοζώιτης και ενδοζώιτης.

Ο όρος βραδυζώιτης (Gr.brady5slow) προτάθηκε από τον Frenkel (1973) για να περιγράψει το στάδιο εγκύστωσης του παρασίτου στους ιστούς. Οι βραδυζώιτες ονομάζονται και κυστοζώιτες. Οι Dubey and Beattie (1988) πρότειναν πως οι κύστες θα πρέπει να ονομάζονται καλύτερα ιστικές κύστες, για να αποφευχθεί η σύγχυση με τις ωοκύστες και τις ψευδοκύστες. Οι Jacobs, Remington and Melton (1960a) πρώτοι ανακάλυψαν τη μορφολογία των κυστών, όταν ανακάλυψαν πως το τοίχωμα της κύστης καταστρέφονταν μεν από τα ένζυμα πεψίνη και θρυψίνη, αλλά ο κυστικός οργανισμός ήταν ανθεκτικός στην πέψη από τα γαστρικά υγρά σε αντίθεση με τους ταχυζώιτες που καταστρέφονταν αμέσως. Έτσι, οι ιστικές κύστες έγιναν σημαντικό εύρημα στον κύκλο ζωής του *Toxoplasma gondii*, επειδή στο στάδιο αυτό όλοι οι σαρκοφάγοι ξενιστές μπορούν να μολυνθούν εύκολα από μολυσμένο κρέας.

Οι Jacobs, Remington and Melton (1960b) χρησιμοποίησαν τη διαδικασία πέψης με πεψίνη για να απομονώσουν βιώσιμο *Toxoplasma gondii* από ιστούς χρονίως μολυσμένων ζώων. Οι Dubey and Frenkel (1976) εκτέλεσαν την πρώτη εις βάθος μελέτη για την ανάπτυξη των ιστικών κυστών και βραδυζωιτών και περιέγραψαν την οντογένεση και τη μορφολογία τους. Ως το 1976 το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή θεωρούνταν πως έπαιζε σπουδαίο ρόλο στο σχηματισμό των ιστικών κύστεων. Η μελέτη όμως των Dubey and Frenkel (1976) έδειξε πως οι βραδυζώιτες και οι ιστικές κύστες είναι αναπόσπαστο κομμάτι του κύκλου ζωής του *Toxoplasma gondii* ανεξάρτητα από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Μελέτες απέδειξαν πως οι ιστικές κύστες αναπτύσσονται και παραμένουν ενδοκυττάριας, ενώ οι

βραδυζώιτες διαφέρουν από τους ταχυζώιτες όσον αφορά στη θέση του πυρήνα (κεντρικός στους ταχυζώιτες, τερματικός στους βραδυζώιτες) και στους κόκκους αμυλοπηκτίνης (αρκετοί στους βραδυζώιτες, λίγοι ή ανύπαρκτοι στους ταχυζώιτες) [Dubey, Lindsay, and Speer 1998; Ferguson and Hutchison 1987; Wanko, Jacobs, and Gavin 1962]).

1.2.3 Εντεροεπιθηλιακό αφυλετικό και φυλετικό στάδιο

Το αφυλετικό και φυλετικό στάδιο του κύκλου ζωής του παρασίτου αναφέρθηκε πως εξελίσσονται στο λεπτό έντερο των γατών το 1970. Οι (Dubey and Frenkel, 1972) περιέγραψαν πρώτοι τον αφυλετικό και φυλετικό πολλαπλασιασμό του *Toxoplasma gondii* στα εντερικά κύτταρα της γάτας και καθόρισαν τα asexual εντεροεπιθηλιακα στάδια ως Types A-E, και όχι γενεές που συμβατικά αναφέρονται ως σχιζοειδείς σε άλλα κοκκιωματώδη παράσιτα. Αυτά τα στάδια διακρίθηκαν μορφολογικά από τους ταχυζώιτες και τους βραδυζώιτες, τα οποία, επίσης, εξελίσσονται μέσα στο έντερο των γατών. Η πρόκληση ήταν να γίνουν διακριτά τα στάδια μέσα στο εντερικό επιθήλιο, επειδή υπήρχε αθρόος πολλαπλασιασμός του *Toxoplasma gondii* 3 ημέρες μετά τη μόλυνση. Ο κύκλος ζωής του παρασίτου ολοκληρωνόταν σε 66 ώρες μετά τη βρώση ιστικών κύστεων από τη γάτα.

Πίνακας 1. Περίληψη των οροσήμων στην ιστορία του *Toxoplasma gondii* (Dubey, 2008)

Αιτιολογικός παράγοντας (Χρόνος αναφοράς)

Το παράσιτο ανευρίσκεται στο τρωκτικό *Ctenodactylus gundi* στην Τυνησία από τους Nicolle and Manceaux (1908)

- Το πρωτόζωο ανευρίσκεται σε λαγό στη Βραζιλία από τον Splendore (1908)
- Προτείνεται η ονομασία *Toxoplasma gondii* (taxon5bow, plasma5image) από τους Nicolle and Manceaux (1909)

- Το πρώτο βιώσιμο στέλεχος *T. gondii* απομονώνεται από ζώο (Sabin and Olitsky, 1937)
- Το πρώτο στέλεχος *T. gondii* απομονώνεται από άνθρωπο (Wolf et al., 1939)
- Το ανθρώπινο και ζωικό *T. gondii* αποδεικνύεται ίδιο, (Sabin, 1941)
- Παθογένεση της τοξοπλάσμωσης (συμπεριλαμβάνεται και η υδροκεφαλία), (Frenkel and Friedlander, 1951; Frenkel, 1953, 1956)

Μορφολογία του παρασίτου και κύκλος ζωής

- Ο ταχυζώιτης (τροφοζώιτης, feeding form, proliferative form, endodyozoite)
- Ο όρος ταχυζώιτης προτείνεται (tachy-γρήγορος, zoite-ζωή) από τον Frenkel (1973)
- Endodyogeny described Goldman et al. (1958)
- Ultrastructure described by Gustafson, Agar, and Cramer (1954), Sheffield and Melton (1968)

Ιστική κύστη, βραδυζώιτης και κυστοζώιτης

- Πρώτη φορά αναγνωρίζεται η κύστη (Levaditi, Schoen, and Sanchis Bayarri, 1928)
- Κυτταρολογική περιγραφή της κύστης (Frenkel and Friedlander, 1951; Frenkel, 1956)
- Ultrastructure described by Wanko et al. (1962), Ferguson and Hutchison (1987)
- Προτείνεται ο όρος βραδυζώιτης (bradyslow, zoon5animal) (Frenkel, 1973)
- Προτείνεται ο όρος ιστική κύστη (Dubey and Beattie, 1988)
- Αναγνωρίζεται η αντίσταση του βραδυζώιτη στα πεπτικά ένζυμα (Jacobs et al., 1960a, b)
- Περιγράφεται η ανάπτυξη των ιστικών κύστεων και του βραδυζώιτη (Dubey and

Frenkel, 1976)

- Αναθεωρείται όλη η βιολογία των βραδυζωιτών και των ιστικών κύστεων (Dubey et al., 1998)

Το εντεροεπιθηλιακό στάδιο στα αιλουροειδή

- Coccidian phases described by Frenkel, Dubey, and Miller (1970), Hutchison et al. (1970), Dubey and Frenkel (1972), Sheffield and Melton (1970)
- Περιγράφεται η μορφολογία της ωοκύστης (Dubey et al., 1970b)
- Οι 5 τύποι αγωνικής αναπαραγωγής: types (A–E) described by Dubey and Frenkel (1972)
- Ultrastructure of coccidian stages described by Sheffield (1970), Piekarski, Pelster, and Witte (1971), Ferguson et al. (1974, 1975, 1979a,b), Christie, Pappas, and Dubey (1978), Speer, Clark, and Dubey (1998), Speer and Dubey (2005)

Συγγενής μετάδοση

- Παρουσιάζεται η μετάδοση στον άνθρωπο (Wolf et al., 1939)
- Ανακαλύπτεται η επαναλαμβανόμενη μετάδοση στα οικιακά ποντίκια (Beverley, 1959).
- Η Συγγενής μετάδοση ανακαλύπτεται σε μεγάλο αριθμό ειδών άγριων ζώων (Dubey et al., 2008)
- Μετάδοση του παρασίτου μέσω της βρώσης κρέατος από τους ενδιάμεσους ξενιστές (Carnivorism).
- Προτείνεται η μετάδοση μέσω σαρκοφαγίας (Weinman and Chandler, 1954).
- Η μετάδοση μέσω κρέατος επιβεβαιώνεται και στον άνθρωπο (Desmonts et al., 1965).

Στοματο-εντερική οδός

- Ανακαλύπτεται η μετάδοση μέσω μιας ανθεκτικής εντερικής μορφής *T. gondii* (Hutchison, 1965).
- Αναγνωρίζεται η φάση του κοκκιδίου (Hutchison et al., 1970, 1971; Frenkel et al., 1970; Dubey et al., 1970a, b; Sheffield and Melton, 1970; Overdulse, 1970)
- Αναγνωρίζονται οι κύριοι και ενδιάμεσοι ξενιστές, όπως και η κατανάλωση των ωοκύστεων μόνο από τα αιλουροειδή (Frenkel et al., 1970; Miller et al., 1972; Jewell et al., 1972).
- Αναφέρεται η πρώτη επιδημία ανθρώπινης τοξοπλάσμωσης από εισπνοή ή κατάποση ωοκύστεων (Teutsch et al., 1979).

Γενετική του παρασίτου και τα διαφορετικά strains

- Recombinants and genetic crosses produced (Pfefferkorn and Pfefferkorn, 1980)
- Isoenzyme differences used to distinguish *T. gondii* strains (Darde et al., 1987; Tibayrene et al., 1991).
- Restriction fragment length polymorphism used to group *T. Gondii* strains into 3 Types (I,II,III) (Sibley et al., 1992; Howe and Sibley, 1995).
- Αναγνωρίζονται εθνικά, ηπειρωτικά, διεθνή και πανδημικά strains του παρασίτου (Lehmann et al., 2006).
- Καθορίζεται το γονιδίωμα του *T. gondii* (Khan et al., 2005)

Ανοσία και Προστασία

- Το πρώτο αντίσωμα έναντι του *T. gondii* αναγνωρίζεται από τους Sabin and Ruchman

(1942)

- Ανευρίσκονται αντισώματα που αδρανοποιούν εξωκυττάρια, αλλά όχι ενδοκυττάρια (T. Gondii, Sabin and Feldman, 1948).
- Η προστασία μεταφέρεται μέσω των ανθρωπίνων λεμφοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος κι όχι μέσω αντισωμάτων (Frenkel, 1967).
- Η ιντερφερόνη γ αναγνωρίζεται ως η κύρια κυτοκίνη της ανοσιακής απάντησης (Suzuki et al., 1988).
- Καθορίζεται ο ρόλος των CD4 and CD81 κυττάρων (Gazzinelli et al., 1991).

Η τοξοπλάσμωση στον άνθρωπο

- Επιβεβαιώνεται το πρώτο περιστατικό συγγενούς τοξοπλάσμωσης (Wolf et al., 1939).
- Αναγνωρίζεται η τυπική τετράδα κλινικών συμπτωμάτων (υδροκεφαλία ή μικροκεφαλία, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις) (Sabin, 1942).

Επίκτητη Τοξοπλάσμωση

- Πρώτο περιστατικό σε παιδί (Sabin, 1941).
- Θανατηφόρο περιστατικό σε ενήλικα (Pinkerton and Weinman, 1940).
- Αναγνωρίζεται η λεμφαδενοπάθεια ως το πιο συχνό κλινικό εύρημα (Siim, 1956; Beverley and Beattie, 1958).
- Αναγνωρίζεται η τοξοπλάσμωση σε ασθενείς με AIDS (Luft et al., 1983).

Χρόνια νόσηση

- Κύστεις του παρασίτου ανευρίσκονται σε τομές αυτοψίας ενδεικτικές της χρόνιας

ασυμπτωματικής λοίμωξης (Plaut, 1946; Kean and Grocott, 1947).

Η τοξοπλάσμωση στα άλλα ζώα

- Ανευρίσκεται περιστατικό τοξοπλάσμωσης σε οικιακό σκύλο (Mello, 1910).
- Ο ανοσοκατασταλτικός ιός Canine Distemper επηρέασε την εξέλιξη κλινικής τοξοπλάσμωσης στους σκύλους (Campbell, Martin, and Gordon, 1955).
- Αναγνωρίστηκε επιδημία αποβολών λόγω τοξοπλάσμωσης στα πρόβατα (Hartley and Marshall, 1957).
- Κριτική αναθεώρηση της τοξοπλάσμωσης στα ζώα (Dubey and Beattie, 1988)
- Αναγνωρίστηκε η τοξοπλάσμωση ως κοινή παρασιτική λοίμωξη σε θαλάσσιο θηλαστικό,τη θαλάσσια βίδρα (Cole et al., 2000)

Διάγνωση

- Περιγράφηκε η καινοτόμος εξέταση Sabin–Feldman dye test (Sabin and Feldman, 1948).
- Μέθοδος της δερματικής εξέτασης για *Toxoplasma gondii* (Frenkel, 1948).
- Αναπτύχθηκαν εργαστηριακές μέθοδοι για την ανίχνευση των IgM αντισωμάτων στο αίμα του ομφαλίου λώρου (Remington et al., 1968; Desmonts et al., 1981).
- Simple direct agglutination test developed (DAT, MAT) (Desmonts and Remington, 1980; Dubey and Desmonts, 1987).
- Πρώτη επιβεβαίωση ορολογικής μεθόδου για την απομόνωση του παρασίτου ως πρότυπη (Dubey et al., 1995a; Dubey, 1997).
- Αναπτύσσεται η πρώτη μέθοδος PCR για την ανίχνευση του *T. gondii* DNA

χρησιμοποιώντας B1 gene (Burg et al., 1989).

Θεραπεία

- Η σουλφοναμίδα κρίνεται αποτελεσματική έναντι του *T. gondii* (Sabin and Warren, 1942).
- Η πυριμεθαμίνη κρίνεται συνεργατική στη δράση της με τη σουλφοναμίδα έναντι στο διαχωρισμό του ταχυζώιτη (Eyles and Coleman, 1953).
- Το φολικό οξύ και ο ζυμομύκητας βελτιώνουν τη δράση του συνδυασμού σουλφοθειαζίνης και πυριμεθαμίνης (Frenkel and Hitchings, 1957).
- Αναγνωρίζεται η αντι-τοξοπλασμική δράση της σπιραμυκίνης (Garin and Eyles, 1958).
- Αναγνωρίζεται ως αντι-τοξοπλασμική και η κλινδαμυκίνη (McMaster et al., 1973; Araujo and Remington, 1974).

Προληπτικός έλεγχος

- Για πρώτη φορά προφυλακτική αγωγή και screening εγκύων γυναικών σε Αυστρία και Γαλλία για τη μείωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (Thalhammer, 1973, 1978; Desmonts and Couvreur, 1974 a, b).
- Εξαγγελία μέτρων υγιεινής για την πρόληψη της έκθεσης στις ωοκύστες (Frenkel and Dubey, 1972).
- Θερμικές καμπύλες για την καταστροφή του *T. gondii* στο κρέας μέσω θέρμανσης, ψύξης και ακτινοβολίας (Dubey et al., 1986; Dubey et al., 1990; Kotula et al., 1991).
- Αναθεωρούνται πρακτικές παραγωγής στα ζώα για τη μείωση της λοίμωξης από *T.*

gondii σε ζώα της φάρμας (Dubey et al., 1995b; Weigel et al., 1995).

- Χαμηλός επιπολασμός του *T. gondii* στους χοίρους συσχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης του *T. Gondii* στους ανθρώπους (Dubey et al., 2005; Jones et al., 2007).

Εμβολιασμός

- Εμφανίστηκε στην αγορά εμβόλιο για τη μείωση των αποβολών σε πρόβατα (Wilkins and O'Connell, 1983; Buxton and Innes, 1995).
- Εμβόλιο (Ts-4) για τον ενδιάμεσο ξενιστή (Waldeland and Frenkel, 1983).
- Εμβόλιο (T-263) για την πρόληψη της αποβολής ωοκυστών από το έντερο της γάτας (Frenkel et al., 1991).

Πρώτοι οι ιατροί Wolf, Cowen and Paige από τη Νέα Υόρκη των Η.Π.Α. αναγνώρισαν το *Toxoplasma gondii* συμπτωματικά σε τελειόμηνο θήλυ νεογνό με καισαρική τομή στις 23 Μαΐου 1938 στο Babies Hospital, New York (Wolf et al., 1939a, b). Το κορίτσι εκδήλωσε επεισόδιο σπασμών σε ηλικία 3 ημερών. Στην κλινική εξέταση της βρέθηκαν αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και των δυο οφθαλμών της κατά τη διάρκεια της οφθαλμοσκόπησης. Απεβίωσε σε ηλικία ενός μηνός και διενεργήθηκε αυτοψία. Στη ιατροδικαστική εξέταση αφαιρέθηκαν ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός και ο δεξιός οφθαλμός. Εξωκυττάρια, αλλά και ενδοκυττάρια παράσιτα *Toxoplasma gondii* ανιχνεύτηκαν στις αλλοιώσεις της εγκεφαλομυελίτιδας και αμφιβληστροειδοπάθειας της ασθενούς. Τμήματα του εγκεφαλικού στελέχους και της σπονδυλικής στήλης ομογενοποιήθηκαν και ενοφθαλμίστηκαν ενδοεγκεφαλικά σε λαγούς και ποντίκια. Τα ζώα αυτά παρουσίασαν εγκεφαλίτιδα. Το *Toxoplasma gondii* εμφανίστηκε στις νευρικές αλλοιώσεις.

Η συγγενής λοίμωξη φάνηκε πως μπορούσε να επαναληφθεί σε ορισμένα είδη ποντικών

έτσι ώστε μολυσμένα με *Toxoplasma gondii* ποντίκια κατέτως να μολύνουν τους απογόνους τους για τουλάχιστον 10 γενιές (Beverley, 1959). Η ίδια συγγενής λοίμωξη αργότερα βρέθηκε να συμβαίνει σε πολλά είδη ζώων, ιδιαιτέρως στα πρόβατα (Hartley and Marshall, 1957) και στα τρωκτικά.

Ο Beverley διέκοψε τα πειράματα του λόγω της μεγάλης θνητότητας σε κάποιες σειρές συγγενώς μολυσμένων ποντικών κι επειδή οι απόγονοι από την τελευταία γενιά των μολυσμένων ποντικών βρέθηκαν οροαρνητικοί και επομένως θεωρήθηκαν μη πάσχοντα από *Toxoplasma gondii*. Το 1964 ο Jacobs επανέλαβε αυτά τα πειράματα και ανακάλυψε πως τα συγγενώς μολυσμένα ποντίκια ήταν δυνατόν να μην αναπτύξουν αντισώματα στο *Toxoplasma gondii* λόγω ανοσολογικής αντοχής. Ο Dubey το 1995 απομόνωσε βιώσιμο *Toxoplasma gondii* από οροαρνητικά, αλλά μολυσμένα ποντίκια. Τα ευρήματα είχαν μεγάλη επιδημιολογική σημασία επειδή οι ήδη ορολογικές έρευνες στα ποντίκια υποτιμούσαν τον επιπολασμό του παρασίτου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο. ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ *T. Gondii*

2.1 Μορφολογικά χαρακτηριστικά του παρασίτου

Το *Toxoplasma gondii* έχει σύνθετο κύκλο ζωής, ο οποίος αποτελείται από τρεις διαφορετικές μορφές (Ambroise-Thomas and Petersen, 2000; Montoya and Liesenfeld, 2004; Kravetz and Federman, 2005):

Ταχυζώιτης. Με αυτή τη μορφή το παράσιτο διεισδύει και αναπαράγεται μέσα στα μακροφάγα κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της λοίμωξης. Η μορφή του ταχυζώιτη απαιτεί ενδοκυττάριο ξενιστή για να επιβιώσει και να πολλαπλασιαστεί. Κατά τη είσοδο στο κύτταρο- ξενιστή, οι οργανισμοί πολλαπλασιάζονται στα κενοτόπια του κάθε 4-6 ώρες και σχηματίζουν ροζέτες. Το κυτταρόπλασμα γεμίζει ταχυζώιτες, που διαρρηγνύουν το κύτταρο, που κατά σειρά μολύνουν τα κοντινά κύτταρα ή φαγοκυτταρώνονται.

Βραδυζώιτης. Με αυτή τη μορφή παρουσιάζεται μέσα στις ιστικές κύστες κατά τη διάρκεια των λανθάνουσας λοίμωξης. Ποικίλει σε μέγεθος και μπορεί να περιέχει από λίγους οργανισμούς έως και 3.000 οργανισμούς. Παρόλο που δύνανται να υπάρχουν σε κάθε όργανο, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης έχουμε στους σκελετικούς μύες, στον εγκέφαλο και στον καρδιακό μυ.

Σποροζώιτης. Πρόκειται για την ανθεκτική μορφή του παρασίτου. Με τη μορφή αυτή το παράσιτο βρίσκεται στις ωκύστες, οι οποίες είναι ανθεκτικές στο περιβάλλον. Οι γάτες είναι οι βασικοί ξενιστές του παρασίτου (ο εντεροεπιθηλιακός κύκλος ολοκληρώνεται στο έντερο) και μολύνονται κατά τη διάρκεια της βρώσης κρέατος. Κατά τη διάρκεια της οξείας λοίμωξης, οι γάτες απεκκρίνουν μη σπορογόνες (δηλ. μη λοιμογόνες) ωκύστες στα κόπρανά τους, που αντέχουν από 7 έως 20 ημέρες. Αναφέρεται πως αποβάλλουν έως και 10 εκατομμύρια ωκύστες σε μία μόνο ημέρα.

2.2 Ο κύκλος ζωής του παρασίτου

Το *Toxoplasma gondii* είναι ένα παράσιτο του οποίου ο σύνθετος κύκλος ζωής συμπεριλαμβάνει την αναπαραγωγή του στον κύριο ξενιστή,τη γάτα και την αφυλετική αναπαραγωγή του σε διάφορα άλλα θερμόαιμα ζώα (Dubey, 2010). Όταν οι γάτες καταναλώσουν τροφές μολυσμένες με λοιμογόνες κύστεις,ιστικές κύστεις ή ψευδοκύστεις, οι σποροζωίτες,οι βραδυζωίτες ή οι ταχυζωίτες απελευθερώνονται.Οι οργανισμοί που ελευθερώνονται διεισδύουν στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου της γάτας και μεταμορφώνονται ενδοκυττάρια σε πολυπύρηνο σχιζοειδές 3-7 ημέρες μετά την μόλυνση. Η επικείμενη σχιζογονία της αντιγραφής πραγματοποιείται μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου της γάτας,όπου τα σχιζοειδή ωριμάζουν και εξελίσσονται σε μικρογαμέτες (αρσενικό) και μακρογαμέτη (θηλυκό) μετά από αρκετές γενιές. Το ζυγωτό που θα εξελιχθεί σε ωοκύστη δημιουργείται όταν ο θηλυκός γαμέτης γονιμοποιείται από τον αρσενικό (Speer and Dubey, 2005).

Οι μη σπορογόνες ωοκύστεις απεκκρίνονται στο περιβάλλον με τα περιττώματα σε υψηλούς αριθμούς και καθίστανται σπορογόνες και μολυσματικές. Υπό τις κατάλληλες συνθήκες μια ωοκύστη αποδίδει δύο σπορογόνες κύστεις που περιλαμβάνουν τέσσερις σποροζωίτες (Dubey, Miller and Frenkel, 1970).

Η αφυλετική αναπαραγωγή ξεκινά στο λεπτό έντερο του ξενιστή ,όταν οι σπορογόνες κύστεις στο περιβάλλον ή οι ιστικές κύστεις στο σώμα των ζώων καταναλωθούν από οποιοδήποτε θερμόαιμο ζώο,συμπεριλαμβανόμενης και της γάτας. Στην αρχή οι σποροζωίτες και οι βραδυζωίτες απελευθερώνονται από τις ωοκύστεις ή τις ιστικές κύστεις και διεισδύουν στα εντερικά κύτταρα και εξελίσσονται σε ταχυζωίτες,οι οποίοι πολλαπλασιάζονται αμέσως σε εμπύρηνα κύτταρα. Αυτά τα πρωτόζωα μετά ταξιδεύουν μέσα στο σώμα με το αίμα ή τη λέμφο,έτσι ώστε οι ιστικές κύστεις δημιουργούνται σε ανοσολογικούς ενήλικες προκαλώντας

το χρόνιο στάδιο του αφυλετικού κύκλου. Οι κύστες κυρίως κατανέμονται στον εγκέφαλο, τους σκελετικούς μύες και τον καρδιακό μυ των ξενιστών. Μόλις καταναλωθούν από ενδιάμεσους ξενιστές, όπως σκύλους, γουρούνια, τρωκτικά ή ανθρώπους, οι κύστες καταστρέφονται από πρωτεολυτικά ένζυμα στο πεπτικό σύστημα των σαρκοφάγων. Τότε απελευθερώνονται οι βραδυζώιτες και διαφοροποιούνται πίσω στο στάδιο του ταχυζώιτη, καθώς μολύνουν το επιθήλιο του εντερικού αυλού και διασπείρονται γρήγορα μέσα στα λευκά αιμοσφαίρια κι από εκεί εξαπλώνονται στο σώμα των ξενιστών. Στο στάδιο αυτό καθίστανται αδρανείς από τη δράση της ιντερφερόνης γ και την απάντηση των T λεμφοκυττάρων των ανοσοικανών ατόμων (Gross et al., 1996). Ωστόσο αυτό το στάδιο της μετατροπής ανάμεσα σε ταχυζώιτη και βραδυζώιτη παρουσιάζει αξιοσημείωτη παραλλαγή. Το *Toxoplasma gondii* ως παράσιτο σε σχέση με άλλα μπορεί, επίσης, να αναπαραχθεί αφυλετικά και να κάνει δυνατή τη μετάδοση ανάμεσα σε άλλα θερμόαιμους ενδιάμεσους ξενιστές μέσω θήρευσης, σάρωσης και κάθετης μετάδοσης χωρίς τη μεσολάβηση του καθορισμένου ξενιστή (Su et al., 2003).

Οι μη σπορογόνες κύστες αποβάλλονται από τις γάτες, που έχουν μολυνθεί με την κατάποση οποιασδήποτε μορφής του παρασίτου, είτε ως ταχυζώιτη, ως βραδυζώιτη ή ως ωοκύστη. Οι μη σπορογόνες κύστες χωρίς την ικανότητα να μολύνουν τους ξενιστές είναι λιγότερο ανθεκτικές και η διάρκεια ζωής τους και η μολυσματικότητα τους επηρεάζονται από τις κλιματικές συνθήκες ειδικότερα στις ακραίες θερμοκρασίες και τη μείωση της σχετικής υγρασίας (Meerburg and Kijlstra, 2009).

Οι σπορογόνες κύστες καθίστανται μολυσματικές και ανθεκτικές στο περιβάλλον για μεγάλες περιόδους από 12 έως 18 μήνες εξαρτώμενες από τις τοπικές κλιματικές συνθήκες και παραμένουν βιώσιμες για τουλάχιστον 54 μήνες στους 40 C στο νερό (Lindsay and Dubey, 2009). Οι ωοκύστες είναι πιο ανθεκτικές στην ψύξη παρά στις υψηλές θερμοκρασίες

πχ οι σπορογόνες ωοκύστες μπορεί να παραμείνουν μολυσματικές στους -20°C , ενώ μπορεί να καταστραφούν στους 55°C για 2 λεπτά (Dubey, 1998).

Η χαμηλή υγρασία είναι θανατηφόρος για τις ωοκύστες, πχ μια ωοκύστη σε 19% σχετική υγρασία για 11 ημέρες μπορεί να καταστραφεί. Επιπρόσθετα, οι σπορογόνες κύστες με αδιαπέραστο περίβλημα θεωρούνται ανθεκτικές σε πολλά χημικά απολυμαντικά και φυσικούς παράγοντες (Frenkel and Dubey, 1972; Wainwright et al., 2007; Dumètre et al., 2008).

Μία μολυσμένη οικιακή γάτα αποβάλλει παραπάνω από 20 εκατομμύρια ιστικές κύστες, παρόλο που η λανθάνουσα περίοδος του σχηματισμού των κύστεων ποικίλει ως προς το στάδιο που βρίσκεται το *Toxoplasma gondii* όταν καταναλωθεί (Dubey, 1995; 2001). Για παράδειγμα, η λανθάνουσα περίοδος από την κατανάλωση των ωοκύστεων ή των ταχυζωιτών (περίπου 18 ημέρες ή και περισσότερο) είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη κατανάλωση βραδυζωιτών (3-10 ημέρες μετά την πρώιμη λοίμωξη) (Dubey, 2005). Ωστόσο, δε γνωρίζουμε πολλά σχετικά με την ποσότητα, την κατανομή και την πυκνότητα των ωοκυστών που διασπείρονται στο περιβάλλον από άγριες ή οικιακές γάτες, οι οποίες ήταν υπεύθυνες για αρκετές επιδημίες υδατογενούς τοξοπλάσμωσης στους ανθρώπους, ακόμη και σε πολύ χαμηλό αριθμό ωοκύστεων στο περιβάλλον (Karanis et al., 2013). Τα μολυσμένα με ωοκύστες περιττώματα συνήθως ανευρίσκονται σε υγρό χώμα ή σε άμμο και πολύ εύκολα μπορούν να παρασυρθούν από τη ροή των υδάτων. Μηχανικοί ξενιστές που έρχονται σε επαφή με το μολυσμένο χώμα, νερό ή τους καρπούς, όπως οι γεωσκώληκες και οι αμοιβάδες, παίζουν ρόλο στη διασπορά. Αυτές οι διαδικασίες καταλήγουν στην παγκόσμια μόλυνση του περιβάλλοντος και αποτελούν σημαντική οδό για τους ανθρώπους και τα ζώα (Bettioli et al., 2000; Frenkel et al., 2003; Winiecka-Krusnell et al., 2009).

Η έγκαιρη και αποτελεσματική ανίχνευση των ωοκύστεων *Toxoplasma gondii* από δείγματα

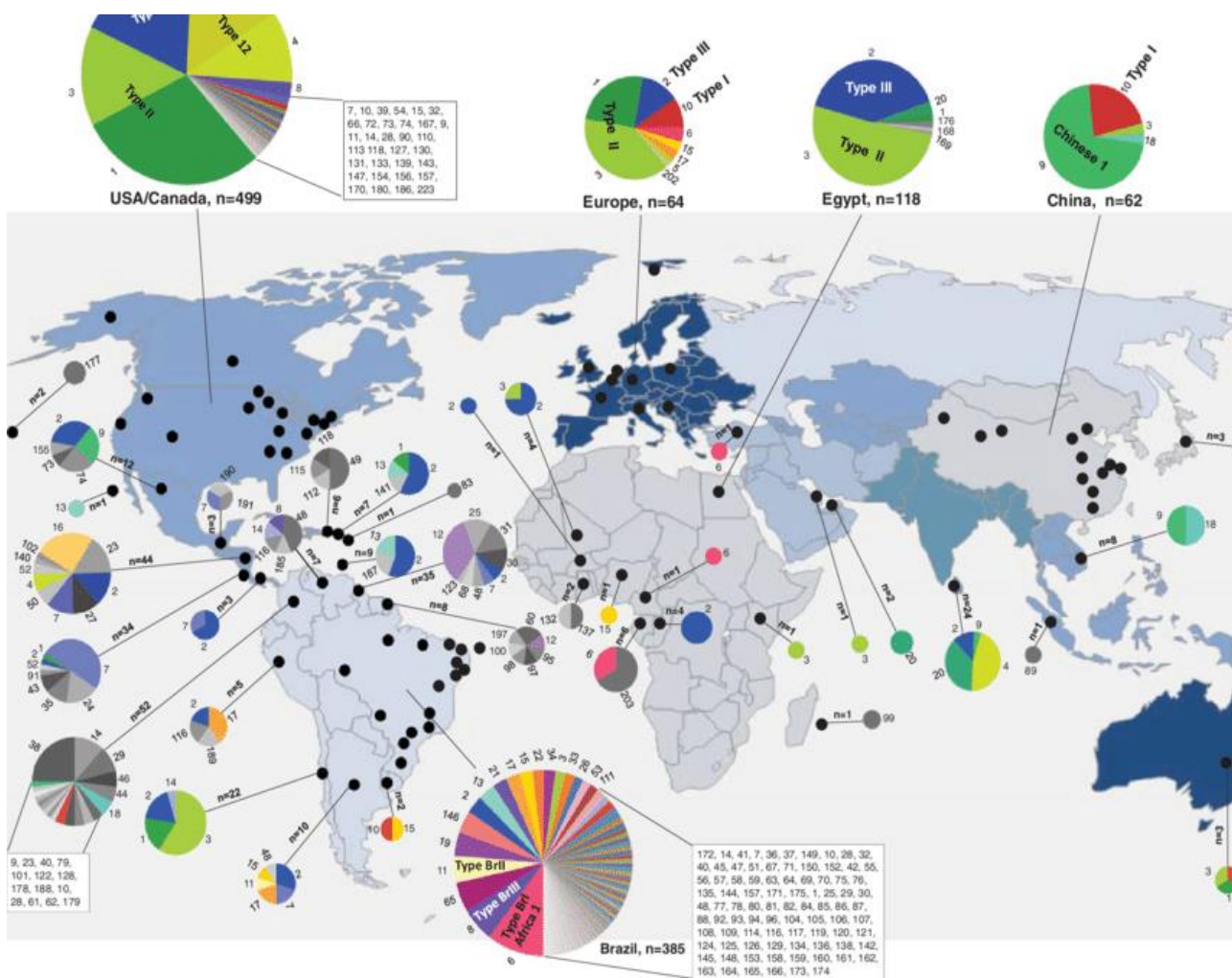
περιβαλλοντικά παραμένει μια πρόκληση, εξ αιτίας έλλειψης ευαίσθητων μεθόδων, χαμηλής πυκνότητας στο περιβάλλον και αναστολέων των μεθόδων. Στα πρόσφατα χρόνια οι μοριακές μέθοδοι με PCR χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των *Toxoplasma gondii* ωοκύστεων σε διαφορετικά υλικά, όπως σε νερό, χόμα και ιστούς ζώων (Aubert and Villena, 2009; Lélou et al., 2011; Palos Ladeiro et al., 2015; Shapiro et al., 2015). Η μέθοδος επιδεικνύει μεγαλύτερη ευαισθησία και λιγότερο χρόνο εκτέλεσης από άλλες βιολογικές μεθόδους. Σχεδόν οι μισοί από τους προσβεβλημένους ενήλικες δεν παρουσιάζουν συμβατικούς παράγοντες κινδύνου οξείας λοίμωξης ή δεν αναφέρουν κλινικά συμπτώματα οξείας τοξοπλάσμωσης κατά την πρώιμη λοίμωξη. Μια έρευνα 76 γυναικών που γέννησαν βρέφη με Συγγενή Τοξοπλάσμωση έδειξε πως 61% αυτών δεν είχαν καμία έκθεση ως προς περιττώματα γάτας ή ωμό κρέας, το 52% δεν είχε συμπτώματα εμπύρετης οξείας λοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το 52% δεν είχε κανένα από τα 2 (Boyer et al., 2005; 2011).

2.3 Το γονιδίωμα του *Toxoplasma gondii* και τα strains του παρασίτου

Το *Toxoplasma gondii* αρχικά θεωρήθηκε μοναδικό είδος παρασίτου χωρίς γεωγραφικά όρια. Ωστόσο σε διάφορες χώρες με εργαστηριακές μεθόδους, όπως η Multi-locus Enzyme Electrophoresis (MLEE), polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ή micro satellite analysis αποκαλύφθηκε υψηλή διαφοροποίηση ανάμεσα στους πληθυσμούς του *Toxoplasma gondii*. Αυτά τα διαφορετικά strains του *T. gondii* ίσως και να επιδεικνύουν διαφορές στη λοιμογόνο δύναμη στα ποντίκια (Wang and Shen, 2013).

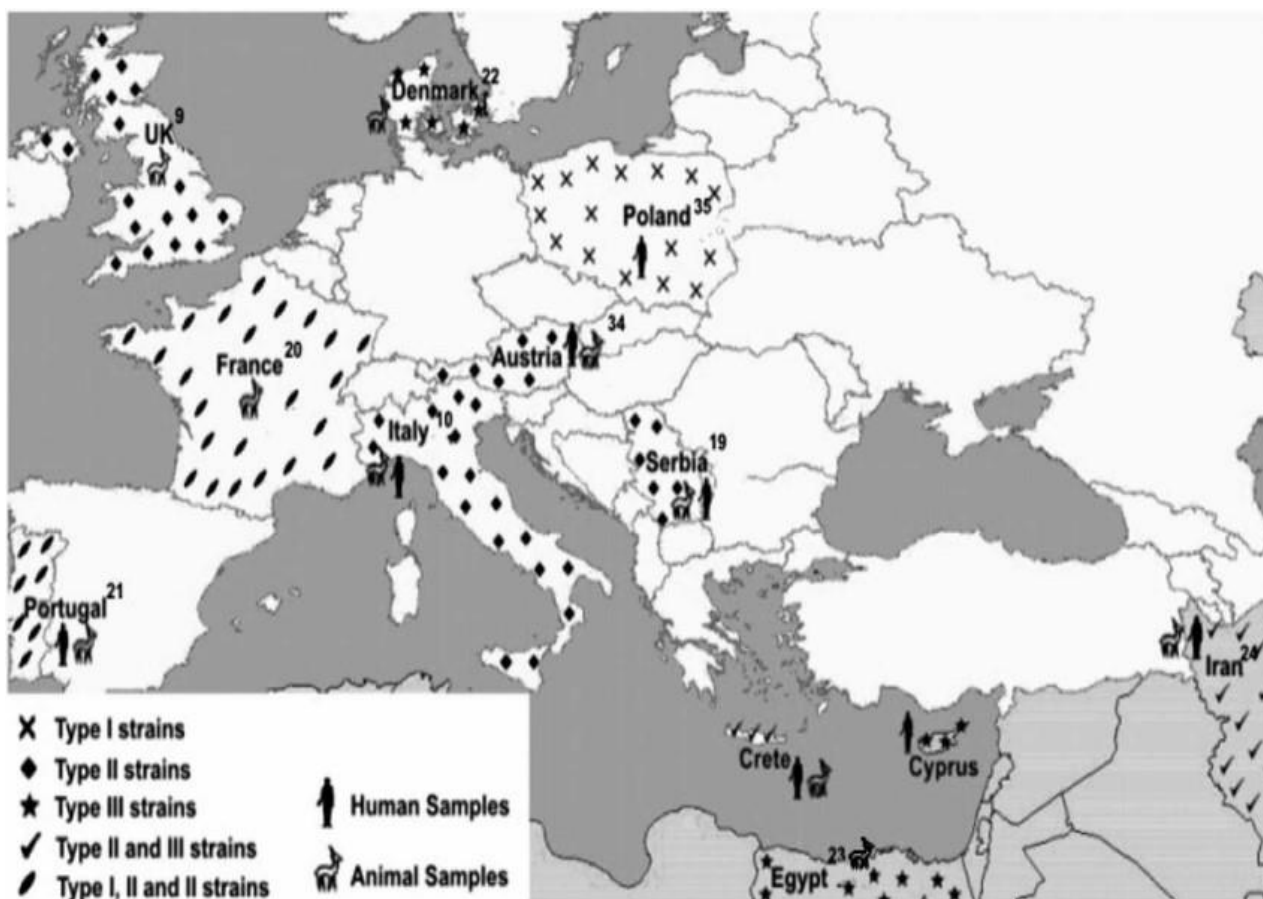
Οι γενοτυπικές μελέτες επέτρεψαν την αναγνώριση τριών κυρίως κλώνων του *Toxoplasma gondii* type I (RH, GT1, CAST), type II (ME49, WIL, HART), and type III (VEG, MOO,

SOU), όπως και πολλούς άλλους γονότυπους που δεν κατατάσσονται και διαφέρουν στον επιπολασμό, τη λοιμογόνο δράση, τη μεταναστευτική ικανότητα μέσα στον ξενιστή και την ικανότητα μετατροπής σε βραδυζώιτες σε Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Νότιο Αμερική (Lindsay and Dubei, 2011; Weight and Carding, 2012; Carneiro et al., 2013). Οι υπόλοιποι τύποι τοξοπλάσματος που δεν εμπίπτουν σε αυτούς τους κλώνους και προκαλούν σοβαρή μορφή της νόσου συχνά αναφέρονται στην Αμερική, στην Αυστραλία και την Αφρική και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν από ασθενείς που προέχονται από εκεί.



Εικόνα 1. Γεωγραφική κατανομή της βιοποικιλότητας του *Toxoplasma gondii* παγκοσμίως (Hosseini et al., 2019).

Η πλειοψηφία των λοιμώξεων από *Toxoplasma gondii* στον άνθρωπο, όπως μελετήθηκε στη Β. Αμερική και την Ευρώπη, προκαλούνται από τον type II strain (Sibley et al., 2009). Στην Ευρώπη αυτό το συγκεκριμένο γονιδίωμα σχετίζεται με την επίκτητη και τη συγγενή τοξοπλάσμωση (Ajzenberg et al., 2002; Rico-Torres, Vargas-Villavicencio and Correa, 2016). Ο ρόλος βέβαια του τύπου του παρασίτου στη συγγενή τοξοπλάσμωση ακόμη είναι ακόμη αμφιλεγόμενος (Ajzenberg, 2012). Παρ' όλο που τα type II παράσιτα είναι ικανά να ενεργοποιήσουν μια πρόιμη ανοσιακή απάντηση, η οποία καταστρέφει τους ταχυζώιτες και προάγει το σχηματισμό των κύστεων, οι περιπτώσεις νεογνών που μολύνθηκαν από type II strains κατά τη διάρκεια του πρώτου μισού τη εγκυμοσύνης παρουσίασαν σοβαρά κλινικά προβλήματα υπονοώντας έτσι τον κρίσιμο ρόλο που παίζει στη λοίμωξη και το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα του εμβρύου (Rico-Torres, Vargas-Villavicencio and Correa, 2016). Στην πραγματικότητα οι συγγενείς λοιμώξεις με type II strains είναι συχνότερες σε περιπτώσεις υδροκεφαλίας (Hutson et al., 2015), και σε εικόνα απώλεια εγκεφαλικής ουσίας που σχετίζεται με υδροκεφαλία με αμφοτερόπλευρη απόφραξη των τρημάτων του Monro και ασύμμετρη διάταση των οπίσθιων κοιλιών (Chiara Pagliuca et al, 2017).



Εικόνα 2. Κατανομή των ορότυπων του *Toxoplasma gondii* στην Ευρώπη (Messaritakis et al., 2008)

Ο συνδυασμός μοριακής ανίχνευσης και υψηλής ανάλυσης γονιδιακού προσδιορισμού αυξάνουν την κατανόηση μας σχετικά με τη μοριακή επιδημιολογία, τη γενετική των πληθυσμών και τη φυλογενετικότητα του *Toxoplasma gondii* και θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς να ελέγξουν την μετάδοση του παρασίτου και τη μείωση της τοξοπλάσμωσης σε ανθρώπους και ζώα. Φαίνεται πως χώρες κοντά στην Κρήτη έχουν type III strains. π.χ. η Αίγυπτος (Dubey et al., 2003) τυποποίησε το στέλεχος σε ζώα και σε ένα ανθρώπινο περιστατικό στην Κύπρο (Messaritakis et al., 2008) ή type II strains, η Ιταλία (Peyron et al., 2006) και η Σερβία (Djurković-Djaković et al., 2006) τυποποίησαν σε ανθρώπους και ζώα).

Προς το παρόν είναι ανεπαρκείς οι πληροφορίες που σχετίζονται με τους γονότυπους του *Toxoplasma gondii* σχετικά με τη γεωγραφική κατανομή ή τα αίτια της μόλυνσης. Η απουσία του type I strain σε χώρες της Ανατολικής Μεσογείου θα μπορούσε να εξηγηθεί από ομοιότητες σε γεωγραφικούς και οικολογικούς παράγοντες, από ανθρώπινες συνήθειες και διατροφικούς παράγοντες, που μπορεί να επηρεάζουν την κατανομή των γονότυπων (Djurković-Djaković et al., 2006).

Η μόλυνση από βραδυζώιτες και σποροζώιτες είναι πιθανή σε Ελλάδα και Κύπρο, εξ' αιτίας των πολλών αδέσποτων γατών σε αγροτικές και αστικές περιοχές, καθώς και το θερμό κλίμα ευνοεί την επιβίωση των ωοκύστεων. Η διατροφή των ανθρώπων σε Ελλάδα και Κύπρο περιλαμβάνει την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ωμών λαχανικών και σαλατών, που μπορούν να είναι μολυσμένα με ωοκύστες του παρασίτου. Επιπρόσθετα, συχνά καταναλώνεται ατελώς μαγειρεμένο ή άψητο μοσχαρίσιο, πρόβειο, κατσικίσιο και χοιρινό κρέας, καπνιστό κρέας και λουκάνικα.

Η επίπτωση της τοξοπλάσμωσης ανάμεσα σε άγρια και οικόσιτα ζώα έχει αναφερθεί σε διάφορες μελέτες (π.χ. Smith, 2009). Τα οροθετικά μηρυκαστικά ζώα αποτελούν υψηλού κινδύνου εστία μετάδοσης της νόσου στον άνθρωπο είτε μέσω της κτηνοτροφίας είτε μέσω άμεσης επαφής. Τα άλογα, οι κατσίκες, τα πρόβατα, τα πουλερικά, τα βοοειδή και τα γουρούνια αναφέρθηκαν ως σημαντικές πηγές για τη λοίμωξη (Suzán et al., 2015).

Αναφέρεται πως η κατανάλωση μισοβρασμένου ή μισομαγειρεμένου κρέατος που είναι μολυσμένο με ιστικές κύστες του *Toxoplasma gondii*, κυρίως από κοτόπουλο, κατσικά, αρνί και γουρούνι ή η κατανάλωση νερού ή τροφής με ωοκύστες από περιττώματα γάτας είναι ο κύριος τρόπος μετάδοσης. Πιθανές οδοί μετάδοσης της παρασιτικής λοίμωξης στα γουρούνια συμπεριλαμβάνουν τον κανιβαλισμό, τη διατροφή με μολυσμένα τρωκτικά και τροφή μολυσμένη με περιττώματα. Η σφαγή των γουρουνιών σε μολυσμένες συνθήκες γενικά

αυξάνει τη μετάδοση της νόσου (Kagira et al., 2003).

Τα κοτόπουλα που μολύνονται από το παράσιτο δρουν ως ρεζερβουάρ της παρασιτικής λοίμωξης. Τα ελευθέρως βοσκής κοτόπουλα κυρίως μολύνονται, όταν σιτίζονται σε ανοιχτά εδάφη, όπου καταναλώνουν ωοκύστες. Ωστόσο η παρουσία του *Toxoplasma gondii* στα πουλιά είναι πολύ αποτελεσματικός δείκτης του φορτίου ωοκύστεων σε συγκεκριμένο περιβάλλον (Mose et al., 2016) .

Η τοξοπλάσμωση στα ζώα οδηγεί σε μεγάλες οικονομικές απώλειες, στις οποίες περιλαμβάνονται η στειρώση, ο εμβρυϊκός θάνατος και οι αποβολές. Ωστόσο, μελέτες τα τελευταία 20 χρόνια σχετικά με τη συχνότητα του παρασίτου στα μηρυκαστικά ζώα και άλλα προϊόντα κρέατος μειώθηκε σημαντικά (Ajioka and Morrissette, 2009)

Πίνακας 2. Περίληψη των ξενιστών που εμπλέκονται στη μετάδοση του *Toxoplasma gondii* (Al-Malki, 2021).

Sl. No	Ξενιστής	Όργανο που μολύνεται	Στάδιο του <i>T. gondii</i>	Αναφορά
1	Γάτες	Εγκέφαλος	Ταχυζωίτης (Paul, 1999)	Paul (1999)
2	Σκύλοι	Εγκέφαλος	Ταχυζωίτης (Morris et al., 1999)	Roghmann et al. (1999)
3	Μαρσιποφόρα	Ιστοί	Ιστική κύστη (Dubey, 1996)	Dubey (1996)

4	Πρόβατα	Ιστοί	Ιστική κύστη (Munday and Corbould, 1979)	Munday and Corbould (1979)
5	Γίδια-Κατσίκες	Ιστοί	Ιστική κύστη (Wallace, 1969)	Wallace (1969)
6	Οικόσιτες γάτες	παρασιτισμός	Ωοκύστη (Dubey, 1996)	<u>Dubey (1996)</u>
7	Γουρούνια	παρασιτισμός	Ωοκύστη (Arias et al., 1994)	Arias et al. (1994)
8	Κατσαρίδες	Έντερα	Ωοκύστη (Chinchilla et al., 1994)	Chinchilla et al. (1994)
9	Αιλουροειδή	Εσωτερικοί ιστοί	Ωοκύστη (Valcavi et al., 1995)	Valcavi et al. (1995)
10	Έγκυες γυναίκες	Έμβρυο	Πρωτογενής λοίμωξη (Zemene et al., 2012)	Zemene et al. (2012)
11	Γίδια-Κατσίκες	Πλακούντας	NA (Dubey, 1982)	Dubey (1982)

12	Άνθρωποι	Οφθαλμός	Ιστική κύστη (Palanisamy et al., 2006; Balasundaram et al., 2010)	Balasundaram et al., 2010, Balasundaram et al., 2010, <u>Palaniswamy et al., 2006</u>
13	Άνθρωποι	Εγκέφαλος	Εγκεφαλίτιδα (Dubey and Beattie, 1988)	Toxoplasmosis of Animals and Man (1988) <u>(Dubey and beattie)</u>
14	Άνθρωποι	Ερυθρά αιμοσφαίρια	Ταχυζώιτης (Sabin, 1953)	Sabin (1953)

Η αγροτική και κτηνοτροφική φύση αυτών των χωρών, επίσης, ευνοεί τη διαβίωση μεγάλων πληθυσμών τρωκτικών. Σε μια μελέτη στην Κύπρο για το χρονικό διάστημα 2002-2003 62 τρωκτικά ελέγχθηκαν ορολογικά για αντισώματα έναντι του *Toxoplasma gondii* και 22% ανευρέθηκαν θετικά (Antonίου et al, unpublished data). Σε επιδημιολογική μελέτη το 2014 το ποσοστό θετικότητας στις γάτες βρέθηκε 32,3% (Attipa et al., 2021). Θα ήταν αξιοσημείωτο να μελετηθεί εάν η μειωμένη κατανάλωση οικιακών φρούτων και λαχανικών, η κατανάλωση παστεριωμένου γάλακτος, η χρήση καταψυκτών στα σπίτια, η αστικοποίηση και η εκπαίδευση θα επηρέαζαν την οροεπιδημιολογία και την κατανομή γονότυπων του *Toxoplasma gondii* σε διαφορετικές χώρες.

2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση και την ανάπτυξη του *Toxoplasma gondii*

2.4.1 Οι κλιματικές επιπτώσεις στην οικολογία του *Toxoplasma gondii*

Συγκεντρωτικά στοιχεία δείχνουν πως αλλαγές στους παρακάτω περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν σοβαρά τη συχνότητα, τη μετάδοση και την κατανομή

του *Toxoplasma gondii* ειδικά με τους σύγχρονους ρυθμούς αστικοποίησης, της υπερθέρμανσης του πλανήτη και την οικονομική παγκοσμιοποίηση. Η απώλεια και η διάσπαση των ζωικού βασιλείου, καθώς και η απώλεια της βιοποικιλότητας που προκαλούνται από τη συνεχιζόμενη αύξηση του πληθυσμού και τις αλλαγές στη γη μπορεί να διαταράξουν την οικολογική ισορροπία παρέχοντας ευκαιρίες για το *Toxoplasma gondii* να επεκταθεί σε νέες περιοχές (Yan et al., 2016).

Η επιδείνωση των κλιματικών αλλαγών οφείλεται σε τρεις παράγοντες:

α) Στην υπερθέρμανση του πλανήτη εξ αιτίας της αυξανόμενης συγκέντρωσης του CO₂, CH₄ και N₂O

β) Στις όλο και αυξανόμενες θερμοκρασίες που αλλάζουν τον κύκλο των υδάτων και κατά συνέπεια αυξάνουν την ατμοσφαιρική κατακρήμνιση δημιουργώντας περισσότερες βροχοπτώσεις σε υψηλότερα γεωγραφικά πλάτη, ενώ, αντίθετα, μειώνουν την ατμοσφαιρική κατακρήμνιση στα χαμηλότερα γεωγραφικά πλάτη.

γ) Στην αυξημένη συχνότητα των ακραίων κλιματικών αλλαγών, που επηρεάζουν τη συχνότητα, την επιβίωση, την κατανομή και μετάδοση του *Toxoplasma gondii* με τρεις κυρίως τρόπους:

Εάν οι ωοκύστες γίνουν σπορογόνες ή όχι καθορίζεται από το τοπικό κλίμα, κυρίως την υγρασία και τη θερμοκρασία (Patz et al., 2000).

Η δυναμική των ωοκύστεων στο περιβάλλον επηρεάζεται από την εποχιακή κατακρήμνιση, που επηρεάζει, επίσης, τη ροή των ποταμών και τη μεταφορά ωοκύστεων από το χώμα στο νερό συμπεριλαμβάνοντας τον ωκεανό και οδηγώντας σε υδατογενή τοξοπλάσμωση και υψηλά επίπεδα μόλυνσης των ακτών με το παράσιτο (Karanis et al., 2013; Mazzillo, Shapiro and Silver, 2013; Ribeiro et al., 2015).

Η κλιματική αλλαγή επηρεάζει τη γεωγραφική κατανομή και την πυκνότητα του πληθυσμού,

καθώς και τη μετανάστευση τρωκτικών, μεταναστευτικών πουλιών και αρθροπόδων. Επίσης ζώων που έχουν ρόλο ξενιστή και παίζουν ρόλο στην εμφάνιση, επιβίωση, κατανομή και μετάδοση του παρασίτου (Root et al., 2003; Elmore et al., 2012; Afonso et al., 2013).

2.4.2 Οι ανθρώπινες δραστηριότητες

Το κλίμα έχει επηρεαστεί κατά πολύ από τις ανθρώπινες δραστηριότητες: Το κλίμα ενός τόπου μπορεί να μεταβληθεί από αλλαγές στη χρήση της γης μέσω μεταβολών στην θερμοκρασία επιφανείας, την ακτινοβολία και τη συννεφιά. Επίσης λόγω της συγκέντρωσης του ατμοσφαιρικού CO₂, το οποίο συμβάλλει στην υπερθέρμανση του πλανήτη, η οποία προκαλείται από την καύση ορυκτών καυσίμων και προϊόντων τσιμέντου από την εποχή της Βιομηχανοποίησης (Intergovernmental Panel on Climate Change).

Επιπρόσθετα οι αυξανόμενες δημογραφικές αλλαγές και τα επακόλουθα τους (η αποψίλωση των δασών, η αστικοποίηση, οι εκπομπές ρύπων και άλλες ανθρωπογενείς συμπεριφορές) έχουν οδηγήσει στην απώλεια βιοτόπων και τη διάσπαση των ζωικών πληθυσμών, κατ' επέκταση στη μείωση της βιοποικιλότητας και την εγκατάσταση ιδανικών συνθηκών για την εμφάνιση και διάδοση παρασιτικών ζωνοδόσων (Macpherson, 2005; Patz et al., 2008; Mbori and McPeck, 2009).

2.4.3 Αστικοποίηση

Εκτιμάται πως πάνω από τον μισό παγκόσμιο πληθυσμό ζούσε σε πόλεις ως το 2014 και πως αυτός ο αστικός πληθυσμός θα αυξηθεί κατά 2,5 εκατομμύρια ως το 2050 υποδεικνύοντας μια μαζική μετανάστευση από τις αγροτικές στις αστικές περιοχές, ειδικότερα στις αναπτυσσόμενες χώρες (United Nations: 2014 revision of the World Urbanization Prospects)

Η διαδικασία της αστικοποίησης αναπόφευκτα αλλοιώνει την επιφάνεια της γης και

συγκεντρώνει πληθυσμό κι έτσι σημαντικά τροποποιεί τους οικολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν την επιδημιολογία των λοιμωδών νοσημάτων (Afonso et al., 2013).

2.5 Τρόποι μετάδοσης της τοξοπλάσμωσης

2.5.1 Τροφιμογενής μετάδοση

Η ιστική μορφή του παρασίτου (μικροσκοπική κύστη που αποτελείται από βραδυζώιτες) μπορεί να μεταδοθεί στους ανθρώπους με τη βρώση τροφής. Η μόλυνση μπορεί να προέλθει (Tenter, Heckeroth and Weiss, 2000):

- Από ατελώς μαγειρεμένο μολυσμένο κρέας (ειδικότερα από χοιρινό, αρνί και ελάφι)
- Τυχαία κατάποση του παρασίτου κατά τη διάρκεια παρασκευής ωμού ή ατελώς μαγειρεμένου κρέατος και μη σχολαστικό πλύσιμο των χεριών (το *Toxoplasma* δεν απορροφάται από το υγιές δέρμα)
- Κατανάλωση τροφής που μολύνθηκε από μαχαίρια, οικιακά σκεύη, σανίδες και επιφάνειες κοπής ή άλλες τροφές που ήρθαν σε επαφή με το κρέας.

2.5.2 Μετάδοση από το ζώο στον άνθρωπο (ζωονόσος)

Οι γάτες παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη διάδοση της τοξοπλάσμωσης. Οι ίδιες μολύνονται με τη βρώση μολυσμένων τρωκτικών, πουλιών ή άλλων μικρότερων ζώων. Το παράσιτο στη συνέχεια αποβάλλεται στα κόπρανα της γάτας με τη μικροσκοπική κυστική του μορφή.

Οι νεαρές γάτες αποβάλλουν εκατομμύρια ωοκύστες στα κόπρανα τους ως και τρεις εβδομάδες μετά τη λοίμωξη τους. Οι ώριμες γάτες σπανίως αποβάλλουν *Toxoplasma gondii* εάν έχουν μολυνθεί στο παρελθόν.

Η μολυσμένη με *Toxoplasma* γάτα αποβάλλει το παράσιτο στα κόπρανα κι έτσι μολύνει το δοχείο απορριμάτων της. Εάν κυκλοφορεί εκτός σπιτιού μπορεί να μολύνει το χώμα ή το νερό του περιβάλλοντος της.

Οι άνθρωποι μπορεί να μολυνθούν από την κατάποση των ωοκύστεων με:

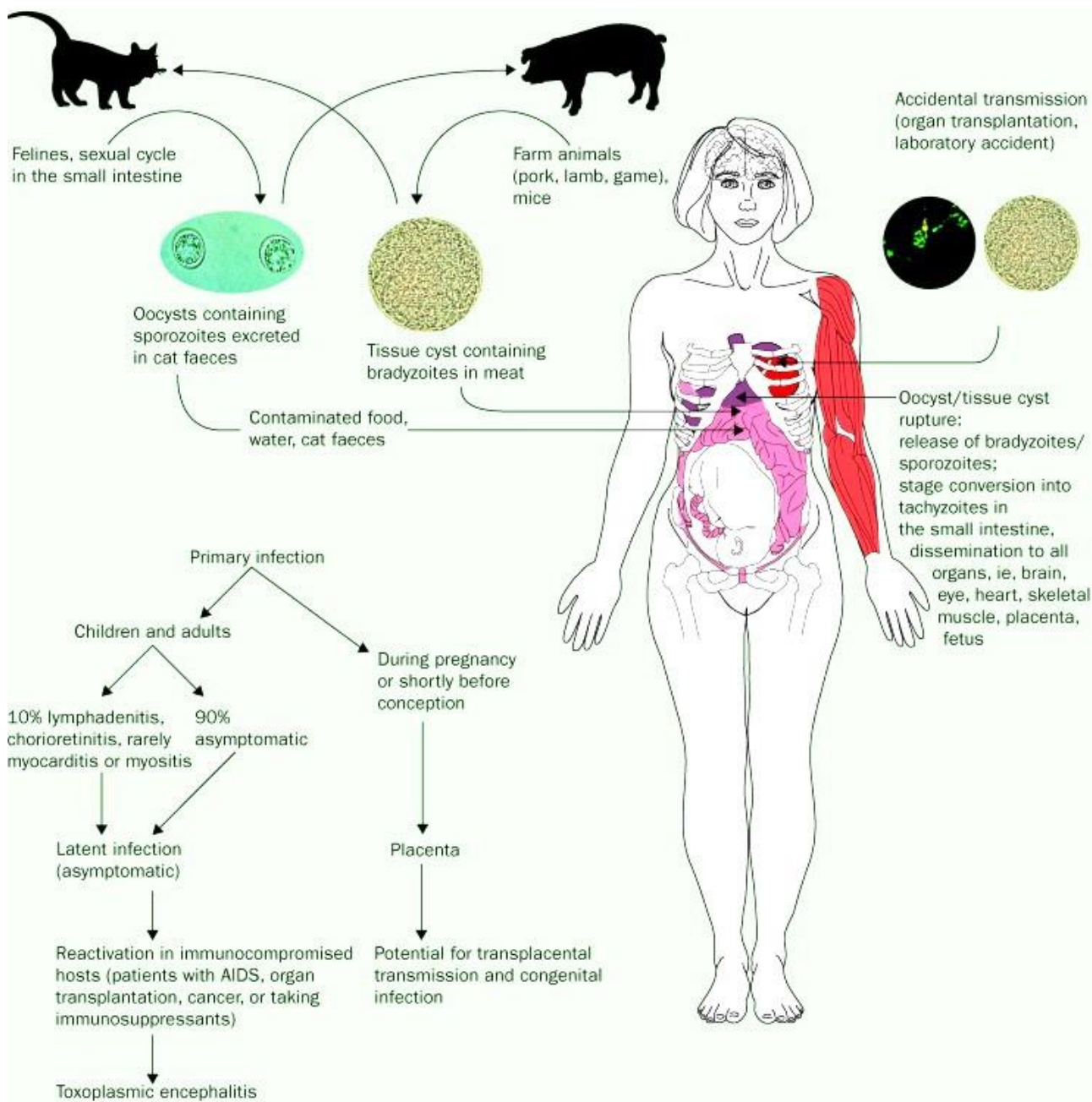
- Τυχαία κατάποση των ωοκύστεων κατά τη διάρκεια καθαρισμού του δοχείου της γάτας.
- Τυχαία κατάποση των ωοκύστεων μετά από επαφή όσων αντικειμένων ήταν σε επαφή με τα μολυσμένα με *Toxoplasma* κόπρανα της γάτας.
- Τυχαία κατάποση ωοκύστεων σε μολυσμένο χώμα (πχ μη πλύσιμο χεριών μετά την κηπουρική ή βρώση άπλυτων φρούτων ή λαχανικών από τον κήπο)
- Κατάποση μολυσμένου ύδατος με το παράσιτο *Toxoplasma gondii*.

2.5.3 Μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί (Συγγενής λοίμωξη)

Μια γυναίκα που έχει προσφάτως μολυνθεί από *Toxoplasma* κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της μπορεί να μεταβιβάσει τη λοίμωξη στο έμβρυο της διαπλακουντιακά (συγγενής λοίμωξη). Η μητέρα μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική, αλλά το έμβρυο μπορεί να υποστεί σοβαρές συνέπειες, όπως παθήσεις του ΚΝΣ και των οφθαλμών.

2.5.4 Σπάνιες μορφές μετάδοσης

- Μέσω μεταμόσχευσης οργάνων από θετικό σε *Toxoplasma* δότη
- Μέσω μετάγγισης μολυσμένων προϊόντων αίματος
- Άτομα που εργάζονται σε εργαστήρια μπορούν να μολυνθούν μέσω τυχαίου ενοφθαλμισμού μολυσμένων υγρών



Εικόνα 3. Τρόποι μετάδοσης και παράγοντες κινδύνου της Τοξοπλάσμωσης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Montoya and Liesenfeld, 2004).

2.6 Παράγοντες Κινδύνου

Δεν υπάρχει ειδική βιολογική εξέταση που διακρίνει τη λοίμωξη από κατάποση ωοκύστεων που μεταδίδονται από γάτες ή από το χώμα, από τη λοίμωξη από κατάποση

ωοκύστεων από μολυσμένο κρέας (Hill and Dubey, 2002). Ωστόσο οι επιδημιολογικές έρευνες παραμένουν ο πιο χρήσιμος τρόπος εκτίμησης των διαφορετικών πηγών λοίμωξης από *Toxoplasma gondii* στους ανθρώπους.

Η επιδημιολογική προσέγγιση δεν είναι αποτελεσματική όταν τα άτομα είναι χρονίως πάσχοντες, γι' αυτό και μεγαλύτερη αξία έχει ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου στην οξεία τοξοπλάσμωση σε γυναίκες που προσφάτως μολύνθηκαν. Τέτοιες μελέτες με εγκύους γυναίκες επιτρέπουν να καθορίσουμε τις ειδικές “οδούς” μόλυνσης από *Toxoplasma gondii* στον πληθυσμό. Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι οι έγκυες γυναίκες έχουν 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ορομετατροπή και 7,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο εάν βρίσκονται στο στάδιο της εφηβείας (Avelino et al., 2003). Αυτή η αυξημένη ευαισθησία των εγκύων πιθανώς οφείλεται σε αλλαγές στους ανοσολογικούς μηχανισμούς κατά την κύηση που οδηγούν σε καταστολή της ανοσολογικής απάντησης ή ως αποτέλεσμα δυσορμονογένεσης χαρακτηριστικής στην εγκυμοσύνη.

Συνολικά, λίγες μελέτες συνεισφέρουν στη γνώση της οδού της λοίμωξης στις εγκύους και των παραγόντων της. Υπάρχει μόνο μία πολυκεντρική μελέτη που επιτρέπει τη συγκριτική μελέτη των παραγόντων κινδύνου. Συγκρίνοντας τα ευρήματα από επτά Ευρωπαϊκές μελέτες (Βέλγιο, Δανία, Γαλλία, Ιταλία, Νορβηγία, Γιουγκοσλαβία και Ελβετία) φαίνεται ότι οι παράγοντες κινδύνου ποικίλουν ανάλογα από τα τοπικά έθιμα στη διατροφή, στην υγιεινή των τροφών και από τον τρόπο ζωής κάθε χώρας. Όλα τα ευρήματα συνηγορούν ότι η στοματική οδός είναι πιθανώς η κύρια πηγή λοίμωξης που συμπεριλαμβάνει την προετοιμασία της τροφής και την κατανάλωση. Οι μελέτες αποδίδουν το 30%-63% των λοιμώξεων στη βρώση ωμού κρέατος (Cook et al., 2000).

Το ατελώς μαγειρεμένο ή το ωμό κρέας είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου της λοίμωξης με *Toxoplasma gondii* από όλα τα κέντρα (Hill and Dubey, 2002). Αρκετά είδη κρέατος είναι

ύποπτα για τη μετάδοση των ιστικών κύστεων. Πλέον έχουν αναγνωρισθεί ως παράγοντες κινδύνου το βοδινό, το πρόβειο και τα επεξεργασμένα κρέατα. Το χοιρινό αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου στη Νορβηγία και την Ιταλία (Buffolano et al., 1996; Kapperud et al., 1996) στο παρελθόν, ενώ δεν αναφέρθηκε καθόλου αργότερα στην Ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη (Cook et al., 2000; Dubey, 2000). Σε αυτό μπορεί να συνετέλεσαν τα κτηνιατρικά μέτρα ελέγχου, που αποσκοπούν και στην πρόληψη μετάδοσης άλλων νοσημάτων, όπως της τριχινέλλωσης. Θα μπορούσε να υποτεθεί πως η παρουσία ιστικών κύστεων έχει μειωθεί από την εποχή της μελέτης του Cook και ότι οι έγκυες γυναίκες είναι πλέον πιο ενημερωμένες για το συγκεκριμένο κίνδυνο.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με το μολυσμένο κρέας είναι η ηλικία του ζώου, οι συνθήκες παραμονής των στις φάρμες, καθώς και ο τύπος του κρέατος (ο μη σκελετικός μυς έχει μεγαλύτερη πυκνότητα σε ιστικές κύστες από ότι ο σκελετικός). Στην πραγματικότητα, πλήρης απάντηση σε αυτά τα ερωτήματα απαιτούν καθορισμό του επιπολασμού των κύστεων του *Toxoplasma gondii* στο κρέας προτού δοθεί προς κατανάλωση. Ο τρόπος παρασκευής της τροφής μπορεί από μόνος του να είναι παράγοντας κινδύνου, αλλά παραμένει το ερώτημα εάν το κατεψυγμένο ή παρασκευασμένο κρέας επηρεάζει τη μετάδοση.

Η επαφή με το χώμα ή τα λαχανικά αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου σε κάποιες μελέτες. Ο κίνδυνος θα μπορούσε να συμπεριλαμβάνει κατανάλωση ωμών ή άπλυτων λαχανικών ή την ενασχόληση με την κηπουρική. Η επαφή με το χώμα μέσω της κηπουρικής και με γυμνά χέρια πιθανώς επιτρέπει την επαφή με λοιμογόνες κύστες από περιττώματα της γάτας.

Η κατοχή κατοικίδιας γάτας δεν αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου στις περισσότερες μελέτες, αλλά μόνο σε μία. Στην πραγματικότητα σε αντιπαράθεση με τον κύκλο ζωής του *Toxoplasma gondii* θα μπορούσε να εξηγηθεί ως ο πιο αναγνωρίσιμος παράγοντας στις

εγκύους σε σχέση με άλλους.

Μία πολύ σημαντική μελέτη στις ΗΠΑ απέδειξε την ελλιπή γνώση των εγκύων γυναικών σχετικά με τις γάτες και το *Toxoplasma gondii*: το 61% των εγκύων απάντησε πως το *Toxoplasma gondii* βρίσκεται μόνο στα περιττώματα των κοπράνων των μολυσμένων γατών και το 60% πως η τοξοπλάσμωση αποκτάται κατά τον καθαρισμό του δοχείου της γάτας. Υπήρξε μικρό επίπεδο γνώσης σχετικά με τους άλλους παράγοντες κινδύνου και μόνο το 30% των γυναικών γνώριζαν πως το *Toxoplasma gondii* μπορεί να ανευρεθεί στο ωμό ή άψητο κρέας (Jones et al., 2003). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, οι γυναίκες - ιδιοκτήτες κατοικίδιου γάτας είναι ίσως περισσότερο ευαισθητοποιημένες στο θέμα της υγιεινής των χεριών. Οι έγκυες που δεν εκτίθενται στις γάτες και που θεωρούν τον εαυτό τους ασφαλή τελικά εκτίθενται περισσότερο διότι αμελούν τους κανόνες υγιεινής των χεριών που οδηγούν σε μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης μέσω άλλων οδών π.χ. κατά την επαφή με το κρέας. Παρόλο που η γνώση σχετικά με τους ακριβείς παράγοντες κινδύνου είναι ατελής, οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται για τις συγκεκριμένες οδούς μετάδοσης. Επίσης το σύστημα υγείας θα πρέπει να παρέχει οδηγίες για τη δημόσια υγεία στα πλαίσια πρόληψης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΟΥ TOXOPLASMA GONDII

Η μετάδοση του *Toxoplasma gondii* στο έμβρυο πρωτίστως συμβαίνει κατά την πρωτοπαθή τοξοπλάσμωση της μητέρας στην εγκυμοσύνη. Σπανίως η συγγενής μετάδοση μπορεί να συμβεί και από χρονίως πάσχουσες μητέρες, των οποίων η μόλυνση επανενεργοποιείται λόγω καταστολής του ανοσοποιητικού τους συστήματος, παρομοίως σε ασθενείς με HIV, ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, μεταμοσχευθέντες ασθενείς, ογκολογικοί ασθενείς και ασθενείς με βλάβες του συνδετικού ιστού (Wechsler et al., 1986; Mitchell et al., 1990; Remington, McLeod and Desmonts, 2011) .

Στην πλειοψηφία τους οι έγκυες γυναίκες δεν αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα της νόσου (Remington, McLeod and Desmonts, 2011). Ένας πολύ μικρός αριθμός μόνο είναι δυνατόν να αντιληφθεί την κόπωση, την κακουχία, τη χαμηλή πυρετική κίνηση και τη λεμφαδενοπάθεια. Πολύ σπάνια μια έγκυος γυναίκα είναι δυνατόν να παρουσιάσει οπτικές αλλοιώσεις λόγω τοξοπλασμικής αμφιβληστροειδοπάθειας ως αποτέλεσμα επίκτητης ή ενεργοποίησης χρόνιας λοίμωξης (Garweg et al., 2005). Σε μελέτη βρέθηκε πως το 52% των μητέρων που μετέδωσαν συγγενώς το τοξόπλασμα στα νεογνά τους δε θυμούνται να αρρώστησαν κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η συχνότητα της κάθετης μετάδοσης μπορεί να αυξάνει με την ηλικία κύησης, αλλά αντιθέτως η σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων παρατηρείται κυρίως στα έμβρυα που μολύνθηκαν νωρίς στην κύηση (Dunn et al., 1999).

3.1 Ορολογικές μέθοδοι ανίχνευσης

Η ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των ειδικών αντισωμάτων για το *Toxoplasma*

gondii χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της λοίμωξης στη μητέρα, καθώς και στο χρονικό προσδιορισμό. Επί θετικού αποτελέσματος για πρόσφατη λοίμωξη γίνεται διερεύνηση αν η λοίμωξη αποκτήθηκε κατά την κύηση ή λίγο πριν τη σύλληψη. Στην περίπτωση αυτή το έμβρυο βρίσκεται σε κίνδυνο. Τα ορολογικά δείγματα που λαμβάνονται αργά στην κύηση και ειδικότερα μετά το 2ο τρίμηνο είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ως προς τον πιθανό χρόνο μόλυνσης, γι' αυτό όσο νωρίτερα ληφθεί το δείγμα τόσο πιο χρήσιμο είναι κλινικά. Για την ορολογική διάγνωση χρησιμοποιούνται τα αντισώματα IgG, IgM, IgA, IgE, καθώς και η IgG avidity. Ειδικότερα:

3.1.1 Απουσία των IgG και IgM

Η μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση του *Toxoplasma* IgG και ο συνδυασμός παρέχει ειδικότητα πάνω από 99,9%. Η απουσία των IgG και IgM αντισωμάτων αποκλείει την πιθανότητα πρόσφατης λοίμωξης έως 7 ημέρες και απουσία πρόσφατης μόλυνσης λιγότερο από 1 μήνα. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται μέτρα υγιεινής και διαιτητικά προληπτικά μέτρα για εγκύους και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Στα άτομα αυτά απαιτείται ορολογικός επανέλεγχος που εξαρτάται και από την κλινική κατάσταση. Οι αρχές Δημόσιας Υγείας της Γαλλίας εγκαθίδρυσαν ένα μηνιαίο ανιχνευτικό ορολογικό πρόγραμμα παρακολούθησης των εγκύων ως τον τοκετό, ενώ στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς κάθε 6 μήνες (Nogareda et al., 2014).

3.1.2 Παρουσία των IgG και απουσία των IgM

Η παρουσία των ειδικών IgG και η απουσία των ειδικών IgM αντισωμάτων υποδεικνύει προηγηθείσα λοίμωξη και κάθε είδους ορολογικό follow up θα έπρεπε να διακόπτεται, καθώς το ανοσοποιητικό του σύστημα υποτίθεται πως προστατεύει το έμβρυο από οποιαδήποτε

επαναλοίμωξη. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις τα ειδικά IgM αντισώματα μπορεί να είναι παροδικά ή και αρνητικά (Fricker-Hidalgo et al., 2013). Τυπικά προτείνεται επαναληπτικός ορολογικός έλεγχος 3 εβδομάδες αργότερα για την πιθανή ανίχνευση αύξησης του τίτλου των IgG. Σταθερός τίτλος των ειδικών IgG υποδεικνύει διάγνωση χρόνιας τοξοπλάσμωσης. Μια σημαντική αύξηση των επιπέδων IgG οδηγεί σε προσδιορισμό της IgG Avidity. Σε περιπτώσεις υψηλής IgG Avidity πιθανολογείται επαναλοίμωξη ή επανενεργοποίηση της νόσου. Δεν απαιτείται ορολογικό follow up, όταν αυτό συμβαίνει σε ανοσοικανό άτομο. Αντιθέτως, εάν η IgG Avidity είναι χαμηλή ή αμφίβολη σε έγκυο γυναίκα, ο χρόνος μόλυνσης δεν μπορεί να προσδιοριστεί και απαιτείται ιδιαίτερη διαχείριση που εξαρτάται από την ηλικία κύησης.

3.1.3 Απουσία των IgG αντισωμάτων και παρουσία των IgM

Τα παράσιτα του τοξοπλάσματος φτάνουν στον πλακούντα εξαιρετικά γρήγορα και η έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας μειώνει τον κίνδυνο εμβρυομητρικής μετάδοσης κι επίσης μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου (Desmonts, Couvreur and Thulliez, 1990). Οι μέθοδοι ωστόσο θα έπρεπε να διευκολύνουν την πρώιμη ανίχνευση των IgM, την εμφάνιση του πρώτου ισοτόπου και την έγκαιρη διάγνωση με αμνιοπαρακέντηση και κατά συνέπεια έγκαιρη θεραπεία. Παρόλη την υψηλή ευαισθησία των αντιδραστηρίων που ανιχνεύουν τα IgM, ο τίτλος των IgG είναι απαραίτητος στην επιβεβαίωση της ορομετατροπής και της λοίμωξης. Η ανίχνευση των IgM που σχετίζεται με την απουσία των IgG θα έπρεπε να εγείρει την υποψία πρόσφατης λοίμωξης απαιτώντας την επιβεβαίωση από ένα δεύτερο δείγμα 2 εβδομάδες αργότερα, αλλά και επιβεβαίωση του τίτλου μέσω διαφορετικών τεχνικών, όπως ISAGA-IgM ή IFA.

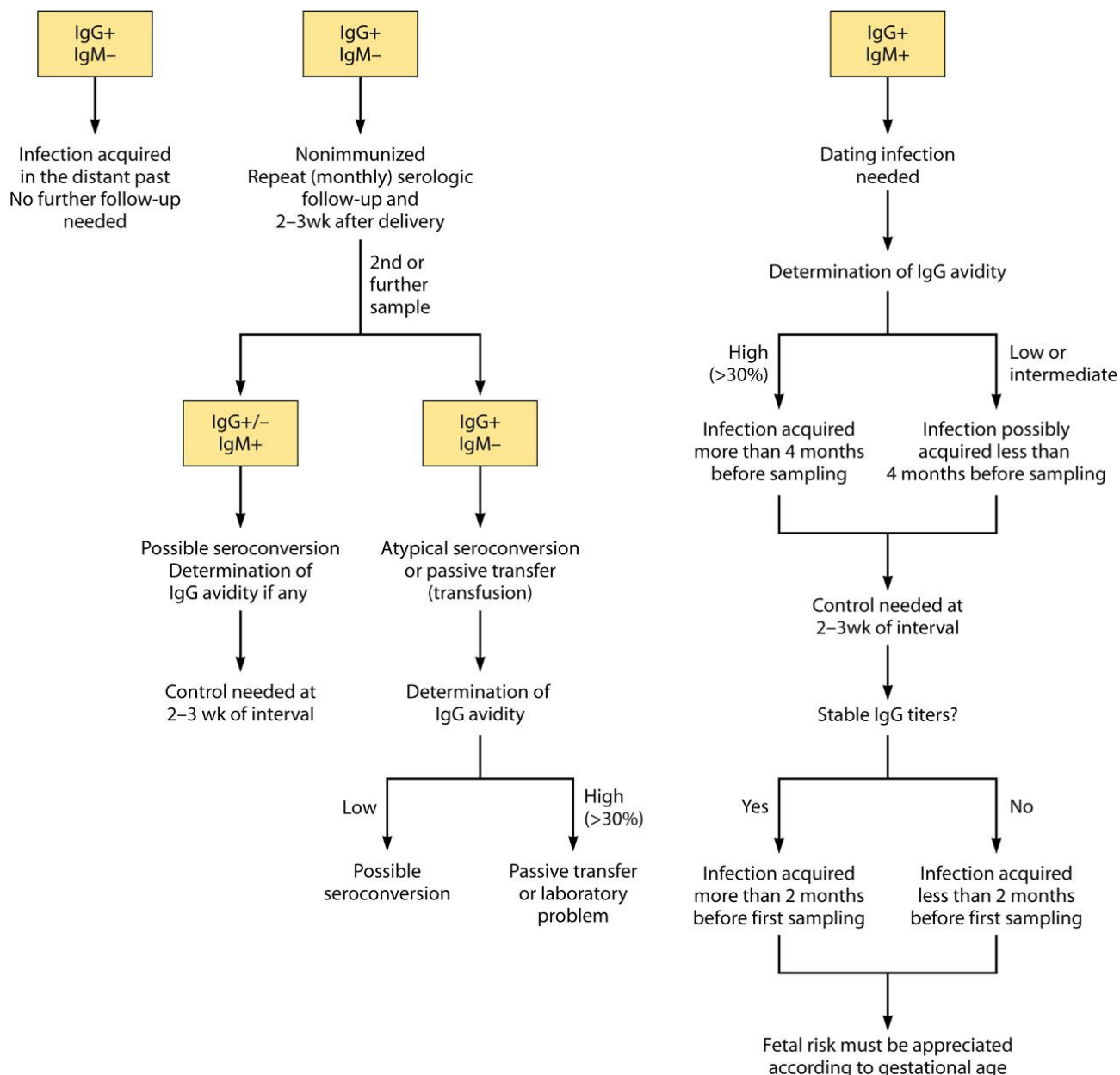
Εάν τα IgM ωστόσο δεν επιβεβαιωθούν, η παρουσία μη ειδικών IgM θα έπρεπε να

υποπτεύεται ή μια ψευδώς θετική απάντηση. Το αποτέλεσμα ενός δεύτερου δείγματος 2 εβδομάδες μετά είναι σημαντική. Αν κάποιο IgG/IgA ανιχνευθεί μαζί με το IgM, η οξεία λοίμωξη επιβεβαιώνεται (Gutiérrez et al., 1997).

Εάν τα επίπεδα IgM παραμένουν σταθερά και δεν παρατηρείται ορομετατροπή των IgG σε περίπτωση μη λήψης θεραπείας, θα πρέπει να γίνει ορολογικό follow up σε 2 εβδομάδες ανιχνεύοντας οποιαδήποτε ορομετατροπή. Η εμφάνιση χαμηλής συγκέντρωσης IgG αντισωμάτων ποικίλει ανάλογα με τα τεστ που χρησιμοποιούνται. Μια πρόσφατη έρευνα κατέδειξε καλύτερη ευαισθησία με την τεχνική Immunoblot (Western blot) στην αρχική ανίχνευση των IgG κι επιβεβαίωση της ορομετατροπής (Jost et al., 2011). Η οξεία τοξοπλάσμωση στις εγκύους απαιτεί προσαρμοσμένη διαχείριση κι εξαρτάται από την ηλικία κύησης. Εάν ο ασθενής είναι ανοσοκατεσταλμένος, η μέθοδος θεραπείας καθορίζεται στο κλινικό υπόβαθρο και το επίπεδο ανοσοκαταστολής.

3.1.4 Παρουσία των IgG και IgM

Όταν ανιχνεύονται IgM αντισώματα στον ορό, απαραίτητη είναι η διάκριση του σταδίου σε οξύ ή χρόνιο. Στην περίπτωση αυτή είναι χρήσιμη η IgG Avidity. Η ανακάλυψη πως το IgG ωριμάζει με το χρόνο βοήθησε στη διάκριση της οξείας φάσης που βασίζεται σε χαμηλής δραστηριότητας IgG σε σχέση με την χρόνια φάση που βασίζεται σε υψηλής δραστηριότητας IgG (Villard et al., 2013). Η μέθοδος αυτή διευκρινίζει την ημερομηνία μόλυνσης σε ένα μόνο δείγμα ορού αποκλείοντας την πρόσφατη λοίμωξη πχ τυπικά καθορίζεται μέσα στο προηγούμενο 4μηνο και καθορίζει τον κίνδυνο της μετάδοσης στο έμβρυο, όσον αφορά τα περιστατικά κύησης (Evans and Ho-Yen, 2000).



Εικόνα 4. Επεξήγηση της ορολογικής διερεύνησης του *Toxoplasma gondi* στην έγκυο γυναίκα (Robert-Gangneux and Dardé, 2012).

3.2 IgG Avidity

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αναγκαίο να καθοριστεί η χρονολογία της μόλυνσης, ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος της διαπλακουντιακής μετάδοσης και της μόλυνσης του εμβρύου. Η IgG Avidity καθορίζει τον ακριβή προσδιορισμό του χρόνου λοίμωξης. Τα υψηλής avidity IgG αντισώματα αναπτύσσονται τουλάχιστον 12-16 εβδομάδες μετά τη

μόλυνση. Επομένως η παρουσία υψηλής δραστηριότητας IgG αντισωμάτων στον ορό υποδεικνύει πως η λοίμωξη αποκτήθηκε περισσότερο από 16 εβδομάδες νωρίτερα (Hedman et al., 1989; Lappalainen et al., 1995a; Pelloux et al., 1998).

3.3 Polymerase Chain Reaction

Η ανίχνευση DNA του *Toxoplasma gondii* στο αμνιακό υγρό κατά προτίμηση στη 18η εβδομάδα κύησης ή και αργότερα έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την προγεννητική διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (Hohlfeld et al., 1994; Romand et al., 2001). Η ειδικότητα και ευαισθησία της μεθόδου πριν τη 18η εβδομάδα κύησης δεν έχει μελετηθεί και επιπλέον η μέθοδος της αμνιοπαρακέντησης κρίνεται επικίνδυνη για το έμβρυο. Από μελέτη στη Γαλλία που χρησιμοποίησαν την PCR στο αμνιακό υγρό τη 18η εβδομάδα κύησης ή αργότερα ως ρουτίνα βρέθηκε πως η συνολική ευαισθησία της μεθόδου ήταν 64%, η αρνητική προγνωστική αξία 88% και η ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία ήταν 100%. Η ηλικία κύησης είχε σημαντική επίδραση στην ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου (Romand et al., 2001). Η ευαισθησία ήταν στατιστικά μεγαλύτερη, όταν η πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση στη μητέρα συνέβαινε μεταξύ 17ης-21ης εβδομάδας κύησης συγκρινόμενη με όταν η λοίμωξη συνέβαινε πριν τη 17η ή μετά την 21η εβδομάδα κύησης ($p < 0,2$). Ωστόσο η αρνητική προγνωστική αξία της PCR στο αμνιακό υγρό εγκύων που απέκτησαν την τοξοπλάσμωση νωρίς στην κύηση (πχ πριν την 7η εβδομάδα κύησης) ήταν ~100% λόγω του πολύ χαμηλού βαθμού μετάδοσης στο έμβρυο (Romand et al., 2001). Ο ίδιος ερευνητής έδειξε πως το ίδιο το φορτίο του παρασίτου στο αμνιακό υγρό είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη σοβαρότητα της λοίμωξης του εμβρύου μαζί με την ηλικία κύησης (Romand et al., 2004). Η πρωτοπαθής λοίμωξη στη μητέρα πριν την 20η εβδομάδα κύησης και φορτίο του παρασίτου >100 παράσιτα ανά ml αμνιακού υγρού

σχετίστηκε με σοβαρές επιπτώσεις στο έμβρυο. Στην κλινική πρακτική η αμνιοπαρακέντηση έχει αντικαταστήσει την λήψη ομφαλίου αίματος λόγω χαμηλής επικινδυνότητας και υψηλότερης ευαισθησίας (Hohlfeld et al., 1994; Remington, McLeod and Desmonts, 2011). Η εξέταση του αμνιακού υγρού με PCR θα πρέπει να επιλέγεται για εγκύους: (1) που έχουν ορολογικά αποτελέσματα συμβατά ή ενδεικτικά για Συγγενή Τοξοπλάσμωση κατά τη διάρκεια της κύησης ή λίγο πριν τη σύλληψη, (2) που έχουν ενδείξεις βλάβης στο έμβρυο με έλεγχο υπερηχοτομογραφικό (πχ διάταση κοιλιών ή αποτιτανώσεις σε ήπαρ/εγκέφαλο), (3) είναι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένες και επίνουσες λόγω πιθανής ενεργοποίησης παλαιάς λοίμωξης. Εξαιρούνται οι ασθενείς με HIV, όπου η αμνιοπαρακέντηση δε συστήνεται λόγω πιθανού τραυματισμού του εμβρύου και μόλυνσης του. Η PCR επίσης είναι χρήσιμη για ανεύρεση του παρασίτου στους εμβρυικούς ιστούς και τον πλακούντα (Fricker-Hidalgo et al., 2007).

3.4 Ιστολογική διάγνωση

Η παρουσία των ταχυζωιτών σε τμήματα ιστού ή εκκρίσεις σωματικών υγρών (πχ στο ENY ή στο αμνιακό υγρό ή σε BAL έκλυμα) θέτει τη διάγνωση της οξείας νόσησης (Remington, McLeod and Desmonts, 2011). Συχνά είναι δύσκολη η απεικόνιση των ταχυζωιτών στη χρώση ιστών. Μόνο η μέθοδος της ανοσοπεροξειδάσης έχει αποδειχθεί ως ευαίσθητη και ειδική. Με αυτή τη μέθοδο απεικονίζεται το παράσιτο στο Κ.Ν.Σ. των ασθενών με AIDS (Conley, Jenkins and Remington, 1981). Μία γρήγορη, τεχνικά απλή, αλλά υποεκτιμημένη μέθοδος για την ανίχνευση του *Toxoplasma gondii* είναι η μέθοδος Wright-Giemsa (χρώση τομών φυγοκεντρημένου ιζήματος ENY ή αναρρόφηση εγκεφαλικού ιστού ή δείγματος ιστού από βιοψία). Επίσης πολλαπλές ιστικές κύστες κοντά σε νεκρωτική βλάβη πιθανώς θέτουν τη διάγνωση οξείας λοίμωξης ή την επανεργοποίηση λανθάνουσας λοίμωξης.

3.5 Απομόνωση του *Toxoplasma gondii*

Η απομόνωση του *Toxoplasma gondii* από το αίμα ή σε σωματικά υγρά καθορίζει την οξεία λοίμωξη. Η προσπάθεια απομόνωσης του παρασίτου μπορεί να πραγματοποιηθεί με ενοφθαλμισμό σε ποντίκια ή ενοφθαλμισμό σε καλλιέργειες ιστών από οποιοδήποτε ανθρώπινο ιστό ή σωματικό υγρό.

3.6 Αρχές και μέθοδοι για τη διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

3.6.1 Διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στο έμβρυο

Η νόσος διαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την παρουσία του παρασίτου στο αμνιακό υγρό (ανίχνευση DNA, άμεση μικροσκόπηση και απομόνωση του παρασίτου) και/ή στους εμβρυικούς ιστούς (παρουσία DNA, χρώση, άμεση μικροσκόπηση και απομόνωση του παρασίτου). Η πιο συχνή και αποδεκτή μέθοδος κατά τη διάρκεια της κύησης παραμένει η PCR στο αμνιακό υγρό. Το θετικό της αποτέλεσμα είναι διαγνωστικό της Σ.Τ.

3.6.2 Διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στο νεογέννητο και στο βρέφος

Η παραμονή των ειδικών Toxo-IgG πέραν του 12ου μήνα ζωής θεωρείται διαγνωστικός στην περίοδο μετά τον τοκετό. Αντιστρόφως η μείωση του τίτλου μέχρι εξαφανίσεως του ως τον 12ο μήνα χωρίς να έχει χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή αποκλείει την Σ.Τ. Παρ' όλα αυτά ο συνδυασμός ενός ελλιπούς ιστορικού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της απουσίας εργαστηριακού ελέγχου για πρωτοπαθή τοξοπλάσμωση στην εγκυμοσύνη δεν αποκλείει την πιθανότητα η λοίμωξη να αποκτήθηκε μετά τον τοκετό.

Στην περίπτωση αυτή πιο αξιόλογη είναι η αναζήτηση των ειδικών Toxo-IgM και Toxo-IgA ανοσοσφαιρινών στον ορό, που σε συνδυασμό με την ύπαρξη των ειδικών Toxo-IgG εξάγουν

πιο ασφαλή συμπεράσματα συνδυαστικά, παρόλο που οι μέθοδοι διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο (Wallon et al., 1999a; Montoya, 2002; Moncada and Montoya, 2012; Murat et al., 2013; Villard et al., 2016).

Η θετική PCR σε ENY, αίμα, ούρα μπορεί να είναι επίσης μια αξιόπιστη μέθοδος για την έγκαιρη διάγνωση της Σ.Τ στην ηλικία αυτή και ιδιαιτέρως, όταν δεν υπάρχει ούτε ανιχνευτικός έλεγχος, ούτε πρωτόκολλα θεραπείας (Olariu, Remington and Montoya, 2014).

Για την ανίχνευση των ειδικών Toxo-IgG η μέθοδος αναφοράς παραμένει το Dye test, κυρίως όμως επιτελείτε σε εργαστήρια αναφοράς. Άλλες μέθοδοι επιλογής όπως η ELISA, οι ELISA-like tests, η IFA και η ανοσοσυγκολλητικές μέθοδοι, παραμένουν χρήσιμες για την ανίχνευση τόσο των ειδικών Toxo-IgG, όσο και των ειδικών Toxo-IgM.

Για την ανίχνευση των ειδικών Toxo-IgM, εκτός από τις ανωτέρω μεθόδους, χρησιμοποιείται και η IgM immunosorbent agglutination assay (ISAGA) με υψηλότερη ευαισθησία συγκρινόμενη με τις ELISA, ELISA-like (81,15 versus 64,8%) (Pinon et al., 2001). Η ISAGA θεωρείται μέθοδος εκλογής σε βρέφη κάτω των 6 μηνών. Για την ανίχνευση των ειδικών Toxo-IgA αντισωμάτων η ELISA αποτελεί την πιο διαθέσιμη μέθοδο. Η ISAGA-IgA επιτελείται μόνο σε εργαστήρια αναφοράς (Pinon et al., 2001; Murat et al., 2015). Η χρήση των ειδικών Toxo-IgE δε φαίνεται να προσφέρουν διαγνωστική αξία σε σχέση με τις υπόλοιπες ανοσοσφαιρίνες (Foudrinier et al., 2003).

Κατά την περίοδο μετά τον τοκετό η ανίχνευση των ειδικών Toxo -IgG στο νεογέννητο μπορεί να αποδοθεί στη διέλευση των μητρικών αντισωμάτων μέσω του πλακούντα στο νεογνό. Επιπρόσθετα οι ειδικές Toxo IgM και Toxo IgG μπορούν να ανιχνευθούν στο αίμα του νεογέννητου, όταν αυτό έχει μολυνθεί με κάποιο μητρικό Toxo-IgM κατά τη διάρκεια των πρώτων 5 ημερών ζωής και με μητρικό Toxo-IgA κατά τη διάρκεια των 10 πρώτων ημερών ζωής. Με τη μέθοδο Western blotting γίνεται σύγκριση των ανωτέρων ορολογικών

προφίλ. Η μέθοδος απεικονίζει αρκετά bands που αντιπροσωπεύουν τη δέσμευση ανάμεσα στις IgG, IgM, IgA των ασθενών με διάφορα γνωστά ειδικά αντιγόνα Τοξοπλάσματος. Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στη σύγκριση αυτών των bands ανάμεσα σε ορολογικά δείγματα από μητέρα και παιδί με σκοπό την ανίχνευση αυτόνομης σύνθεσης αντισωμάτων στο νεογνό. Η μέθοδος Western blotting έχει τη δυνατότητα καθορισμού της διάγνωσης ως και 3 μήνες πιο νωρίς από τις συμβατικές μεθόδους. Ο συνδυασμός της μεθόδου Western blotting με τις συμβατικές ορολογικές μεθόδους φαίνεται να υπερτερεί.

Όλα τα συμβατικά εργαστήρια μπορούν να εκτελέσουν τις απλές ορολογικές Toxoplasma-IgA/IgG/IgM εξετάσεις, καθώς και την PCR. Οι μέθοδοι Western blotting, IgM ISAGA και η απομόνωση του παρασίτου εκτελούνται μόνο σε εργαστήρια αναφοράς του παρασίτου. Άλλες μέθοδοι, όπως η ELIFA (enzyme-linked immunofiltration assay), η ιντερφερόνη γ μετά από προκλήση με T-κύτταρα με αντιγόνα τοξοπλάσματος, η ανίχνευση και η παρακολούθηση των ειδικών Toxoplasma IgG σε στοματικό υγρό έχουν χρησιμοποιηθεί ως αξιόλογα διαγνωστικά μέσα, αλλά επιτελούνται σε λίγα εργαστήρια και δεν είναι ευκόλως διαθέσιμα (Chapey et al., 2015b; 2015a).

3.7 Διαγνωστική προσέγγιση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

Η διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια της κύησης και/ή αμέσως μετά τον τοκετό. Η διαγνωστική προσέγγιση διαφοροποιείται από παράγοντες, όπως αν προηγήθηκε προγεννητικός έλεγχος και αν η μητέρα έλαβε θεραπεία κατά την εγκυμοσύνη και αν έγινε αμνιοπαρακέντηση για τη διάγνωση της νόσου στο έμβρυο.

Η διενέργεια τακτικού προγεννητικού ελέγχου έχει θεσπιστεί σε ορισμένες χώρες, όπως η Αυστρία, το Βέλγιο, η Γαλλία, η Νορβηγία, η Ουρουγουάη και σε κάποιες επαρχίες της Ιταλίας και της Βραζιλίας. Αντιθέτως η μεγάλη πλειοψηφία των νεογνών στον κόσμο

(συμπεριλαμβάνονται και οι ΗΠΑ) δεν υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο κι αυτό αποτελεί από μόνο του ένα σοβαρό παράγοντα κινδύνου για την Συγγενή Τοξοπλάσμωση (Olariu et al., 2011; Campello Porto and Duarte, 2012).

3.7.1 Διαφορές της διαγνωστικής προσέγγισης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ανάλογα με την παρουσία ή όχι προγεννητικού ελέγχου και προγραμμάτων θεραπείας

Ο κύριος στόχος των προγραμμάτων προγεννητικού ελέγχου στη μητέρα αποσκοπεί στη διάγνωση της νόσου εγκαίρως κατά την κύηση. Οι επίνουσες γυναίκες (αυτές που ο ορολογικός έλεγχος για *Toxoplasma* είναι αρνητικός κατά την πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο) επανελέγχονται ορολογικά σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα (Remington, McLeod and Desmonts, 2011). Αυτή η τακτική επιτρέπει την έγκαιρη εφαρμογή θεραπείας στις μητέρες που έκαναν ορομετατροπή και στα έμβρυα που προσβλήθηκαν από το παράσιτο, μακροπρόθεσμα τη μείωση μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβρυο και κατά συνέπεια τη σοβαρή νόσο και τον θάνατο στις περιοχές που εφαρμόζονται τα παραπάνω ανιχνευτικά προγράμματα (Wallon et al., 2013).

Σε περιοχές όπου τα ανιχνευτικά προγράμματα δεν εφαρμόζονται, οι πληροφορίες σχετικά με τη μητέρα και το ορολογικό της προφίλ δεν είναι διαθέσιμες. Αυτό έχει ως άμεση συνέπεια την εφαρμογή επαναλαμβανόμενων εξετάσεων στο νεογνό-βρέφος, που στην πλειοψηφία στο τέλος αποδεικνύονται αρνητικά για Συγγενή Τοξοπλάσμωση, ενώ η θεραπεία καθυστερεί σε αυτά που πραγματικά τη χρειάζονται. Αυτό δικαιολογεί και τη χρήση της PCR για τη διάγνωση στο νεογνό σε περιοχές που δεν εφαρμόζονται ανιχνευτικά προγράμματα λόγω της μεγαλύτερης της ευαισθησίας της μεθόδου (Olariu et al., 2011).

3.7.2 Ομοιότητες στη διαγνωστική προσέγγιση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ανάλογα με την ύπαρξη ή απουσία προγεννητικού ελέγχου και θεραπείας

Στην περίπτωση αυτή η διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται κυρίως στα ορολογικά ευρήματα:

- α. Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση είναι απίθανη, επειδή και η μητέρα και το νεογνό είναι αρνητικά για *Toxoplasma*
 - β. Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση είναι μάλλον απίθανη επειδή η μητέρα είναι χρονίως μολυσμένη από *Toxoplasma* (ο κίνδυνος Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης είναι υπαρκτός μόνο σε νεογνά μητέρων που είναι σημαντικά ανοσοκατεσταλμένες)
 - γ. Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση είναι πιθανή εφ' όσον η μητέρα μολύνθηκε (ή υπάρχει ισχυρή υποψία) κατά τη διάρκεια της κύησης και/ή το νεογνό έχει κλινικές ενδείξεις κατά τη γέννηση
- Οι μητέρες που είναι οροαρνητικές κατά την κύηση και παραμένουν έτσι ως ένα μήνα μετά τον τοκετό - για να αποκλεισθεί πιθανή μόλυνση λίγο πριν από τον τοκετό - δεν είναι ύποπτες για Συγγενή Τοξοπλάσμωση κι έτσι δεν απαιτείται ορολογικός έλεγχος στο νεογέννητο.

Μητέρες οι οποίες απέκτησαν τη μόλυνση με *Toxoplasma gondii* στο παρελθόν ή πριν από την κύηση δεν κινδυνεύουν από μετάδοση στο έμβρυο, εκτός κι αν είναι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένες κατά τη διάρκεια της κύησης (πχ μητέρες με HIV που επανενεργοποιεί τη λοίμωξη της με *Toxoplasma gondii* ή τα CD4 κύτταρα της είναι κάτω από 200/mm³). Τα νεογνά αυτών των μητέρων θα έχουν ανιχνεύσιμο τίτλο ειδικών Τοχο-IgG ανοσοσφαιρινών που μεταφέρθηκαν μέσω του πλακούντα κι αυτά δεν απαιτούν ορολογικό επανέλεγχο. Ωστόσο σε περιοχές που δεν υπάρχουν ανιχνευτικά προγράμματα προγεννητικά δεν είναι σίγουρο πως η μητέρα δεν μολύνθηκε κατά το παρελθόν. Συχνά το πρώτο ορολογικό δείγμα αποκτάται κατά το 2ο τρίμηνο ή κατά τον τοκετό. Στην περίπτωση που οι ειδικές Τοχο- IgG

και Toxo-IgM ανοσοσφαιρίνες ανιχνεύονται, για τη διάγνωση και το χρόνο μόλυνσης απαιτούνται εργαστήρια αναφοράς που διαθέτουν IgM-ELISA, Avidity, IgA-ELISA, IgE-ELISA (Dhakal et al., 2015).

Νεογνά μητέρων που επιβεβαιωμένα απέκτησαν την τοξοπλάσμωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή λίγο πριν την κύηση (πχ μέσα στο 1ο τρίμηνο από τη σύλληψη) είναι σε υψηλό κίνδυνο για Συγγενή Τοξοπλάσμωση. Ο κίνδυνος μειώνεται, αν χορηγηθεί έγκαιρα θεραπεία στη μητέρα.

Στις χώρες που εφαρμόζονται ανιχνευτικά προγράμματα, η Συγγενής Τοξοπλάσμωση στην έγκυο βεβαιώνεται με την ορομετατροπή. Στις περιοχές που δεν εφαρμόζονται ανιχνευτικά προγράμματα, τα μόνα δείγματα ορού από τη μητέρα λαμβάνονται λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού και συνήθως όταν ήδη υπάρχουν κλινικές ενδείξεις της νόσου στο έμβρυο ή στο νεογνό. Ο ορολογικός έλεγχος στα νεογνά αυτών των μητέρων επιβεβαιώνει ή αποκλείει τη διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Σε νεογνά με θετική PCR στο αμνιακό υγρό, ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος επιβάλλεται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης, ακόμη και στην περίπτωση ψευδούς θετικής PCR.

Σε νεογνά με αρνητική PCR ή σε αυτά που δεν έχει γίνει αμνιοπαρακέντηση, ο ορολογικός έλεγχος και ο επαναληπτικός έλεγχος επιβάλλεται για την ασφαλή διάγνωση. Οι εξετάσεις για τα ειδικά αντισώματα Toxo IgM-ISAGA, IgG, IgA θα πρέπει να εκτελούνται ανεξάρτητα αν ο έλεγχος στο αμνιακό υγρό είναι αρνητικός ή θετικός. Ο ορολογικός έλεγχος θα πρέπει να ληφθεί μετά τη 10η ημέρα ζωής, για την αποφυγή ψευδών αποτελεσμάτων από επιμόλυνση με το μητρικό αίμα κατά τον τοκετό. Επαναληπτικοί ορολογικοί έλεγχοι θα πρέπει να γίνουν σε ηλικία 1 μήνα, 2 μηνών και μετά κάθε 2 μήνες ως το 1ο έτος ζωής. Κάθε νεογνό μητέρας με επιβεβαιωμένη διάγνωση ή ύποπτης για μόλυνση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή λίγο πριν από τη σύλληψη πρέπει να παρακολουθείται ορολογικά μέχρι το

12ο μήνα ζωής. Η ειδική Toxo-IgG ανοσοσφαιρίνη φυσιολογικά υποδιπλασιάζεται κάθε μήνα μέχρι να εξαφανιστεί πλήρως στον 6ο-7ο μήνα ζωής στα νεογνά που δεν έχουν προσβληθεί, ενώ στα νεογνά που έχουν προσβληθεί ο τίτλος ανιχνεύεται ως τον 12ο μήνα. Σε κάποια νεογνά με Συγγενή Τοξοπλάσμωση η χορήγηση θεραπείας με συνδυασμό πυριμεθαμίνης-σουλφαδιαζίνης μπορεί να καταστήσει αρνητικές τις ειδικές Toxo-IgG κατά τη διάρκεια των follow up και σε εσφαλμένη εντύπωση πως το βρέφος δεν έχει μολυνθεί. Σε αυτά τα βρέφη οποιαδήποτε διακοπή στη φαρμακευτική αγωγή συνήθως οδηγεί σε rebound του τίτλου των IgG. Εάν ο τίτλος των Toxoplasma IgG παραμείνει αρνητικός, η διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης αποκλείεται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ

THE EUROTOXO PROJECT

Η επίπτωση της τοξοπλάσμωσης στα ανεπτυγμένα και υποανάπτυκτα κράτη αναφέρεται να είναι αρκετά υψηλή, ωστόσο οι μολύνσεις είναι χαμηλές σε ποσοστό στις ανεπτυγμένες χώρες. Υψηλός επιπολασμός της νόσου παρατηρείται στην Αφρική, στη Νοτιοανατολική Ασία, στη Μέση Ανατολή, σε περιοχές της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης και τη Λατινική Αμερική. Στις Η.Π.Α. το ποσοστό της Τοξοπλάσμωσης κυμαίνεται περίπου 15-22%, αρκετά χαμηλότερο από τα προηγούμενα έτη. Η ίδια τάση αναφέρεται και στην Ευρώπη (Pappas, Roussos and Falagas, 2009).

Στην Ευρώπη σε χώρες κρύων κλιματικών συνθηκών ο επιπολασμός είναι χαμηλός και σε χώρες με ζεστό κλίμα είναι υψηλότερος. Οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος μαγειρέματος (καλομαγειρεμένο - ατελώς μαγειρεμένο) ήταν σοβαρός παράγοντας που επηρεάζει τη μετάδοση (Tenter, Heckeroth and Weiss, 2000; Tenter, 2009). Επίσης, η βρώση ωμών μανιταριών, οστράκων και αχιβάδων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε διάφορες χώρες συμπεριλαμβανομένων των Η.Π.Α (Jones et al., 2009). Εκτιμάται πως περίπου 25-30% του ανθρώπινου πληθυσμού μολύνθηκε με *Toxoplasma gondii* (Montoya and Remington, 2008). Ο οροεπιπολασμός της νόσου παρατηρήθηκε υψηλότερος σε ηλικιωμένους ανθρώπους και σχετίζεται άμεσα και με τις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες διαβίωσης αυτών (Wyman et al., 2017). Η κατανάλωση μη φιλτραρισμένου νερού ή νερού σε χώρους αναψυχής συνεισφέρουν στη μετάδοση της νόσου (Jones and Dubey, 2010). Το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην επιδημιολογία της νόσου. Στη Βραζιλία ο οροεπιπολασμός κυμαίνεται απο 23% στα υψηλά οικονομικά

στρώματα έως 84% στα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα (Bahia-Oliveira et al., 2003). Στις Η.Π.Α. η τοξοπλάσμη νόσος συνδέθηκε άμεσα με τη φτώχεια (Hotez, 2008). Η βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών, η καλυτέρευση της ποιότητας του πόσιμου νερού, το επίπεδο καλής υγιεινής, η κατανάλωση κατεψυγμένου κρέατος, οι αλλαγές στις μεθόδους κτηνοτροφίας και η διατροφή των οικόσιτων γατών με κονσέρβες έχουν μειώσει την τοξοπλάσμωση σε διάφορες χώρες τα τελευταία 20 χρόνια. Η τοξοπλάσμη νόσος από 14.1% σε κατοίκους των Η.Π.Α. ηλικίας 12-49 ετών το 1988-1994, μειώθηκε σε 9% το χρονικό διάστημα 1999-2004 (Jones et al., 2007).

Στη Γαλλία περίπου 80% των εγκύων γυναικών προσβλήθηκε από τοξοπλάσμωση στα μέσα της δεκαετίας 1960 και μειώθηκε στο 44% το 2003 (Villena et al., 2010). Αυτή η πτωτική τάση αναφέρθηκε σχεδόν σε όλες τις χώρες της Ευρώπης. Παράδειγμα η Ολλανδία ο οροεπιπολασμός της νόσου μειώθηκε στο 50% σε γυναίκες αναπαραγωγικής περιόδου από το 1995 έως το 2007 (Hofhuis et al., 2011).

The EuroToxo Project

Το EURO TOXO project είναι μια Ευρωπαϊκή πρωτοβουλία ομοφωνίας με σκοπό τον καθορισμό των επιπτώσεων της σύγχρονης επιστημονικής γνώσης για μία ερευνητική ατζέντα και πολιτική αποφάσεων σχετικά με την πρόληψη της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης και των επιπλοκών της. Το φορτίο της Τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό, στις εγκύους γυναίκες, στα έμβρυα, στα νεογνά και στα παιδιά είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί για τον καθορισμό διαφορετικών προγραμμάτων ανίχνευσης της νόσου (κανένα πρόγραμμα, προγεννητικό και μετά τη γέννηση). Το βάρος της νόσου καθορισμένο από τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του αποτελεί θεμελιώδες κριτήριο στον καθορισμό επαρκών στρατηγικών πρόληψης.

4.1 Οροεπιπολασμός της τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό

Ο οροεπιπολασμός είναι το μέτρο της συνολικής έκθεσης κατά τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου σε συγκεκριμένο παράγοντα.

Ο παγκόσμιος οροεπιπολασμός του παρασίτου ποικίλει από 1% έως 100% με χαμηλότερο αυτόν στις χώρες της Άπω Ανατολής και το υψηλότερο σε χώρες της Ευρώπης και της Νότιας Αμερικής (Furtado et al., 2011). Στις ΗΠΑ το CDC αναφέρει συνολικό οροεπιπολασμό 11% (National Health and Nutritional Examination Survey between 1999 and 2004) έως και 22,5% (Jones, 2001).

Στις Ευρωπαϊκές χώρες ο επιπολασμός κυμαίνεται από 10% έως 60% και σε κάποιες περιοχές ως 90% (Pawłowski Z 1994).

Εκτός από την Ιρλανδία που ο παρατηρούμενος επιπολασμός ήταν χαμηλός, δεν παρατηρήθηκε διαβάθμιση από Νότο προς Βορρά. Στην μελέτη της κας Αντωνίου και των συνεργατών της αναφέρθηκε χαμηλότερος επιπολασμός στην πόλη από την επαρχία. Οι Bornand και Δίζα παρατήρησαν σταθερή μείωση του επιπολασμού από το 1973 (87%) ως το 1987 (42%) και από το 1984 (37%) ως το 2004 (24%) αντίστοιχα (Bornand and Piguet, 1991; Diza et al., 2005).

4.2 Οροεπιπολασμός της τοξοπλάσμωσης στην κύηση

Ο οροεπιπολασμός της νόσου στο Ηνωμένο Βασίλειο ποικίλει από 8% στην επαρχία East Anglia (1992) ως 73% ανάμεσα στις χρονολογίες 1986 και 1990 στη Γερμανία στην επαρχία Greifswald. Μεγάλος αριθμός μελετών κατά τις δεκαετίες 1980-1990 απέδειξαν την ύπαρξη κλιμάκωσης από Νότο προς Βορρά στην οροεπιδημιολογία της τοξοπλάσμωσης ανάμεσα στις εγκύους γυναίκες. Αλλά αν και η οροεπιδημιολογία της νόσου στη Βόρεια Ευρώπη

(Ηνωμένο Βασίλειο και Σκανδιναβία) ήταν χαμηλή (συνολικά <30%), δεν παρατηρήθηκε παραλλαγή της οροεπιδημιολογίας σχετικά με το γεωγραφικό πλάτος σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες.

Τα αποτελέσματα ανά ηλικιακή ομάδα έδειξαν αύξηση του οροεπιπολασμού, καθώς αυξανόταν και η ηλικία της εγκύου, ενώ η γεωγραφική καταγωγή των εγκύων υπό μελέτη έδειξαν πολύ χαμηλό επιπολασμό σε αυτές με Ασιατική καταγωγή (Jeannel et al., 1988; Gilbert et al., 1993; Zuber et al., 1995). Επίσης μελέτες που είχαν σχέση με την τοποθεσία έδειξαν χαμηλό επιπολασμό της τοξοπλάσμωσης στην πόλη από ό,τι στην επαρχία (Hlobil et al., 1992; Ades et al., 1993; Paul, Petersen and Szczapa, 2001) .

4.3 Επίπτωση της ορομετατροπής της τοξοπλάσμωσης κατά τη διάρκεια της κύησης

Η επίπτωση της νόσου χωρίς πρόσφατη λοίμωξη ποικίλει από 0,03% στην Ελλάδα μεταξύ των ετών 1998 και 2003, έως 0,05% στη Σουηδία μεταξύ των ετών 1997 και 1998, έως και 4,2% στην Τσεχία μεταξύ των ετών 1984 και 1986. Ο υπολογισμός της επίπτωσης που λάμβανε υπόψιν και τις πρόσφατες λοιμώξεις ποικίλει από 0,19% στη Νορβηγία μεταξύ των ετών 1974 και 1976 και έως 4,5% στην Ελλάδα μεταξύ των ετών 1998 και 2003.

Με ή χωρίς υπολογισμό των πρόσφατων λοιμώξεων οι χαμηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν στη Βόρεια Ευρώπη (από 0,13% στη Νορβηγία έως 0,5% στη Σουηδία). Οι υψηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν στη Γαλλία (1,5% -1,6%) (Jeannel et al., 1988), στο Βέλγιο (1,4% και 2,6%) (Foulon et al., 1984), στην Ιταλία (3,5%) (Ricci et al., 2003), στην Τσεχία (4,2% Hejlícek et al 1999) (Hejlícek et al., 1999), στην Ουγγαρία (1,7%) (Szenasi et al., 1997) και στην Ελλάδα (4,5%) (Antoniou et al., 1995).

4.4 Επίπτωση της μετάδοσης της τοξοπλάσμωσης από τη μητέρα στο έμβρυο

Συνολικά η επίπτωση της μετάδοσης της τοξοπλάσμωσης από τη μητέρα στο έμβρυο ποικίλει από 5,6% στη Γαλλία έως 25% στη Σουηδία . Η επίπτωση της μετάδοσης από τη μητέρα στο έμβρυο ήταν συστηματικά χαμηλότερη, όταν η ορομετατροπή συνέβαινε στο πρώτο τρίμηνο από ό,τι στο δεύτερο και από ό,τι στο τρίτο τρίμηνο.

4.5 Ποσοστό των εμβρύων με κλινικές εκδηλώσεις τοξοπλάσμωσης

Το ποσοστά των εμβρύων που παρουσιάζουν επιπλοκές εξ' αιτίας της λοίμωξης από *Toxoplasma* ποικίλουν ανάλογα με τον τύπο αυτών.

Το ποσοστό των εμβρύων με διάταση κοιλιών βρέθηκε 40% στη μελέτη των Daffos et al (1988), οι ενδοκράνιες αποτιτανώσεις περίπου 2% στους Dunn et al., (1999), ενώ στη μελέτη των Gilbert et al (2001) αναφέρθηκε ποσοστό τυχαίας αποβολής και θνησιγενούς εμβρύου 1%.

4.6 Επίπτωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης στη γέννηση

Ο αριθμός των νεογέννητων που μελετήθηκαν ποικίλε από 17653 (Paul et al., 2001) έως 89873 (Lebech et al., 1999). Συνολικά η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης κατά τη γέννηση ποικίλε από 0,07 στις 1000 γεννήσεις (Evengard et al., 2001) έως 1,1 στις 1000 γεννήσεις (Paul et al., 2001).

Πίνακας 3. Επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στη γέννηση

Επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στη γέννηση					
Αναφορά	Χώρα	Περίοδος μελέτης	Αριθμός γεννήσεων	Διαγνώσεις ΣΤ	Επίπτωση (ανά 1000 γεννήσεις)
Mayer 1986	Αυστρία	1977-1984	49545	37	0,74
Lebech 1999	Δανία	1992-1996	89873	27	0,3

Hlobil 1992	Γερμανία	1988-1988	19354	25	1,3
Paul 2000	Πολωνία	1996-1998	27516	15	0,55
Paul 2001	Πολωνία	1998-2000	17653	20	1,13
Evengard 2001	Σουηδία	1997-1998	40978	3	0,07
Berger 1992	Ελβετία	1983-1991	19020	13	0,7
Berger 1995	Ελβετία	1986-1994	30000	16	0,5

4.7 Επίπτωση των παιδιατρικών επιπλοκών που οφείλονται στη συγγενή τοξοπλάσμωση

Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη η διάρκεια του κλινικοεργαστηριακού follow up διήρκεσε από 12-72 μήνες κατά μέσο όρο. Ο αριθμός των παιδιών με Συγγενή Τοξοπλάσμωση κυμαινόταν από 3 έως 327. Έξι μελέτες περιλάμβαναν περισσότερα από 100 παιδιά με τη νόσο και άλλες 5 με περισσότερα από 100 παιδιά.(όλα προέρχονταν από μια μόνο χώρα, τη Γαλλία).

Οι τρεις συχνότερες επιπλοκές που αναφέρθηκαν ήταν οι χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, οι ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και η υδροκεφαλία.

Η συχνότερη όλων των επιπλοκών ήταν η χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό περισσότερο από 15% και ποίκιλε ανάλογα με τη διάρκεια του επαναληπτικού ελέγχου, δηλαδή όσο πιο αργά το follow up τόσο περισσότερο αυξανόταν η επίπτωση (Dunn et al., 1999; Lebech et al., 1999; Kieffer et al., 2002; Binquet et al., 2003) .

Η επίπτωση των ενδοκράνιων αποτιτανώσεων ποίκιλαν από 6,3-10,6% στις ίδιες μελέτες. Τα ποσοστά αυτά δεν είχαν καμία σχέση με τη διάρκεια του επαναληπτικού ελέγχου και συνήθως επρόκειτο για πρώιμο εύρημα στον απεικονιστικό έλεγχο.

Η επίπτωση της υδροκεφαλίας κυμαινόταν από 0-1,8 % και δε σχετιζόταν με τη διάρκεια του επανελέγχου.

Η επίπτωση της ψυχοκινητικής καθυστέρησης υπολογίστηκε στο 0,9%. Άλλες επιπλοκές

όπως νεογνικός θάνατος, ηπατίτιδα, σπληνομεγαλία, ηπατοσπληνομεγαλία και μικροκεφαλία επίσης αναφέρθηκαν, αλλά δεν ξεπερνούσαν το 1% των παιδιών που παρακολουθήθηκαν.

Επιπλοκές όπως μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, μικροφθαλμία, στραβισμός, σπαστική πάρεση, επιληψία ή κωφότητα επίσης αναφέρθηκαν, αλλά δεν ήταν σε σημαντικό ποσοστό.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στα παιδιά συνοψίζονται σε:

- ανίχνευση της Toxo-IgA ή -IgM στο αίμα του ομφαλίου λώρου, στο εμβρυικό αίμα, στο αίμα του νεογνού έως και τον πρώτο χρόνο ζωής
- ανίχνευση της Toxo-IgM στις κάρτες Guthrie
- ανίχνευση της Toxo-IgG ανοσοσφαιρίνης σε αυξανόμενο τίτλο κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής
- ενοφθαλμισμός σε ποντίκια αμνιακού υγρού ή εμβρυικού αίματος ή ιστού από τον πλακούντα
- PCR σε αμνιακό υγρό ή εμβρυικό αίμα
- Εμμένων τίτλος Toxo-IgG μέχρι το πρώτο έτος ζωής

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των παιδιατρικών επιπλοκών ποικίλουν.

Για τη διάγνωση των ενδοκράνιων αποτιτανώσεων και της υδροκεφαλίας χρησιμοποιούνται η υπερηχοτομογραφία, η ακτινογραφία, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία.

Η διάγνωση της ψυχοκινητικής καθυστέρησης τίθεται είτε κλινικά, είτε με τυποποιημένα τεστ, όπως η αναπτυξιολογική κλίμακα Griffith ή το Denver test (Daffos et al., 1988; Ahlfors et al., 1989; Logar, Novak-Antolič and Zore, 1995; Paul et al., 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ

Η Τοξοπλάσμωση ως νόσος κατηγοριοποιείται σε τέσσερις ομάδες :

- Επίκτητη Τοξοπλάσμωση σε ανοσοικανά άτομα
- Επίκτητη ή επανεργοποιημένη Τοξοπλάσμωση σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα
- Οφθαλμική
- Συγγενής μορφή

Η διάγνωση και θεραπεία μπορεί να είναι διαφορετική για κάθε κατηγορία χωριστά. Συνολικά η διάγνωση επιτυγχάνεται με τη χρήση ορολογικών εξετάσεων, επειδή η απομόνωση του παρασίτου είναι πολύ δύσκολη. Ο μοριακός προσδιορισμός με τη χρήση PCR παίζει κρίσιμο ρόλο στη διάγνωση της λοίμωξης στο έμβρυο.

Η *Επίκτηση Τοξοπλάσμωση σε ανοσοικανά άτομα* γενικώς ενεργεί ως μια ασυμπτωματική λοίμωξη. Ωστόσο 10-20% των ασθενών με οξεία λοίμωξη μπορεί να αναπτύξει τραχηλική λεμφαδενοπάθεια ή συμπτώματα γριπώδους συνδρομής. Η κλινική διαδρομή είναι καλοήθης και αυτοπεριοριζόμενη και τα συμπτώματα υποχωρούν μετά από εβδομάδες ή μήνες. Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει την Τοξοπλάσμωση με διάφορα νευρολογικά ή ψυχιατρικά σύνδρομα, όπως τη σχιζοφρένεια, τη νόσος Alzheimer και την αυτοκτονία (Kusbeci et al., 2011; Ling et al., 2011; Arias et al., 2012).

Η *Τοξοπλάσμωση στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς* συχνά εμφανίζεται ως νόσος του Κ.Ν.Σ. αλλά και με μυοκαρδίτιδα ή περικαρδίτιδα. Σε ασθενείς με AIDS η τοξοπλασμική εγκεφαλίτιδα είναι η πιο συχνή αιτία ενδοεγκεφαλικών μαζών και αλλοιώσεων και συνήθως

αποδίδεται σε επανενεργοποίηση χρονίας λοίμωξης. Η Τοξοπλάσμωση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να οφείλεται είτε σε νεοαποκτηθείσα νόσο, είτε σε παλαιά που ενεργοποιήθηκε εκ νέου (Schmidt-Hieber et al., 2009).

Η *Οφθαλμική Τοξοπλάσμωση* είναι συχνό αίτιο χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας και μπορεί να είναι αποτέλεσμα επίκτητης ή συγγενούς λοίμωξης (Jones and Holland, 2010). Οι συγγενώς μολυσμένοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί μέχρι τη δεύτερη ή τρίτη δεκαετία της ζωής τους, όταν οι αλλοιώσεις αναπτύσσονται στον οφθαλμό πιθανώς λόγω ρήξης της κύστης και της επικείμενης απελευθέρωσης ταχυζωιτών και βραδυζωιτών. Η χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια είναι συχνότερα αμφοτερόπλευρη (30-80%) στη συγγενή μορφή της παρά στην επίκτητη.

Η *Συγγενής Τοξοπλάσμωση* έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, αλλά ενεργεί υποκλινικά στο 75% των προσβεβλημένων νεογνών. Η σοβαρότητα της κλινικής νόσου στα συγγενώς προσβεβλημένα βρέφη σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τη στιγμή της μητρικής λοίμωξης με σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις, όταν η πρωτοπαθής λοίμωξη συμβεί στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όταν η νόσος είναι κλινικά εμφανής, προσομοιάζει άλλες νόσους τους νεογνού. Σε συγκεκριμένο ποσοστών περιστατικών μπορεί να προκύψει αυτόματη αποβολή, προωρότητα ή θάνατος του εμβρύου.

Η συμμετοχή του Κ.Ν.Σ αποτελεί το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της συγγενούς τοξοπλάσμωσης. Η παρουσία χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας, ενδοκράνιων αποιτιανώσεων και υδροκεφαλίας θεωρείται η κλασσική τριάδα της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Ο πυρετός, η υδροκεφαλία ή μικροκεφαλία, η ηπατοσπληνομεγαλία, ο ίκτερος, οι σπασμοί, η αμφιβληστροειδοπάθεια, οι αποιτιανώσεις του εγκεφάλου και το παθολογικό ΕΝΥ αποτελούν κλασσικές εκδηλώσεις σοβαρής Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Άλλες περιστασιακές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες ή πετεχειώδες),

μυοκαρδίτιδα, πνευμονίτιδα και αναπνευστική δυσχέρεια, προβλήματα ακοής, αιματολογική εικόνα ερυθροβλάστωσης, θρομβοκυτοπενία, λεμφοκυττάρωση, μονοκυττάρωση και νεφρωσικό σύνδρομο.

Κάποια προσβεβλημένα παιδιά με λανθάνουσα μόλυνση ως νεογνά μπορεί να εμφανίσουν στη μετέπειτα ζωή τους - μήνες ή και χρόνια μετά - σοβαρές εκδηλώσεις (14-85%), όπως χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, στραβισμό, τύφλωση, υδροκεφαλία ή μικροκεφαλία, αναπτυξιακή διαταραχή, επιληψία και κώφωση.

Συνολικά ένας μεγάλος αριθμός κλινικών εκδηλώσεων έχουν συνδεθεί με τη Συγγενή Τοξοπλάσμωση, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κλινικές εκδηλώσεις /Συμπτώματα που σχετίζονται με Συγγενή Τοξοπλάσμωση

Οφθαλμικά συμπτώματα

Αμβλυωπία

Καταρράκτης

Χοριοαμφιβληστροειδίτις (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, βλάβες περιφερικές ή του οπίσθιου πόλου)

Χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές

Οίδημα του χοριοαμφιβληστροειδούς

Δημιουργία νεοαγγείων του χοριοειδούς

Αποκόλληση οπίσθιας υαλοειδούς μεμβράνης

Ιρίτιδα

Λευκοκορία

Μικροφθαλμία-μικροκορία

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Νυσταγμός

Νεκρωτική αμφιβληστροειδίτιδα

Ατροφία οπτικού νεύρου

Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Οίδημα οπτικής θηλής

Στραβισμός (αποκλίνων ή συγκλίνων)

Βλάβη οράσεως

Υαλίτιδα

Συμπτώματα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Εγκεφαλικές μάζες

Πλειοκύττωση, αύξηση πρωτεΐνης, ηωσινοφιλία

Καθυστέρηση κινητικών σταθμών (Ψυχοκινητική καθυστέρηση)

Υποτονία ή ανώμαλος μυϊκός τόνος

Ενδοκράνιες αποτιτανώσεις

Μακροκεφαλία ή μικροκεφαλία

Αποφρακτικός υδροκέφαλος

Παράλυση

Νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα

Σπασμοί

Σπαστικότητα

Ευρύ φάσμα εκδηλώσεων από ήπια νευρολογικά συμπτώματα έως οξεία μαζική εγκεφαλοπάθεια

Επιπρόσθετα συμπτώματα

Αναιμία

Διάχυτη ενδοαγγειακή θρόμβωση

Ηπατίτιδα

Ηπατικές αποτιτανώσεις

Ηπατομεγαλία ή ηπατοσπληνομεγαλία

Ίκτερος

Λεμφαδενοπάθεια

Μυοκαρδίτιδα

Πνευμονίτιδα

Προωρότητα

Εξάνθημα

Συμπτώματα που παρομοιάζουν σήψη

Σπληνομεγαλία

Υποθερμία ή υπερθερμία, Πυρετός

Θρομβοκυττοπενία

Ευρήματα εμβρυικού υπερήχου

Ασκίτης

Ηχογενές έντερο

Υδροκεφαλία

Εμβρυικός θάνατος

Εμβρυικός Ύδρωπας

Ηπατοσπληνομεγαλία

Ενδοκράνιες αποτιτανώσεις

Ενδοηπατικές αποτιτανώσεις

Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης

Περικαρδιακή ή πνευμονική συλλογή

Βλάβες της δομής του πλακούντα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ *Toxoplasma gondii*

6.1 Πρωτογενής πρόληψη

Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση και οι συνέπειες της μπορούν να αποφευχθούν με πρωτογενή πρόληψη (ενημέρωση των ύποπτων μητέρων σχετικά με την πηγή της μόλυνσης), τον ορολογικό προγεννητικό ανιχνευτικό έλεγχο (ανίχνευση της πρωτογενούς τοξοπλάσμωσης όσο το δυνατόν νωρίτερα με έγκαιρη εφαρμογή της θεραπείας που αποσκοπεί στην πρόληψη και τον περιορισμό της διαπλακουντιακής μετάδοσης, της έγκαιρης διάγνωσης στο έμβρυο και τη θεραπεία του) και επίσης με τον νεογνικό ανιχνευτικό έλεγχο που αποσκοπεί στην κατάλληλη θεραπεία των προσβεβλημένων νεογνών προς αποφυγή των κλινικών συνεπειών (Lago et al., 2007).

Τα πρωτογενή προγράμματα πρόληψης βασίζονται στα επιδημιολογικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά κάθε περιοχής. Έτσι ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου σε κάθε πληθυσμό είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό των στρατηγικών προαγωγής της Υγείας και βασίζεται στη γνώση παραγόντων που επηρεάζουν τη συμπεριφορά των εγκύων γυναικών (Jones, 2001).

Οι συστάσεις των επαγγελματιών υγείας στις επίνουσες έγκυες γυναίκες είναι πιο αποτελεσματικές από γραπτές συστάσεις (περιοδικά, φυλλάδια, πόστερ κλπ), τα οποία κρίνονται ανεπαρκή να αλλάξουν τις τάσεις συμπεριφοράς για την τοξοπλάσμωση (Pawlowski et al., 2001).

Αυτό προαπαιτεί την εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας στα μέτρα πρόληψης και τη σωστή συμβουλευτική των εγκύων (Foulon, Naessens and Derde, 1994). Οι χώρες με υψηλό επιπολασμό της Τοξοπλάσμωσης επιτυχώς εγκατέστησαν δευτερογενή προγράμματα

πρόληψης μέσω μητρικού ορολογικού ανιχνευτικού ελέγχου.

Συστάσεις και μέτρα προφύλαξης των εγκύων

1. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να φοράνε γάντια στην κηπουρική και σε οποιαδήποτε επαφή με χώμα ή άμμο λόγω της πιθανής ύπαρξης περιττωμάτων γάτας. Με το πέρας της επαφής προτείνεται σχολαστικό πλύσιμο των χεριών.
2. Οι έγκυες πρέπει να αποφεύγουν τον καθαρισμό ή την αλλαγή του δοχείου απορριμμάτων για τη γάτα. Εάν δεν υπάρχει κάποιος άλλος να κάνει την εργασία, τότε θα πρέπει να φοράει γάντια και μετά να προβαίνει σε σχολαστικό πλύσιμο των χεριών. Το δοχείο της γάτας πρέπει να αλλάζει καθημερινά, επειδή οι ωοκύστες του *Toxoplasma* απαιτούν αρκετές μέρες για να γίνουν μολυσματικές. Οι έγκυες πρέπει να ενθαρρύνονται να κρατούν τις γάτες στο σπίτι και να μην υιοθετούν ούτε να αναλαμβάνουν γάτες αδέσποτες. Οι γάτες πρέπει να ταΐζονται μόνο με τροφή κονσέρβας ή ξηρά τροφή εμπορίου ή καλομαγειρεμένο σπιτικό φαγητό, ούτε ωμή τροφή -ούτε ατελώς μαγειρεμένα κρέατα.
3. Η εκπαίδευση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας θα έπρεπε να περιλαμβάνει πληροφορίες προφύλαξης που να σχετίζονται με την τοξοπλάσμωση λόγω της παρασκευής του κρέατος και της ενασχόλησης με το χώμα. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερώνουν τις έγκυες γυναίκες κατά την πρώτη τους επίσκεψη στο γυναικολόγο σχετικά με την υγιεινή των τροφών και την πρόληψη έκθεσης στα περιττώματα της γάτας.
4. Οι επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με τις εγκύους πρέπει να ενημερώνονται και οι ίδιοι με τα δυο πιθανά προβλήματα που σχετίζονται με τον ορολογικό έλεγχο του *Toxoplasma gondii*. Πρώτον καμία εξέταση δεν υπάρχει που να καθορίζει ακριβώς το χρόνο της πρωτολοίμωξης στη μητέρα. Δεύτερον σε πληθυσμούς με χαμηλή επίπτωση της τοξοπλάσμωσης, όπως πχ στις ΗΠΑ, ένα σημαντικό ποσοστό θετικών *Toxoplasma IgM* πιθανά θα είναι ψευδώς θετικά.

Μέτρα πρόληψης στο περιβάλλον

Οι γάτες πρέπει να σιτίζονται με ξηρά τροφή, κονσέρβες και καλομαγειρεμένο κρέας και να παραμένουν οικόσιτες. Τα περιττώματά τους πρέπει να απομακρύνονται σε καθημερινή βάση ή να θάβονται βαθιά στο έδαφος για αποφυγή διασποράς των ωοκυστών.

Μέτρα πρόληψης και έλεγχος στο περιβάλλον επεξεργασίας και κατανάλωσης τροφών

1. Οι κυβερνήσεις και η βιομηχανία κρέατος πρέπει να λάβει μέτρα για την πρόληψη του *Toxoplasma gondii* στα τρόφιμα.
2. Για την πρόληψη της τοξοπλάσμωσης και άλλων τροφιμογενών νοσημάτων η τροφή θα έπρεπε να μαγειρεύεται σε ασφαλείς θερμοκρασίες. Το θερμόμετρο κουζίνας θα έπρεπε να χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της σωστής εσωτερικής θερμοκρασίας του μαγειρεμένου κρέατος. Το βοδινό, πρόβειο και μοσχάρι κρέας θα πρέπει να μαγειρεύονται τουλάχιστον στους 145⁰ F, ενώ το χοιρινό, ο κιμάς και το άγριο κυνήγι πρέπει να μαγειρεύονται στους 160⁰ F. Τα πουλερικά πρέπει να μαγειρεύονται στους 180⁰ F στο μηρό για ομοιόμορφο ψήσιμο.
3. Τα φρούτα και τα λαχανικά πρέπει να ξεφλουδίζονται και να πλένονται σχολαστικά πριν φαγωθούν.
4. Οι επιφάνειες κοπής, τα πιάτα, οι πάγκοι, τα μαγειρικά σκεύη και τα χέρια πρέπει πάντοτε να πλένονται με ζεστό νερό και σαπούνι αν έχουν έρθει σε επαφή με ωμό κρέας, πουλερικά, θαλασσινά ή άπλυτα φρούτα και λαχανικά.
5. Η παροχή νερού θα πρέπει να επιτρέπεται μόνο από υγειονομικώς ελεγχόμενο δίκτυο.

6.1.2 Δευτερογενής πρόληψη

1. Ταυτοποίηση επίνοσων εγκύων με ορολογικό έλεγχο.
2. Εφαρμογή θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης των μολυσμένων εμβρύων έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της επίπτωσης της λοίμωξης του βρέφους κατά 50%. Η ειδική θεραπεία εφαρμόζεται σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη της εγκύου μετά την 6η εβδομάδα κύησης. Συγκεκριμένα χορηγείται σπιραμυκίνη μειώνοντας τον κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης στο έμβρυο μέχρι και το τέλος της κύησης. Μετά την 20η εβδομάδα γίνεται έλεγχος του αμνιακού υγρού με PCR και ταυτόχρονη υπερηχογραφική παρακολούθηση του εμβρύου. Σε περίπτωση επιβεβαιωμένης λοίμωξης του εμβρύου χορηγείται σουλφαδιαζίνη-πυριμεθαμίνη στη μητέρα από την 30ή εβδομάδα κύησης μέχρι τον τοκετό. Σε επιβεβαιωμένη συγγενή τοξοπλασμική λοίμωξη του νεογέννητου χορηγείται συνδυασμός σουλφαδιαζίνης - πυριμεθαμίνης μέχρι την ηλικία του ενός έτους, εκτός αν παρουσιαστεί τοξικότητα οπότε χορηγείται σπιραμυκίνη. Σε περίπτωση οφθαλμικής συμμετοχής χορηγούνται συμπληρωματικά στεροειδή. Επειδή η πυριμεθαμίνη προκαλεί καταστολή του μυελού των οστών και ουδετεροπενία συγχορηγείται φολινικό οξύ.
3. Η θεραπευτική έκτρωση προλαμβάνει τη γέννηση νεογνού πάσχοντος από συγγενή τοξοπλάσμωση, αλλά θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε περιπτώσεις λοίμωξης της μητέρας κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης.
4. Έλεγχος κρουσμάτων, φορέων, στενού περιβάλλοντος
5. Δήλωση του κρούσματος στις αρμόδιες υγειονομικές αρχές
6. Απομόνωση των ασθενών δεν εφαρμόζεται
7. Καραντίνα δεν εφαρμόζεται
8. Ταυτόχρονη απολύμανση δεν εφαρμόζεται
9. Εμβολιασμός των επαφών δεν εφαρμόζεται
10. Διερεύνηση των επαφών και της πηγής μόλυνσης

11. Σε συγγενή λοίμωξη προσδιορισμός του τίτλου αντισωμάτων στη μητέρα και το βρέφος

Η ανάλυση του κόστους και της αποτελεσματικότητας των ανιχνευτικών προγραμμάτων είναι σημαντική για την ανάληψη αποφάσεων τακτικών της Δημόσιας Υγείας. Ο Lappalainen et al (1995b) εκτέλεσε μια μελέτη κόστους-οφέλους στη Φινλανδία, όπου ο επιπολασμός στις εγκύους είναι 20,3% και η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης είναι 2,4 ανά 1000 γεννήσεις, συμπέρανε πως ο προγεννητικός έλεγχος μαζί με την ενημέρωση υγείας είναι οικονομικά βιώσιμος, όταν η επίπτωση της μητρικής λοίμωξης υπερβαίνει 1,1 ανά 1000 εγκύους. Ωστόσο, οι συγγραφείς συστήνουν έλεγχο ακόμη και σε χώρες με χαμηλή επίπτωση της νόσου, εξ' αιτίας των σοβαρών επιπτώσεων της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (Logar et al., 2002). Το κόστος-όφελος του προγεννητικού ανιχνευτικού ελέγχου φαίνεται να πλεονεκτεί σε πληθυσμό με υψηλό επιπολασμό (πάνω από 40% του οροεπιπολασμού γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας), ενώ σε περιοχές με χαμηλό επιπολασμό προτείνεται ανιχνευτικός έλεγχος (Bollani et al., 2022).

Οι στρατηγικές πρόληψης της τοξοπλάσμωσης που υιοθετούνται από διάφορα συστήματα δημόσιας υγείας δεν είναι ενιαίες ανάμεσα στις χώρες, ούτε καν μέσα στη ίδια τη χώρα. Χώρες με υψηλή επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης, όπως η Γαλλία (Thulliez, 1992), η Αυστρία (Aspöck and Pollak, 1992) και η Σλοβενία (Logar et al., 2002) εισήγαγαν προγεννητικά ανιχνευτικά συστήματα, ενώ χώρες με χαμηλή επίπτωση όπως η Δανία (Lebech et al., 1999) και η Πολωνία (Paul et al., 2000) εισήγαγαν νεογνικά ανιχνευτικά τεστ. Οι ΗΠΑ (Boyer et al., 2005) και το Ηνωμένο Βασίλειο (Gilbert and Peckham, 2002), όπου η τοξοπλάσμωση είναι σπάνια, δεν έχουν ενιαίο ορολογικό ανιχνευτικό πρόγραμμα.

6.3 Προγράμματα ελέγχου της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στον κόσμο

α. Μητρικό ανιχνευτικό πρόγραμμα

Ο τακτικός ορολογικός έλεγχος της εγκύου ως μέθοδος ανίχνευσης της πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο διάγνωσης που αποσκοπεί στη μείωση της πιθανότητας κάθετης μετάδοσης στο έμβρυο (Castilho-Pellosso et al., 2005). Ο ορολογικός έλεγχος στο 1ο τρίμηνο της κύησης επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση περιστατικών συγγενούς τοξοπλάσμωσης (Margonato et al., 2007). Στην περίπτωση αρνητικού ορολογικού ελέγχου, ο έλεγχος επιβάλλεται να επαναλαμβάνεται στο 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης (Logar et al., 2002).

Τα πλεονεκτήματα του έγκαιρου καθολικού προγεννητικού ελέγχου στην κύηση συνοψίζονται σε:

1. την πιθανότητα σύστασης προληπτικών μέτρων στις οροαρνητικές μητέρες
2. την αναγνώριση των εγκύων γυναικών με ασυμπτωματική οξεία λοίμωξη και η έναρξη θεραπείας
3. την αυξημένη φροντίδα του εμβρύου και του νεογνού
4. την ανίχνευση της μητρικής ορομετατροπής ελέγχοντας τον ορό οροαρνητικών εγκύων
5. την αναγνώριση των εγκύων με χρόνια λοίμωξη που δεν αποτελούν κίνδυνο για το έμβρυο.

Η Αυστρία και η Γαλλία ήταν οι πρώτες χώρες που εγκατέστησαν προγράμματα προγεννητικού ελέγχου της τοξοπλάσμωσης το 1975 με ορολογικό έλεγχο ανά τρίμηνο και το 1976 με μηνιαίο ορολογικό έλεγχο αποσκοπώντας στη θέσπιση προληπτικών μέτρων για οροαρνητικές γυναίκες, στη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία (Aspöck and Pollak, 1992; Gilbert and Gras, 2003). Στην περίπτωση οξείας λοίμωξης η θεραπεία της μητέρας ξεκινά με σπιραμυκίνη σε μια προσπάθεια μη μετάδοσης στο έμβρυο, ενώ αν η λοίμωξη του εμβρύου

επιβεβαιωθεί με PCR στο αμνιακό υγρό, η σπιραμυκίνη αντικαθίσταται από την τριπλή αγωγή πυριμεθαμίνης, σουλφαθειαζίνης και φολικού οξέος (Gilbert and Gras, 2003).

Το Γαλλικό πρόγραμμα συσχετίστηκε θετικά με μείωση της επίπτωσης της συγγενούς λοίμωξης, όπως, επίσης, και στα ποσοστά σοβαρής νόσου κατά τη γέννηση (Eskild and Magnus, 2001) και στον επιπολασμό της τοξοπλάσμωσης στις εγκύους που μειώθηκε από 84% το 1960 στο 54% το 1995 και στο 44% το 2003 (Villena et al., 2010). Η οροθετικότητα μεταξύ εγκύων γυναικών στην Αυστρία μειώθηκε από 50% το 1970 στο 35% το 1990 (Edelhofer and Prossinger, 2010). Από το 2007 η κύηση και η επιδημιολογική επιτήρηση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης συντονίζεται από το French National Institute for Public Health Surveillance (InVS) of the National Reference Center for Toxoplasmosis, και αποσκοπεί στη συγκέντρωση πληροφοριών για περιστατικά που διαγνώστηκαν κατά την κύηση με αμνιοπαρακέντηση ή από νεογνά και παιδιά κάτω του έτους των οποίων οι μητέρες έκαναν ορομετατροπή στην κύηση. Με τον τρόπο αυτό υπολογίζεται η ολική επίπτωση της νόσου στη Γαλλία, οι τάσεις της νόσου χρονικά και εκτιμώνται τα ποσοστά των σοβαρών επιπλοκών (υδροκεφαλίας, μικροκεφαλίας και χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας) (Villena et al., 2010). Χώρες όπως η Σλοβενία, η Γερμανία, η Ελβετία, η Ιταλία και το Βέλγιο εκτελούν προγράμματα ανιχνευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά ανά περιοχή (Lebech et al., 1999).

Το προγεννητικό τεστ, αν και υποστηρίζεται από πολλούς ειδικούς για τον έλεγχο της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης, έχει κάποιους σημαντικούς περιορισμούς. Τα μοντέρνα ορολογικά τεστ που ανιχνεύουν τα IgM αντισώματα της οξείας λοίμωξης ανιχνεύουν ελάχιστα αντισώματα ένα περίπου χρόνο μετά την αρχική λοίμωξη περιορίζοντας έτσι τη χρησιμότητά τους. Ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα θα εξέθετε τη μητέρα και το έμβρυο σε μη αναγκαίο έλεγχο και θεραπεία (Khoshnood et al., 2007).

Σε χώρες που ο επιπολασμός είναι χαμηλός το κόστος του μητρικού προγεννητικού ελέγχου είναι μεγαλύτερο, καθώς απαιτείται συχνός ορολογικός έλεγχος στις οροαρνητικές εγκύους. Κάποιοι ειδικοί προτείνουν σε χώρες που ο επιπολασμός και η επίπτωση είναι σε χαμηλά ποσοστά να εκτελείται ορολογικός έλεγχος μόνο σε γυναίκες με υψηλό κίνδυνο να εκτεθούν π.χ. όταν διατρέφονται με ωμό κρέας ή είναι σε επαφή με το χώμα που κυρίως σχετίζονται με μέτρα πρωτογενούς πρόληψης (Kravetz and Federman, 2005) ή νεογνικό ανιχνευτικό έλεγχο (Lebech et al., 1999).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχουν υιοθετήσει μόνο εκπαιδευτικές μεθόδους στις υψηλού κινδύνου εγκύους λαμβάνοντας στοιχεία από το ατομικό ιστορικό τους και μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο λοίμωξης (Gilbert and Peckham, 2002). Η πρωτογενής λοίμωξη που βασίζεται στην εκπαίδευση προ του τοκετού έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και καλή στρατηγική στη μείωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (Di Mario et al., 2013).

β. Νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα

Το νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα που υιοθέτησαν η Πολωνία (Paul, Petersen and Szczapa, 2001), Δανία (Lebech et al., 1999) αποτελείται από την ανίχνευση του ειδικού IgM αντισώματος του τοξοπλάσματος στο νεογνολογικό ορολογικό έλεγχο ή στα Guthrie test. Όπως είναι γνωστό το 90% των παιδιών είναι ασυμπτωματικό στη γέννηση και εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις αργότερα (Wilson et al., 1980; Gilbert et al., 2001a).

Στις ΗΠΑ συνεστήθη το νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα καθώς η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης είναι ίση ή και ψηλότερη από άλλες γενετικές και μεταβολικές διαταραχές (φαινυλκετονουρία, συγγενής υποθυρεοειδισμό, συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων) με αποτέλεσμα να ενταχθεί στον υποχρεωτικό έλεγχο δια νόμου σε πολλές πολιτείες (Boyer et al., 2005; Montoya and Rosso, 2005). Στη Μασσαχουσέτη και στο New Hampshire των ΗΠΑ

τα βρέφη υπόκεινται σε έλεγχο από το 1986 μέσω του νεογνικού ανιχνευτικού προγράμματος New England. Κατά το χρονικό διάστημα 1986 ως 1992 635.000 νεογνά έλαβαν ορολογικό έλεγχο και μόνο 52 μολύνθηκαν με *Toxoplasma gondii* αντιπροσωπεύοντας ένα ρυθμό μόλυνσης κατά προσέγγιση 1 ανά 10.000 ζώσες γεννήσεις (Guerina et al., 1994).

Αρκετές μελέτες απέδειξαν πως η ανίχνευση των *Toxoplasma gondii* αντισωμάτων με τη χρήση του χαρτιού φίλτρου (Guthrie test card) αναγνώρισε περίπου το 85% των προσβεβλημένων παιδιών (Guerina et al., 1994). Η Gilbert et al χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές ανίχνευσης των IgM αντισωμάτων (ISAGA, ELISA, IFA) και των IgA αντισωμάτων (ISAGA, ELISA) ανέφερε πως 52-55% των νεογνών παράγουν IgM κι αυτό εξαρτάται από το τρίμηνο στο οποίο έγινε η ορομετατροπή κατά την κύηση (Gilbert et al., 2007). Το νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα ως μοναδικό μέσο αποσκοπεί στη θεραπεία του νεογνού και όχι της μητέρας, αλλά όταν συνδυαστεί με το νεογνικό ορολογικό έλεγχο επιτυγχάνεται το καλύτερο αποτέλεσμα.

6.4 Ανάπτυξη εμβολίου

Ο εμβολιασμός θεωρείται η καλύτερη μέθοδος σχέσης κόστους-όφελους για την πρόληψη νόσων και επηρεάζει άμεσα το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Έτσι ένα εμβόλιο που προλαμβάνει την τοξοπλάσμωση θα είναι ένα σπουδαίο ιατρικό επίτευγμα (Rémy, Zöllner and Heckmann, 2015).

Το Toxovax1 είναι ένα ζων εξασθενημένο εμβόλιο που βασίζεται στο στέλεχος (strain) S48 του ταχυζώιτη του *Toxoplasma gondii* και είναι το μόνο διαθέσιμο εμπορικό σκεύασμα (Dubey, 2009). Δημιουργήθηκε αρχικά για χρήση σε πρόβατα, αλλά, όταν χρησιμοποιείται στις γάτες, αναστέλλει την αμφιγονική ανάπτυξη του *T. gondii*. Έτσι, το ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται στο στέλεχος του παρασίτου, αλλά οι γάτες δεν είναι σε θέση να

παράγουν ωοκύστεις. Ωστόσο υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση του συγκεκριμένου εμβολίου επειδή η χρήση και δοσολογία του συγκεκριμένου εμβολίου είναι αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση και έχει συντήρηση διάρκειας μόνο 10 ημερών. Επίσης υπάρχουν βιοηθικοί λόγοι και θέματα ασφαλείας εξ' αιτίας του ζώντος εξασθενημένου παθογόνου που περιέχεται σε αυτό. Στα μειονεκτήματα συμπεριλαμβάνεται και ο κίνδυνος μόλυνσης των ανθρώπων που χειρίζονται τα εμβόλια αυτά (Elmore et al., 2010)

Το T-263 στέλεχος του *T. gondii* είναι ένα ζωντανό μεταλλαγμένο στέλεχος που αποσκοπεί στη μείωση ή την πρόληψη της διασποράς ωοκύστεων από γάτες, αναπτυσσόμενο μόνο μερικώς στον εντερικό σωλήνα των αιλουροειδών.

Υπάρχουν αναφορές για απόπειρες εμβολιασμού γατών με τη χρήση στελεχών *T. gondii* τροποποιημένων με ακτινοβολία, χημικές επεξεργασίες, επιλεγμένα ανασυνδυασμένα αντιγόνα και νέα συστήματα μεταφοράς και παράδοσης (delivery), συμπεριλαμβανομένου ενός υκού οχήματος (vehicle) έρπητα αιλουροειδών τύπου 1. Όλα αυτά τα εμβόλια παρέχουν ένα επίπεδο ανοσίας σε γάτες, αλλά υπάρχει ανάγκη για ένα ανασυνδυασμένο ή από νεκρά στελέχη εμβόλιο που θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως πρότυπο για εμβολιασμό του ανθρώπου κατά του *T. gondii*.

6.5 Θεραπεία της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

Τα σύγχρονα προτεινόμενα φάρμακα για την τοξοπλάσμωση έχουν στόχο το στάδιο του ταχυζώιτη του παρασίτου και δεν εκριζώνουν τα εγκυστωμένα παράσιτα στους ιστούς. Η πυριμεθαμίνη είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος και μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη καταστολή του μυελού των οστών, η οποία αντirroπείται από την ταυτόχρονη χορήγηση της λευκοβορίνης (φολικού οξέος). Η λευκοβορίνη προστατεύει τον μυελό των οστών από την τοξική δράση της πυριμεθαμίνης.

Ένα δεύτερο φάρμακο, όπως η σουλφαδιαζίνη ή η κλινδαμυκίνη (η δεύτερη χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής έχει υπερευαισθησία στα φάρμακα σουλφονίου) θα πρέπει να συμπεριληφθεί. Ο σταθερός συνδυασμός τριμεθοπίμης με σουλφαδιαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική, όπως και άλλα φάρμακα, όπως η ατοβακόνη (atovaquone) κι η πυριμεθαμίνη μαζί με την αζιθρομυκίνη χωρίς όμως να υπάρχουν περαιτέρω μελέτες (Zumla, 2010).

Η διαχείριση της λοίμωξης σε μητέρα και έμβρυο ποικίλει ανάλογα με το θεραπευτικό κέντρο. Γενικά η σπιραμυκίνη συνιστάται για γυναίκες με επίκτητη λοίμωξη και διαγνωσμένες πριν τη 18η εβδομάδα κύησης και όταν η μόλυνση του εμβρύου δεν έχει τεκμηριωθεί ή υποπτευθεί.

Η σπιραμυκίνη δρα για τη μείωση μετάδοσης στο έμβρυο και είναι περισσότερο αποτελεσματική αν εισαχθεί μέσα στις 8 εβδομάδες της ορομετατροπής. Η πυριμεθαμίνη, σουλφαδιαζίνη και λευκοβορίνη συστήνονται για επίκτητες λοιμώξεις κατά την 18η εβδομάδα κύησης ή και αργότερα., αλλά και όταν η ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου έχει τεκμηριωθεί ή υποπτευθεί. Η PCR συχνά εκτελείται στο αμνιακό υγρό τη 18η εβδομάδα κύησης για τον καθορισμό της μόλυνσης του εμβρύου (Maldonado and Read, 2017).

Τα νεογέννητα με Συγγενή Τοξοπλάσμωση γενικά αντιμετωπίζονται με πυριμεθαμίνη, μια σουλφοναμίδη και λευκοβορίνη για 12 μήνες.

- Pyrimethamine: 2 mg/kg καθημερινά από το στόμα, διαιρεμένη δόση ανά 12ωρο για τις πρώτες 2 ημέρες και μετά από την 3η ημέρα ως και 2 μηνών (μέχρι και 6 μηνών αν είναι συμπτωματικά) 1 mg/kg καθημερινά από το στόμα και αργότερα 1 mg/kg καθημερινά 3 φορές την εβδομάδα
- Sulfadiazine: 100 mg/kg καθημερινά από το στόμα σε διαιρεμένη δόση ανά 12ωρο
- Folinic acid (leucovorin): 10 mg, 3 φορές την εβδομάδα (Maldonado and Read, 2017).

Νέα φάρμακα μελετώνται για τη θεραπεία της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης, αλλά ακόμη δεν έχει επιβεβαιωθεί η χρήση τους:

Η ατοβακόνη (atovaquone) έχει ήδη προταθεί για τη θεραπεία της τοξοπλάσμωσης κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς φαίνεται να έχει δράση *in vitro* πάνω στον ταχυζώιτη και στην κύστη (Araujo, Huskinson and Remington, 1991; Huskinson-Mark, Araujo and Remington, 1991). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν τη σημαντική μείωση στις κύστεις του εγκεφάλου (Djurkovic-Djakovic et al., 2002; Alves and Vitor, 2005).

Το ίδιο λέγεται και για την αζιθρομυκίνη (azithromycin), η οποία έχει μερική επίδραση στις τοξοπλασμικές ιστικές κύστεις (Derouin et al., 1992).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Επιδημιολογική επιτήρηση ονομάζεται η συστηματική συλλογή, ανάλυση και διάδοση δεδομένων υγείας για το σχεδιασμό, την εγκατάσταση και εκτίμηση προγραμμάτων δημόσιας υγείας.

Η αναγκαιότητα ύπαρξης αποτελεσματικής επιδημιολογικής επιτήρησης σε μια χώρα προκύπτει από την ανάγκη για ακριβή και συγκεκριμένη γνώση της επιδημιολογίας των νοσημάτων στον πληθυσμό της, έγκαιρη ανίχνευση επιδημικών εξάρσεων, εντοπισμό μεμονωμένων κρουσμάτων νοσημάτων με ένδειξη παρέμβασης στον περίγυρο του ασθενούς, αξιολόγηση των παρεμβάσεων/στρατηγικών δημόσιας υγείας – παρακολούθηση της προόδου των τεθέντων στόχων και τέλος, κατανόηση των προβλημάτων υγείας του πληθυσμού και της φυσικής τους πορείας (Thacker S.B.).

Τα εγκατεστημένα επιδημιολογικά συστήματα επανεκτιμούνται με ξεκάθαρα κριτήρια χρησιμότητας, κόστους και ποιότητας σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά τους συμπεριλαμβάνουν 1. Ευαισθησία, 2. Ειδικότητα, 3. Αντιπροσωπευτικότητα, 4. Επικαιρότητα, 5. Απλότητα, 6. Ελαστικότητα, 7. Αποδοχή.

Η *χρησιμότητα* ενός επιδημιολογικού συστήματος αξιολογείται από το εάν οδηγεί στην πρόληψη ή έλεγχο ή κατανόηση αναστρέψιμων γεγονότων υγείας. Το μέτρο μπορεί να είναι ποσοτικό ή ποιοτικό. Το κόστος ενός τέτοιου συστήματος περιλαμβάνει έμμεσα αλλά και άμεσα έξοδα και θα πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το όφελος που εκτιμάται.

Η *ευαισθησία* ενός προγράμματος επιδημιολογικής επιτήρησης έγκειται στην ικανότητα να ανιχνεύουν περιστατικά υγείας.

Η *ειδικότητα* είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον αριθμό των ψευδώς θετικών αναφορών.

Η *αντιπροσωπευτικότητα* μπορεί να μετρηθεί συγκρίνοντας επιδημιολογικά δεδομένα τμήματος πληθυσμού ή δεδομένα σε εθνικό επίπεδο, όπου υπάρχουν διαθέσιμα, ή δεδομένα από τυχαία έρευνα δείγματος.

Η *απλότητα* του συστήματος έγκειται στην εύκολη κατανόηση και εγκατάσταση του, καθώς και στα χαμηλά έξοδα του.

Ένα *ελαστικό* σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης πρέπει να προσαρμόζεται σε νέα δηλούμενα νοσήματα ή καταστάσεις και να επεκτείνεται σε νέες πληθυσμιακές ομάδες.

Η *αποδοχή* εξαρτάται από τη σημασία του γεγονότος υπό επιτήρηση για τη Δημόσια Υγεία, την αναγνώριση των μεμονωμένων συνεισφορών και το χρόνο που απαιτείται για τις αναφορές.

A. Παθητική επιτήρηση (Passive Surveillance)

Τα προγράμματα παθητικής επιτήρησης συλλέγουν στοιχεία νόσων από αναφορές επαγγελματιών υγείας. Οι υπηρεσίες υγείας δεν ενθαρρύνουν την αναφορά περιστατικών από τους επαγγελματίες υγείας και δεν παρέχουν πληροφορίες σε μεμονωμένους επαγγελματίες υγείας.

Η παθητική επιτήρηση είναι ο πιο κοινός τύπος επιτήρησης στα ανθρωπιστικά επείγοντα, καθώς και στα μεταδοτικά νοσήματα. Ο συντονιστής παρέχει εκπαίδευση στους επαγγελματίες υγείας πως να συμπληρώσουν τα έντυπα επιτήρησης. Δε δίδεται όμως καμιά προσοχή σε κανένα ανεξάρτητο επαγγελματία που δηλώνει το νόσημα. Τα επιμέρους στοιχεία που αναζητούνται από κάθε επαγγελματία είναι στοιχειώδη. Κατά συνέπεια η παθητική επιτήρηση συχνά είναι ατελής, διότι δε δίνονται κίνητρα στους αναφέροντες ιατρούς.

B. Ενεργητική επιδημιολογική επιτήρηση (Active Surveillance)

Τα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης παρέχουν ερεθίσματα στους παρόχους υπηρεσιών υγείας με τη μορφή της ανατροφοδότησης ή άλλα κίνητρα. Η συχνή αναφορά στοιχείων των εμπλεκόμενων παρακολουθείται από τον συντονιστή της μελέτης. Στους ιατρούς που συστηματικά αποτυγχάνουν να υποβάλουν τις αναφορές τους ή τη συμπλήρωση των εντύπων σωστά γίνεται υπενθύμιση για να βελτιώσουν την απόδοση τους ή τους παρέχονται κίνητρα για την ολοκλήρωση της αναφοράς τους.

Η ενεργητική επιδημιολογική επιτήρηση απαιτεί περισσότερο χρόνο και πόρους και είναι λιγότερο χρήσιμη σε καταστάσεις επείγουσες. Αλλά είναι πιο ολοκληρωμένη από την παθητική επιδημιολογική επιτήρηση. Συχνά χρησιμοποιείται στην αρχή επιδημιών ή όταν χρειάζεται στενή παρακολούθηση του αριθμού των περιστατικών. Με αυτή τη μέθοδο εντοπίζονται και ασθενείς της κοινότητας που δεν προσέρχονται για την απαραίτητη θεραπεία.

Γ. Σύστημα παρατηρητών επιδημιολογικής επιτήρησης (Sentinel)

Σε αντιδιαστολή της επιτήρησης και συλλογής δεδομένων από όλους τους επαγγελματίες υγείας, το αφιερωμένο (sentinel-dedicated) σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης επιλέγει είτε τυχαία είτε εμπεριστατωμένα μια μικρή ομάδα επαγγελματιών υγείας για τη συλλογή δεδομένων. Αυτοί οι επαγγελματίες υγείας λαμβάνουν το μέγιστο της προσοχής των υπηρεσιών υγείας από ό,τι θα ήταν πιθανό με καθολική επιτήρηση.

Τα συστήματα sentinel επιδημιολογικής επιτήρησης απαιτούν περισσότερο χρόνο και πόρους, αλλά παρέχουν πιο λεπτομερή στοιχεία στα περιστατικά της νόσου που παρακολουθείται, επειδή οι επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν συμφωνούν στη συμμετοχή τους και λαμβάνουν κίνητρα. Ίσως αποτελεί το καλύτερο σύστημα

επιδημιολογικής επιτήρησης στην περίπτωση σκόπιμης διερεύνησης του κάθε μεμονωμένου περιστατικού για τη συλλογή περισσότερων στοιχείων που αφορούν στο νόσημα.

Δ. Η επιδημιολογική επιτήρηση στην Ελλάδα

Στη χώρα μας η επιδημιολογική επιτήρηση των λοιμωδών νοσημάτων πραγματοποιείται κυρίως μέσω τριών συστημάτων επιτήρησης: 1) Σύστημα Υποχρεωτικής Δήλωσης Νοσημάτων, 2) Σύστημα Παρατηρητών Νοσηρότητας Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, 3) Σύστημα Εργαστηριακής Επιτήρησης. Η ύπαρξη πολλαπλών συστημάτων αποτελεί αναγκαιότητα, καθώς α) κανένα σύστημα από μόνο του δεν είναι σε θέση να επιτύχει όλους τους στόχους της επιτήρησης και β) με τον τρόπο αυτό υποβοηθείται η διασταύρωση των εξαγόμενων από το κάθε σύστημα συμπερασμάτων. Παράλληλα, το κάθε σύστημα στοχεύει σε διαφορετικό σημείο την επιδημιολογική πυραμίδα των λοιμωδών νοσημάτων: κλινική διάγνωση, εργαστηριακή επιβεβαίωση, νοσηλεία και κλινική δήλωση.

Πίνακας 4. Προτεινόμενα κριτήρια για ιεράρχηση προτεραιοτήτων επιτήρησης, Ελλάδα, 2014

α	Κριτήρια	Βαθμοί		
		-1	0	+1
		Φορτίο νοσήματος (burden of disease)		
1	Επίπτωση (incidence)	<0.05/100.000	0.05-0.75/100.000	>0.75/100.000
2	Θνητότητα (case fatality rate)	χαμηλή	μέση	υψηλή
		Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά		
3	Δυνατότητα πρόκλησης επιδημιών (epidemic potential)	Το παθογόνο δεν δύναται να προκαλέσει επιδημίες ή έχει χαμηλό επιδημικό δυναμικό	Το παθογόνο προκαλεί επιδημίες σε τοπικό επίπεδο	Το παθογόνο δύναται να προκαλέσει επιδημίες σε εθνικό ή διεθνές επίπεδο
		Αλλαγές στην επιδημιολογία του νοσήματος/κίνδυνος επανεμφάνισης ή ανάδυσης με νέα μορφή	Δεν έχουν υπάρξει αλλαγές* στην επιδημιολογία του νοσήματος κατά τα τελευταία 5-10 έτη, ούτε συντρέχουν οι αλλαγές στην επιδημιολογία του νοσήματος κατά τα τελευταία 5-10 έτη	Δεν έχουν υπάρξει αλλαγές στην επιδημιολογία του νοσήματος κατά τα τελευταία 5-10 έτη

	(changing pattern/emerging potential)	προϋποθέσεις για να υπάρξουν	νοσήματος κατά τα τελευταία 5-10 έτη, αλλά συντρέχουν οι προϋποθέσεις για να υπάρξουν	
5	Διαχρονική τάση (trend)	Βαίνει μειούμενη (χωρίς εξάρσεις)	Μειούμενη με εξάρσεις ή σταθερή	Βαίνει αυξανόμενη
Σοβαρότητα της νόσου				
6	Βαρύτητα (severity)	Μικρής διάρκειας και ήπια νόσηση	Μέτρια έως σοβαρή νόσηση Το παθογόνο προκαλεί μικρού έως μέτριου βαθμού χρονιότητα ή μακροχρόνιες επιπλοκές	Πολύ σοβαρή νόσηση/απειλητικό για τη ζωή
7	Χρονιότητα και φυσική πορεία της νόσου (chronicity of illness or sequelae)	Το παθογόνο δεν προκαλεί χρονιότητα ή μακροχρόνιες επιπλοκές	Το παθογόνο προκαλεί χρονιότητα ή μακροχρόνιες επιπλοκές	Το παθογόνο προκαλεί χρονιότητα ή μακροχρόνιες επιπλοκές σε μεγάλο βαθμό
Κοινωνικές διαστάσεις				
8	Κοινωνικός και οικονομικός αντίκτυπος (social and economic impact)	Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος (άμεσο και έμμεσο)‡	Μέτριο κοινωνικοοικονομικό κόστος (άμεσο και έμμεσο) Το παθογόνο θεωρείται μέσης επικινδυνότητας από το κοινό και μέσης προτεραιότητας στα κοινωνικο-πολιτικά προγράμματα	Υψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος (άμεσο και έμμεσο) Το παθογόνο εμπλέκεται σε διεθνείς υποχρεώσεις της χώρας ή θεωρείται υψηλής επικινδυνότητας ή είναι υψηλής προτεραιότητας στα κοινωνικο-πολιτικά προγράμματα
9	Αντίληψη του κοινού για το νόσημα (public perception)	Το παθογόνο θεωρείται χαμηλής επικινδυνότητας από το κοινό και δεν αποτελεί υψηλή κοινωνικο-πολιτική προτεραιότητα	Το παθογόνο θεωρείται χαμηλής επικινδυνότητας από το κοινό και μέσης προτεραιότητας στα κοινωνικο-πολιτικά προγράμματα	Το παθογόνο θεωρείται υψηλής επικινδυνότητας ή είναι υψηλής προτεραιότητας στα κοινωνικο-πολιτικά προγράμματα
Δυνατότητες αντιμετώπισης/όφελος για τη Δ.Υ.				
Η δυνατότητα για πρόληψη είναι χαμηλή ή το νόσημα δεν απαιτεί προληπτικά μέτρα ή υπάρχουν εγκατεστημένα αποτελεσματικά προγράμματα πρόληψης (δεν υπάρχει ανάγκη για αλλαγή στη στρατηγική πρόληψης για το νόσημα)			Υπάρχουν προληπτικά μέτρα για το νόσημα, αλλά χρειάζεται βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους	Υπάρχει ανάγκη για πρόληψη του νοσήματος αλλά επί του παρόντος δεν υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα
10	Δυνατότητες/ανάγκες για πρόληψη (prevention possibilities and needs)	Δεν χρειάζεται θεραπεία (ή χρειάζεται σπάνια) ή υπάρχει αποτελεσματική	Υπάρχουν μέτρα για τη θεραπευτική	Υπάρχει ανάγκη για θεραπευτική αντιμετώπιση του

αντιμικροβιακής αντοχής) (treatment possibilities and needs)	θεραπευτική αντιμετώπιση (δεν υπάρχει ανάγκη για σημαντικές τροποποιήσεις)	αντιμετώπιση του νοσήματος αλλά χρειάζεται βελτίωση της αποτελεσματικότητ ας τους	νοσήματος, αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμη αποτελεσματική θεραπεία ή η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής περιορίζει τις θεραπευτικές επιλογές
---	---	--	--

Ειδικά κριτήρια

		Δεν συμπεριλαμβάνεται σε διεθνή δίκτυα ή συμπεριλαμβάνεται σε διεθνή δίκτυα, αλλά όχι στο Ευρωπαϊκό δίκτυο (Community network) ή στο Διεθνή Υγειονομικό Κανονισμό	Συμπεριλαμβάνεται ι στο Ευρωπαϊκό δίκτυο (Community network)	Συμπεριλαμβάνεται στο Διεθνή Υγειονομικό Κανονισμό
1	Διεθνές ενδιαφέρον (international considerations)			
2				

Το σύστημα υποχρεωτικής δήλωσης νοσημάτων της Ελλάδας αναθεωρήθηκε τελευταία φορά το 2003, αφενός με την αφορμή της διεξαγωγής των Ολυμπιακών Αγώνων στην Ελλάδα το 2004 και αφετέρου λόγω της ανάγκης εναρμόνισης της επιτήρησης της χώρας με τις ευρωπαϊκές και διεθνείς επιταγές. Στο πλαίσιο αυτής της αναθεώρησης επικαιροποιήθηκε και η λίστα των υποχρεωτικώς δηλουμένων νοσημάτων της χώρας μας, στην οποία εισήχθησαν συνολικά 45 λοιμώδη νοσήματα.

Μέσω του συστήματος καταγραφής νοσηρότητας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, επιτηρούνται νοσήματα με ευρύτερη σημασία για τη δημόσια υγεία τα οποία παρουσιάζουν σχετικά αυξημένη συχνότητα, δεν απαιτούν άμεση παρέμβαση δημόσιας υγείας (έτσι δεν ενδείκνυται η ένταξή τους στην κατηγορία των νοσημάτων υποχρεωτικής δήλωσης) και κατά κανόνα έχουν ήπια κλινική εικόνα (και έτσι συνήθως δεν χρειάζεται νοσηλεία σε νοσοκομείο).

Τα νοσήματα που επιτηρούνται είναι τα εξής:

- Λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος με πυρετό
- Γριπώδης συνδρομή

- Γαστρεντερίτιδα
- Ανεμευλογιά
- Κοκκύτης
- Ιλαρά
- Ερυθρά
- Παρωτίτιδα

Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση ανήκει στα νοσήματα που παρακολουθείται με παθητική επιδημιολογική επιτήρηση στην Ελλάδα με απλή δήλωση νοσήματος στο ίδιο έντυπο με τη Συγγενή Σύφιλη και τη Συγγενή Ερυθρά.

ΔΕΛΤΙΟ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ – ΥΔ10

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΕΡΥΘΡΑ, ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ, ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΣΥΦΙΛΗ

1.

3. Ημερομηνία
δήλωσης:

4. ____/____/____

5. ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ

6. Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ ΝΟΜΟΥ

8. Μονάδα υγείας / ιδιότητας

9. που δηλώνει το κρούσμα:

10.

13.

12.

14. ΝΟΣΗΜΑ			
16. Συγγενής ερυθρά		18. Συγγενής τοξοπλάσμωση	
20. Συγγενής σύφιλη			
21.			
22. ΒΡΕΦΟΣ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ			
23. 1.1 Επώνυμο: μο:		25. ▶ U V O M A :	
24.		26.	
27. 1.2 γέννησης:		28. ____/____/____ Ημ/νία	
29. Η Ηλι κία:		30. ____ 31. ετών μηνών ημερών	
32. 1.3 Φύλο: ☐ Άρρεν ☐ Θήλυ		33. (ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΓΝΩΣΤΗ Η ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ) 34. (ΒΑΛΤΕ ΣΕ ΚΥΚΛΟ ΑΝΑΛΟΓΩΣ)	
35. 1.4 Μαιευτήριο όπου γεννήθηκε:		36.	
37.			
38. ΜΗΤΕΡΑ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ			
39. 2.1 Επώνυμο: μο:		41. ▶ U V O M A :	
40.		42.	
43. 2.2 γέννησης:		44. ____/____/____ Ημ/νία	
45. Η Ηλι κία:		46. ____ 47. ετών μηνών ημερών	
48.		49. (ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΜΟΝΟ ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΓΝΩΣΤΗ Η ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ) 50. (ΒΑΛΤΕ ΣΕ ΚΥΚΛΟ ΑΝΑΛΟΓΩΣ)	
52. Τόπος κατοικίας:		53. ▶ N O M A :	
54.		55. ▶ Πόλη/ χωριό: 56.	

58. Στοιχεία για επικοινωνία :	59. ▶ Δ / ν σ η :	61. 62.
64. ΜΗΤΕΡΑ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ		
65. 3.1	Ανήκει σε ειδική πληθυσμιακή ομάδα; ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ ☐ Ποιά;	66.
67. 3.2	Έχει αλλοδαπή εθνικότητα; ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ ☐ Χώρα:	68.
69.	ΕΑΝ ΑΛΛΟΔΑΠΟΣ: ▶ Είναι: ☐ Μετανάστης ☐ Ταξιδιώτης ☐ Άλλο ☐	
71. Ταξίδι στο εξωτερικό	73. ☐ ΟΧΙ ☐	74.
72. κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης;	ΝΑΙ ☐ Πού-πότε;	
75. 3.4	Ιστορικό νόσησης στην εγκυμοσύνη; ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ ☐ Τι/πότε;	76.
77. 3.5	Ιστορικό αποβολών; ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ	78.
80. ΒΡΕΦΟΣ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		81. ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ Ή ΚΕΕΛΠΝΟ
82. 4.1	83. ..	84. ..
Βάρος	85. 4.2	86. ..
ς γέννησης;	Διάρκεια κύησης;	87. ..
94. 4.3	Νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Νοσ. Νεογνών;	95. ☐ ΟΧΙ ☐ ΝΑΙ
96.	ΕΑΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑ: ▶ Μονάδα:	97.
100. 4.4		99. ..
Κύριες εκδηλώσεις:		101.
102.		
103. 4.5	Έκβαση: ☐ Ίαση ☐ Ακόμη ασθενής ☐ Θάνατος ☐ Ημ/νία θανάτου:	104./..../..
105. ▶ Ο/η θεράπων ιατρός:	106.	107. ▶ 108. Υ

109.▶ Τηλέφωνα για συνεννόηση:		π ο γ ρ α φ ή (& σ φ ρ α γ ί δ α) :
110......		
111.		
112.ΒΡΕΦΟΣ: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ		
114.Ορολογικές εξετάσεις: ▶ IgG: ☐ APN ☐ ΘΕΤ ☐ ΑΙΓΝ	115.▶ IgM: ☐ APN ☐ ΘΕΤ ☐ ΑΙΓΝ	
116.5.2 Άλλα διαγνωστικά ευρήματα: 117......		
118......		120.Υ π ο γ ρ α φ ή (& σ φ ρ α γ ί δ α) :
121.▶ Ο/η εργαστηριακός ιατρός:		
122......		119.▶

123.

124.

125.

126.ΤΟ ΔΕΛΤΙΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΘΕΙ ΕΙΤΕ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ

127.

ΜΕΡΟΣ Β—ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1. Εγκατάσταση και εφαρμογή ενός Δίκτυο Ενεργητικής Επιδημιολογικής Επιτήρησης

1.1 Υλικά και μέθοδοι

1.1.1 Δίκτυο πρωτοβάθμιας περίθαλψης για την καταγραφή περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (ΠΕ.ΜΕ.ΚΕ)

Στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης κρίθηκε αναγκαίο να θεσπιστεί και να δημιουργηθεί ένα δίκτυο ιατρών με συναφείς ειδικότητες σε σχέση με την κλινική διερεύνηση και εργαστηριακή επιβεβαίωση περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Έτσι δημιουργήθηκε μια ομάδα ιατρών υπό την επίβλεψη του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η ομάδα αυτή ονομάστηκε Παιδιατρική Επιδημιολογική Μονάδα Επιτήρησης Ελλάδας-Κύπρου.

1.1.2 Γενικές πληροφορίες για την Παιδιατρική Επιδημιολογική Μονάδα Επιτήρησης Ελλάδας-Κύπρου.

Η Ελληνική Παιδιατρική Μονάδα Επιτήρησης ανήκει στο Παγκόσμιο Δίκτυο Μονάδων Παιδιατρικής Επιτήρησης Νοσημάτων (International Network of Pediatric Surveillance Units). Η μεθοδολογία που χρησιμοποιεί παρέχει ένα μηχανισμό αποτελεσματικής συλλογής και επιβεβαίωσης περιστατικών σπανίων ή ασυνήθιστων ασθενειών.

1.1.3 Στόχοι της Επιδημιολογικής Παιδιατρικής Μονάδας Επιτήρησης

- Η ενθάρρυνση των παιδιάτρων και λοιπών κλινικών ιατρών που ασχολούνται με παιδιατρικά περιστατικά να αναλάβουν δράση στην ενεργητική επιδημιολογική επιτήρηση
- Η παρακολούθηση των σπανίων παιδιατρικών νοσημάτων που είναι εξαιρετικής σημασίας για τη Δημόσια Υγεία
- Η προτροπή προς τους παιδίατρους να αποκτήσουν περισσότερες γνώσεις και να αναπτύξουν περισσότερες ικανότητες σχετικά με την έρευνα
- Η προσθήκη νέων γνώσεων σχετικά με τα Παιδιατρικά νοσήματα
- Η προώθηση του ρόλου της Ελληνικής Παιδιατρικής Μονάδας Επιτήρησης στην εποπτεία σπάνιων νοσημάτων

1.1.4 Μεθοδολογία της επιτήρησης

Κάθε μήνα όλοι οι κλινικοί ιατροί που συμμετείχαν στο πρόγραμμα συμπλήρωναν ένα έντυπο αναφοράς του υπό μελέτη σπάνιου ή ασυνήθιστου παιδιατρικού νοσήματος (π.χ. συγγενούς τοξοπλάσμωσης). Οδηγίες συμπλήρωσης του εντύπου αναφοράς, συμπεριλαμβάνοντας ορισμό και την ταξινόμηση της νόσου σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre of Disease Control and Prevention), καθώς και το πρωτόκολλο της μελέτης δόθηκαν σε όλους τους ιατρούς.

Η πολυκεντρική αυτή μελέτη διήρκησε από τον Απρίλιο 2006 έως τον Απρίλιο 2009 (με χρονική παράταση έως τον Δεκέμβριο 2009).

1.2 Σχεδιασμός και εγκατάσταση του δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

Η Επιδημιολογική Επιτήρηση είναι μία συνεχής συστηματική καταγραφή, συλλογή, ανάλυση, ερμηνεία και διανομή στοιχείων που αφορούν σε αυτούς που θέλουν να λάβουν αποφάσεις. Στην επιτήρηση νοσημάτων και ιδιαίτερα των σπανίων (ως προς την επίπτωση τους προς το γενικό πληθυσμό) είναι σημαντική και επιβεβλημένη η επιβεβαίωση των περιστατικών και η απόρριψη λανθασμένων ή διπλών αναφορών από τις ιατρικές πηγές.

Η εγκατάσταση ενός συστήματος ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης αρχικά στην Περιφέρεια Θεσσαλίας αποτέλεσε το πρώτο βήμα στο σχεδιασμό της μελέτης. Αναζητήθηκε ένας κύριος συνεργάτης από κάθε Παιδιατρική Κλινική των Νομαρχιακών Νοσοκομείων Λάρισας, Τρικάλων, Καρδίτσας και Βόλου υπεύθυνος για τη μηνιαία καταγραφή ύποπτων περιστατικών της περιφέρειάς του και ένας συνεργάτης από την Παιδιατρική Κλινική, τα Εξωτερικά Ιατρεία της Παιδιατρικής, το Τμήμα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, την Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας ως Τριτοβάθμιο Ίδρυμα παροχής υπηρεσιών και δυνατότητας εξειδικευμένου ελέγχου για τη διερεύνηση των περιστατικών. Στο σύστημα ιατρών της Περιφέρειας Θεσσαλίας εντάχθηκαν επίσης ιατροί του Ιδιωτικού Τομέα (παιδίατροι-νεογνολόγοι και οφθαλμίατροι παιδών).

Το δίκτυο στη συνέχεια επεκτάθηκε στις μεγαλύτερες Υγειονομικές Περιφέρειες της χώρας με σκοπό να καλύψει μεγαλύτερο πληθυσμό παιδιατρικό για τις ανάγκες της επιδημιολογικής επιτήρησης. Στο δίκτυο συνολικά έως τώρα συμμετέχουν 43 ιατροί

των παρακάτω νοσηλευτικών μονάδων:

- Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» (Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Οφθαλμολογική Κλινική, Παιδονευρολογικό Τμήμα, Τμήμα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών)
- Νοσοκομείο Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού» (Β' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Οφθαλμολογική Κλινική)
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών (Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Νεογνών)
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως (Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα νεογνών Ε.Σ.Υ. και Τμήμα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών)
- Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (Γ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Οφθαλμολογική Κλινική, Α' Νεογνολογική Α.Π.Θ. και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών)
- Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης (Δ' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική, Οφθαλμολογική Κλινική, Β' Νεογνολογική Α.Π.Θ. και Εντατική Νοσηλεία Νεογνών)
- Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων «Λοιμωδών» Θεσσαλονίκης (Παιδιατρική Κλινική)

Στο δίκτυο εντάχθηκαν και δύο μεγάλα Εργαστήρια που εκτελούν τον εξειδικευμένο έλεγχο (Toxoplasma-IgM, IgG, IgA, Avidity test, PCR) για την καταγραφή των ύποπτων περιστατικών. Στην Αθήνα το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ και στη Θεσσαλονίκη το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος 4 κλινικοί ιατροί παραιτήθηκαν από το πρόγραμμα της Επιδημιολογικής Επιτήρησης για επαγγελματικούς λόγους. Σύνολο συμμετεχόντων στην α' φάση της Επιτήρησης: 39 ιατροί. Τα περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης απαιτούν κατά κανόνα διερεύνηση και κλινικο-εργαστηριακή παρακολούθηση σε Τριτοβάθμια Νοσηλευτικά Ιδρύματα, όπου υπάρχουν ιατροί ειδικοτήτων και ο κατάλληλος εργαστηριακός και απεικονιστικός εξοπλισμός. Με την εγκατάσταση του υπάρχοντος Δικτύου Επιτήρησης καλύπτονταν οι παρακάτω υγειονομικές περιφέρειες του χάρτη της Ελλάδος (Αττική, Μακεδονία, Θράκη, Θεσσαλία, Πελοπόννησος).

Σε όλους τους συμμετέχοντες ιατρούς χορηγήθηκαν μηνιαία έντυπα αναφοράς (από τον Απρίλιο 2006) για τις ανάγκες του συστήματος καταγραφής. Υποχρέωση όλων ήταν η αποστολή του μηνιαίου εντύπου αναφοράς (ακόμη και με μηδενική δήλωση) κυρίως στο τέλος κάθε ημερολογιακού μήνα με fax στην έδρα του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η τακτική καταγραφή των περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2007, όταν το δίκτυο σταδιακά κάλυπτε 86% του παιδιατρικού πληθυσμού (Θεσσαλία, Μακεδονία, Θράκη, Πελοπόννησος, Στερεά Ελλάδα και Αττική), ενώ μέχρι τον Ιανουάριο του 2008 συμπεριλήφθη το 95% του Ελληνικού παιδιατρικού πληθυσμού (συμπεριλαμβάνοντας την Κρήτη και την Ήπειρο, καθώς και απομακρυσμένες περιοχές που στερούνται δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας περίθαλψης). Ο αντίστοιχος αριθμός κλινικών ιατρών περιορίστηκε σε 30 συμμετέχοντες στο δίκτυο προς καλύτερο έλεγχο και καταγραφή (18 παιδίατροι, 7 νεογνολόγοι, 3 οφθαλμίατροι, 2 νευρολόγοι).

1.2.1 Μηνιαίο έντυπο αναφοράς ύποπτου περιστατικού

Στους συνεργαζόμενους ιατρούς χορηγήθηκε ένα μηνιαίο έντυπο αναφοράς ύποπτου περιστατικού με την υποχρέωση να το αποστέλλουν στο τέλος κάθε μήνα με fax ,ακόμη και με μηδενική απάντηση. Σε περίπτωση αμέλειας αποστολής του εντύπου από τον θεράποντα ιατρό, ο υπεύθυνος της μελέτης αναλάμβανε την τηλεφωνική υπενθύμιση του ιατρού. Αυτό είχε ως στόχο την καθιέρωση μιας τακτικής προγραμματισμένης επικοινωνίας είτε εντύπως με φαξ, είτε τηλεφωνικώς, έτσι ώστε να υπάρχει μια διαρκής παρακολούθηση του νοσήματος προς αποφυγή απώλειας των περιστατικών.

**Δείγμα μηνιαίου εντύπου αναφοράς νοσήματος προς την Μονάδα Επιτήρησης από
ιατρούς κλινικών**

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΣΠΑΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

(Όνομα νοσοκομείου)

Μήνας αναφοράς-----

Έτος αναφοράς-----

Κλινική -----

ΔΕΝ ΕΧΩ ΤΙΠΟΤΑ ΝΑ ΔΗΛΩΣΩ

ΠΑΡΑΚΑΛΩ ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΑΤΕ
ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΜΗΝΑ

☐ Συγγενής τοξοπλάσμωση -----

☐ Ουραιμικό- Αιμολυτικό σύνδρομο -----

Δείγμα εντύπου αναφοράς νοσήματος προς την Μονάδα Επιτήρησης από τους ιδιώτες ιατρούς

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΣΠΑΝΙΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ Ιδιώτης ιατρός: Ειδικότητα: Έτος αναφοράς: Μήνας αναφοράς: ΔΕΝ ΕΧΩ ΤΙΠΟΤΑ ΝΑ ΔΗΛΩΣΩ Παρακαλώ σημειώστε τον αριθμό των ύποπτων περιστατικών που είχατε στο ιατρείο σας. Συγγενής τοξοπλάσμωση Αιμολυτικό- Ουραιμικό Σύνδρομο
--

Οδηγίες αποστολής:

Αποστολή του εντύπου αναφοράς νοσήματος στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στο τηλ/fax: 2410-565259, κινητό 6944-864862 (Υπ' όψιν κας Απτουραμάνη Μαρίας)

Η ταχυδρομικώς στη διεύθυνση:

Μαρία Απτουραμάνη, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Κτίριο Ριζούλη, Τσιμισκή 73 και Υψηλάντου, Τ.Κ. 41223, Λάρισα

Ειδικότερα στην πίσω όψη του εντύπου μηνιαίας αναφοράς ζητήθηκε από τους κλινικούς ιατρούς να αναφέρουν όλες τις γεννήσεις νεκρών παιδιών ή παιδιά <14 ετών

που εξέτασαν τον τελευταίο μήνα και ήταν πιθανά ή ύποπτα για συγγενή τοξοπλάσμωση.

Προς διευκόλυνση των ιατρών ζητήθηκε να δηλώσουν ως ύποπτες περιπτώσεις για συγγενή τοξοπλάσμωση τις εξής:

- Παιδιά κάτω των δύο ετών στα οποία ανιχνεύθηκαν ειδικά IgM ή IgA αντισώματα τοξοπλάσματος στο περιφερικό αίμα (ή στο αίμα του ομφάλιου λώρου στα νεογνά).
- Κάθε παιδί ηλικίας 6-18 μηνών περίπου στο οποίο ανιχνεύθηκαν IgG αντισώματα τοξοπλάσματος.
- Κάθε παιδί στο οποίο είχε ανιχνευθεί DNA του παρασίτου ή το ίδιο το παράσιτο σε σωματικούς ιστούς ή στον πλακούντα.
- Κάθε παιδί με ανεξήγητη αμφιβληστροειδοπάθεια και IgG αντισώματα τοξοπλάσματος.
- Κάθε παιδί με ανεξήγητη υδροκεφαλία, ενδοκρανιακή αποτιτάνωση, μικροκεφαλία ή μικροφθαλμία και IgG αντισώματα τοξοπλάσματος ή με ορολογικά αποτελέσματα συμβατά με λοίμωξη από τοξόπλασμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Κάθε βρέφος (κάτω των 12 μηνών) με ανεξήγητη ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια και IgG αντισώματα τοξοπλάσματος ή με ορολογικά αποτελέσματα συμβατά με λοίμωξη από τοξόπλασμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Κάθε παιδί με υποτονία, σπασμούς και ψυχοκινητική καθυστέρηση και IgG αντισώματα τοξοπλάσματος ή με ορολογικά αποτελέσματα συμβατά με

λοίμωξη από τοξόπλασμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Επίσης δόθηκαν οι εξής οδηγίες συμπλήρωσης και αποστολής του εντύπου αναφοράς προς την Παιδιατρική Μονάδα Επιτήρησης

“Θα σας χορηγηθεί το παραπάνω έντυπο αναφοράς των υπό μελέτη παιδιατρικών νοσημάτων.

Οι αναφέροντες το νόσημα κλινικοί ιατροί παρακαλούνται να σημειώσουν με X δίπλα σε κάθε νόσημα που αντιμετώπισαν κατά τον προηγούμενο ημερολογιακό μήνα.

Παρακαλείστε, επίσης, να αναφέρετε τον αριθμό των περιστατικών που αντιμετωπίσατε.

Σε περίπτωση που δεν αντιμετωπίσατε κάποιο περιστατικό παρακαλώ σημειώστε X στη μηδενική δήλωση νοσήματος.

Αποστέilate τη δήλωση αναφοράς νοσήματος με fax στην έδρα της Ελληνικής Παιδιατρικής Μονάδας Επιτήρησης στο τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στο τέλος κάθε μήνα.

Σε περίπτωση δήλωσης “θετικού” αποτελέσματος, θα σας αποσταλεί ένα ερωτηματολόγιο για ανάκληση των στοιχείων του ασθενούς και του περιστατικού, της εργαστηριακής διερεύνησης και της κλινικής αντιμετώπισης του.

Τα “θετικά” αποτελέσματα θα αξιολογούνται από τον επιστημονικό συντελεστή της Παιδιατρικής Μονάδας Επιτήρησης, ο οποίος θα ενημερώνει τον αντίστοιχο ερευνητή και ο οποίος με τη σειρά του θα επικοινωνεί άμεσα με τον αναφέροντα κλινικό ιατρό για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου.”

Έντυπο δήλωσης ύποπτου περιστατικού

Σε κάθε δήλωση ύποπτου περιστατικού, ο υπεύθυνος της μελέτης αναλάμβανε την αποστολή του αναλυτικού εντύπου δήλωσης περιστατικού με τα επιμέρους επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά του ατόμου, τους παράγοντες κινδύνου, τον απεικονιστικό και κλινικοεργαστηριακό έλεγχο καθώς και τη θεραπευτική αγωγή.

Ενότητα Α: Στοιχεία παιδιού κατά τη γέννηση

1. Ονοματεπώνυμο:.....

2. Νοσοκομείο γέννησης: γεννήθηκε στο σπίτι

3. Διεύθυνση γονέων:

4. Ημερομηνία γέννησης :/...../..... Άγνωστη

5. Φύλο: Α Θ

6. Βάρος γέννησης (gram.): _____ Άγνωστο

Περίμετρος κεφαλής (cm): _____ Άγνωστο

Ύψος σώματος (cm): _____ Άγνωστο

7. Εβδομάδα κύησης κατά τη γέννηση (εβδ.): _____ Άγνωστη

8. Είδος τοκετού:.....

Ενότητα Β: Στοιχεία μητέρας

1.Ονοματεπώνυμο μητέρας:.....

2.Ηλικία μητέρας :.....

Τηλέφωνο επικοινωνίας.....

3. Καταγωγή μητέρας:

Ελληνική ...Αθίγγανη ...Μουσουλμανική Αλβανική ...Βουλγάρικη Ασιατική ...Αφρικανική
ή Πρώην χωρών Σοβιετικής Ένωσης Αμερικανική....Άλλων χωρών Ευρωπαϊκής
Ένωσης Άλλη

Διευκρινίστε.....

4. Σε ποια πόλη ή σε ποιο νομό κατοικούσε η μητέρα κατά το μεγαλύτερο διάστημα της
εγκυμοσύνης?

Παρακαλώ διευκρινίστε:.....Άγνωστο

*(Για τη διασφάλιση του ιατρικού απορρήτου, η συγκεκριμένη σελίδα θα αποθηκευτεί χωριστά από τα
κλινικά δεδομένα που περιέχονται στα επόμενα φύλλα)*

Ενότητα Γ: Παράγοντες κινδύνου- Μαιευτικό ιστορικό

1. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....

α. ήρθε η έγκυος σε επαφή με οικοσπίτες ή αδέσποτες γάτες;	Ναι	Όχι
β. ασχολήθηκε με το δοχείο καθαρισμού της γάτας;	Ναι	Όχι
γ. ασχολήθηκε με την κηπουρική ή με γεωργικές εργασίες;	Ναι	Όχι
δ. φορούσε γάντια κατά την ενασχόλησή της με την κηπουρική;	Ναι	Όχι
ε. έτρωγε έξω σε εστιατόριο ή παρήγγειλε έτοιμο φαγητό;	Ναι	Όχι
στ. αν ναι, κάθε πότε....	Όχι συχνά	Συχνά Πολύ συχνά Σχεδόν καθημερινά
ζ. πόσες φορές την εβδομάδα έτρωγε κρέας και τα παράγωγά του (κιμά, λουκάνικα);	1 φορά 2 φορές 3 φορές >3 φορές καθημερινά ποτέ	
η. τι είδους κρέας περιείχε η διατροφή της περισσότερη;	χοιρινό βοδινό πρόβειο κατσικίσιο κοτόπουλο ψάρι	
θ. πώς προτιμούσε να τρώει το κρέας σας;	λίγο ψημένο μέτρια ψημένο καλά ψημένο	
ι. πόσες φορές την εβδομάδα έτρωγε λαχανικά;	1 φορά 2 φορές 3 φορές >3 φορές καθημερινά ποτέ	
κ. εργαζόταν σε κτηνιατρείο ή σε pet shop;	Ναι	Όχι
λ. ασχολήθηκε με παρασκευή ζωικών τροφίμων;	Ναι	Όχι
μ. ταξίδεψε σε χώρα του εξωτερικού κατά τη την κύηση?	Ναι	Όχι
Αν ναι, σε ποια;.....		
2. Προηγήθηκε προγεννητικός ορολογικός έλεγχος?		
Ναι Όχι Άγνωστο		
Αν ναι, σε ποιο τρίμηνο;	A'	B' Γ'

3. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενημερώθηκε η μητέρα για την τοξοπλάσμωση;

Ναι Όχι Άγνωστο

Αν ναι, από πού; Γυναικολόγο Φυλλάδιο Τηλεόραση Άλλο

Διευκρινίστε.....

4. Υποψία λοίμωξης της μητέρας κατά την κύηση, παρακαλώ αιτιολογήστε.....

.....

5. Ακολούθησε υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του εμβρύου?

Ναι Όχι Άγνωστο

Παρακαλώ αναφέρατε τα ευρήματα

.....

.....

6. Ακολούθησε αμνιοπαρακέντηση? Ναι Όχι Άγνωστο

Αν ναι, σε ποια εβδομάδα κύησης?.....

Παρακαλώ αναφέρατε τα ευρήματα.....

.....

7. Έλαβε η έγκυος φαρμακευτική θεραπεία?

Ναι Όχι Άγνωστο

Για πόσο χρονικό διάστημα?

- Σπιραμυκίνη
- Πυριμεθαμίνη-Σουλφαθειαζίνη
- Άγνωστο
- Άλλη

Διευκρινίστε.....

Οδηγίες συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου αναφοράς περιστατικού.

Το ερωτηματολόγιο αναφοράς περιστατικού θα σας αποσταλεί αμέσως μετά τη δήλωση περιστατικού εκ μέρους σας.

Παρακαλείστε να απαντήσετε σε όλες τις ερωτήσεις με κεφαλαία και ευανάγνωστα γράμματα.

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από έξι θεματικές ενότητες:

Η α' ενότητα αναφέρεται στα στοιχεία του παιδιού κατά τη γέννηση.

Ονοματεπώνυμο, διεύθυνση των γονέων, νοσοκομείο ή κλινική που γεννήθηκε το παιδί, ημερομηνία γέννησης, το φύλο, το βάρος γέννησης και η εβδομάδα κύησης κατά τον τοκετό.

Η β' ενότητα αναφέρεται στα στοιχεία της μητέρας.

Ημερομηνία γέννησης της μητέρας, εθνικότητα και τόπος διαμονής κατά το πλείστο της εγκυμοσύνης.

Η γ' ενότητα αναφέρεται στα κλινικά δεδομένα του παιδιού.

Γέννηση ζώντος ή νεκρού παιδιού, το στάδιο και η πιθανή αιτία θανάτου κατά την

κύηση.

Οφθαλμολογική εξέταση (ημερομηνία εξέτασης, βλάβες του χοριοαμφιβληστροειδή, οπτική οξύτητα, στραβισμός και λοιπά στοιχεία).

Απεικονιστικός έλεγχος (α/α κρανίου, υπέρηχος εγκεφάλου, αξονική τομογραφία).

Κλινικά ευρήματα συμβατά με συγγενή τοξοπλάσμωση (ημερομηνία διάγνωσης και σχόλια)

Νευρολογική εκτίμηση του ασθενούς και πιθανή διάγνωση εγκεφαλικής παράλυσης.

Η δ' ενότητα αναφέρεται στον εργαστηριακό έλεγχο της συγγενούς τοξοπλάσμωσης.

Αίτια της εργαστηριακής διερεύνησης του περιστατικού, ορολογικός έλεγχος σε δείγμα αίματος της μητέρας, του παιδιού ή στον ομφάλιο λώρο, η εργαστηριακή μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, εξειδικευμένος ορολογικός έλεγχος (PCR, καλλιέργεια κτλ.)

Η ε' ενότητα αναφέρεται στην πιθανή λήψη αντιπαρασιτικής θεραπείας από τη μητέρα ή το παιδί και στη διάρκεια αυτής.

Η στ' ενότητα αναφέρεται στις συμπληρωματικές πληροφορίες που στοιχειοθετούν την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

1.2.2 Δίκτυο εργαστηρίων για την επιβεβαίωση των περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

Για τις ανάγκες της εργαστηριακής επιβεβαίωσης των περιστατικών θεσπίστηκαν 2 εργαστήρια αναφοράς σε Αθήνα και Θεσσαλονίκη:

- Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur, το οποίο λειτουργεί ως κέντρο αναφοράς για τις ανάγκες του εργαστηριακού πρωτοκόλλου της έρευνας
- Μικροβιολογικό Εργαστήριο Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

1.2.3 Κριτήρια κατάταξης περιστατικών (Case definition)

Λόγω αδυναμίας συμμόρφωσης των συμμετεχόντων ιατρών στα κριτήρια αναφοράς, τηρήθηκε ένα απλούστερο σύστημα κατάταξης της νόσου, βασισμένο στον τελευταίο επικρατούντα ορισμό νοσήματος από το Ευρωπαϊκό συμβούλιο για τα επιβεβαιωμένα περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. [European Commission Decision published in the Official Journal of the European Union on April 28th, 2008]

Ως επιβεβαιωμένο (confirmed) περιστατικό Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ορίστηκε, είτε η παρουσία του Τοξοπλάσματος σε ιστούς ή σωματικά υγρά, είτε η παρουσία του DNA του Τοξοπλάσματος σε κλινικό δείγμα, είτε η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα (IgM, IgA, IgG) στο νεογνό, ή τέλος ο επίμονα σταθερός τίτλος Toxoplasma-IgG αντισωμάτων σε βρέφος < 12 μηνών.

Ως πιθανό (probable) περιστατικό ορίσαμε α) κάθε βρέφος < 12 μηνών με ανεξήγητη ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια ή κάθε σύμπτωμα της κλασσικής τριάδας (υδροκεφαλία, ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και μικροφθαλμία) και την παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα ή β) κάθε παιδί >12 μηνών με ανεξήγητη αμφιβληστροειδοπάθεια, υδροκεφαλία, μικροκεφαλία, μικροφθαλμία και την παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα, καθώς και ορολογικά ευρήματα συμβατά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από Τοξόπλασμα κατά τη διάρκεια της κύησης.

1.2.4 Συλλογή δειγμάτων δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης

Σε κάθε αναφορά ύποπτου περιστατικού κατεγράφη όλος ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος (ορολογικός και απεικονιστικός) για τη διερεύνηση του.

Για την εργαστηριακή επιβεβαίωση κατεγράφη ο εκάστοτε έλεγχος από το αναφερόμενο νοσοκομείο, αλλά συλλέχθηκε και δείγμα μητέρας και παιδιού για αποστολή στο Ινστιτούτο Παστέρ για τον ορολογικό έλεγχο, ενώ δείγμα του παιδιού συλλέχθηκε και αποθηκεύτηκε στο Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας για το μοριακό έλεγχο.

Για τις ανάγκες αυτές δημιουργήθηκε εργαστηριακό πρωτόκολλο απευθυνόμενο προς τους κλινικούς γιατρούς:

Εργαστηριακό Πρωτόκολλο

A. Για τη διάγνωση της νόσου στο νεογνό αμέσως μετά τον τοκετό ή σε παιδί ≤ 2 ετών

α) Δείγμα ορού αίματος μητέρας για Toxoplasma IgM, IgG, IgA, Avidity test.

Λαμβάνουμε 3 cc φυγοκεντρημένου ορού σε κίτρινο (ή κόκκινο) σωληνάκι βιοχημικών από περιφερική φλέβα ή αρτηρία. Το δείγμα διατηρείται στους -20 oC στην κατάψυξη.

β) Δείγμα ορού αίματος παιδιού για Toxoplasma IgM, IgG, IgA, Avidity test.

Λαμβάνουμε 1-2cc φυγοκεντρημένου ορού σε κίτρινο (ή κόκκινο) σωληνάκι βιοχημικών από περιφερική φλέβα ή αρτηρία ή από τον ομφάλιο λώρο κατά τον τοκετό. Το δείγμα διατηρείται στους -20 oC στην κατάψυξη.

(στην περίπτωση των νεογνών απαιτούνται επαναλαμβανόμενα δείγματα ορού ανά μήνα έως και το 12ο μήνα της ηλικίας, όταν IgM- και IgG+, για την παρακολούθηση του τίτλου)

γ) Δείγμα ορού αίματος παιδιού για PCR.

Λαμβάνουμε 1-2cc περιφερικού αίματος σε μωβ σωληνάκι (γενικής αίματος) με

αντιπηκτικό και αφού το ανακινήσουμε καλά, το συντηρούμε στους -20 °C στην κατάψυξη ή/ και

δ) Δείγμα ENY (από οσφυονωτιαία παρακέντηση) ή Δείγμα οποιουδήποτε βιολογικού υγρού ή ιστοτεμαχίου ή τεμαχίου τροφοβλάστης (μέσα σε αποστειρωμένο δοχείο χωρίς υλικό συντήρησης) για PCR. Το δείγμα συντηρείται στους -20 °C στην κατάψυξη.

B. Για τη διάγνωση της νόσου στο παιδί σε οποιαδήποτε ηλικία > 2 ετών έως 14 ετών

α) Δείγμα ορού αίματος παιδιού για Toxoplasma IgM, IgG, IgA, Avidity test.

Λαμβάνουμε 3 cc φυγοκεντρημένου ορού σε κίτρινο (ή κόκκινο) σωληνάκι βιοχημικών από περιφερική φλέβα ή αρτηρία. Το δείγμα διατηρείται στους -20 °C στην κατάψυξη.

β) Δείγμα ορού αίματος παιδιού για PCR

Λαμβάνουμε 2-4cc περιφερικού αίματος σε μωβ σωληνάκι (γενικής αίματος) με αντιπηκτικό και αφού το ανακινήσουμε καλά, το συντηρούμε στους -20 °C στην κατάψυξη ή/ και

γ) Δείγμα ENY (από οσφυονωτιαία παρακέντηση) ή Δείγμα οποιουδήποτε βιολογικού υγρού ή ιστοτεμαχίου (μέσα σε αποστειρωμένο δοχείο χωρίς υλικό συντήρησης) για PCR. Το δείγμα συντηρείται -20 °C στην κατάψυξη.

Η μεταφορά των δειγμάτων που συλλέχθηκαν έγινε σε ειδικές θήκες μεταφοράς με παγοκύστεις με υπηρεσία ταχυμεταφοράς για την ελαχιστοποίηση του χρόνου αποθήκευσης και επεξεργασίας. Η αποθήκευση των ορολογικών δειγμάτων έγινε στο Εργαστήριο Παρασιτικών Νόσων του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, ενώ τα δείγματα που έχουν συλλεχθεί έως τώρα για τη μοριακή ανίχνευση του τοξοπλάσματος (14

δείγματα) αποθηκεύτηκαν σε κατάψυξη -20ο C για την αποφυγή αλλοίωσης των.

2. Αποτελέσματα δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης

2.1 Αποτελέσματα μηνιαίων αναφορών του δικτύου στη μονάδα

Συνολικά στο α' στάδιο της Επιτήρησης (έως και τον Απρίλιο του 2006) ελήφθησαν 432 μηνιαίες αναφορές κ των οποίων:

159 (36,8%) ως έντυπα μηνιαίων αναφορών με φαξ

340 (78,7%) αναφορές ελήφθησαν τηλεφωνικώς με υπενθύμιση των κλινικών ιατρών.

68 (15,74%) αναφορές δηλώθηκαν ταυτόχρονα τηλεφωνικώς και εντύπως με φαξ.

Σε 24 (5,55%) από τις μηνιαίες αναφορές δηλώθηκαν ύποπτα περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Συνολικά αφορούσαν 35 ύποπτα περιστατικά.

Τα 4 από τα 35 (11,4%) ήταν διπλή δήλωση περιστατικού από διαφορετικό όμως κλινικό ιατρό που εξέτασε το παιδί σε κάποιο άλλο στάδιο της παρακολούθησής του και άλλα 11 (31,4%) από τις αναφορές του Ινστιτούτου Pasteur που αφορούσαν στα υπάρχοντα περιστατικά.

[Τελικό σύνολο ύποπτων περιστατικών: 20]

Η τακτική καταγραφή των περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2007, όταν το δίκτυο σταδιακά κάλυπτε 86% του παιδιατρικού πληθυσμού (Θεσσαλία, Μακεδονία, Θράκη, Πελοπόννησος, Στερεά Ελλάδα και Αττική), ενώ μέχρι τον Ιανουάριο του 2008 συμπεριλήφθη το 95% του Ελληνικού παιδιατρικού πληθυσμού (συμπεριλαμβανομένων της Κρήτης και της Ηπείρου, καθώς και απομακρυσμένων περιοχών που στερούνται δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας

περίθαλψης). Ο αντίστοιχος αριθμός κλινικών ιατρών περιορίστηκε σε 30 συμμετέχοντες στο δίκτυο προς καλύτερο έλεγχο και καταγραφή.

Συνολικά στο Β' στάδιο της μελέτης (Μάιος 2007- Απρίλιος 2008) καταγράφηκαν από τη Μονάδα Επιτήρησης 333 μηνιαίες αναφορές (συμπεριλαμβάνουν και μηδενικές δηλώσεις) για Συγγενή Τοξοπλάσμωση.

Από τις ανωτέρω αναφορές δήλωσης νοσήματος, οι 117 (35,13%) παρελήφθησαν με fax, ενώ οι 216 (64,86%) ελήφθησαν τηλεφωνικώς.

Ανάμεσα στις 333 δηλώσεις - αναφορές αναφέρθηκαν συνολικά 25 (7,5%) περιστατικά ύποπτα για Συγγενή Τοξοπλάσμωση. Τα 2 (8%) από τα 25 περιστατικά αφορούσαν σε διπλή δήλωση από διαφορετικό όμως κλινικό ιατρό που εξέτασε το παιδί σε κάποιο άλλο στάδιο της παρακολούθησής του.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου επιτήρησης Μάιος 2007 - Απρίλιος 2008 καταγράφηκαν 25 ύποπτα περιστατικά, εκ των οποίων 8 (32%) επιβεβαιωμένα περιστατικά.

Συνολικά έως το Δεκέμβριο του 2009 συλλέχθηκαν 1320 κάρτες δήλωσης από τη Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης. Υπενθύμιση χρειάστηκε στο 65% των συμμετεχόντων ιατρών, αλλά ο ρυθμός απάντησης των συμμετεχόντων έφτασε στο 100%.

Στο δίκτυο δηλώθηκαν συνολικά 85 περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης και για τα 3 έτη της μελέτης (2006-2009): 43 από παιδίατρο, 39 από νεογνολόγο, 3 από οφθαλμίατρο και κανένα αρχικώς από νευρολόγο.

Ταξινόμηση ύποπτων, πιθανών και επιβεβαιωμένων περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης κατά τη διάρκεια της μελέτης σύμφωνα με την πηγή

	Αριθμός κλινικών ιατρών	CT reported	CT suspected	CT confirmed	CT probable
νεογνολόγοι	7	39	39	5	3
παιδιάτροι	18	43	24	9	4
οφθαλμίατροι	3	3	0	0	0
νευρολόγοι	2	0	0	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	30	85	63	14	7

2.2 Ταξινόμηση δηλωθέντων περιστατικών σε ύποπτα, πιθανά και επιβεβαιωμένα

Από τα 85 περιστατικά που δηλώθηκαν στις μηνιαίες αναφορές τα 22 (25,88%) εξαιρέθηκαν της μελέτης διότι: α) αφορούσαν είτε σε πιθανά περιστατικά Επίκτητης Τοξοπλάσμωσης, β) ήταν διπλοαναφορές από διαφορετικούς κλινικούς ιατρούς σε άλλο στάδιο εξέτασης του ίδιου ασθενούς, γ) υπήρξε απροθυμία γονέων να συμμετέχουν τα παιδιά τους στο follow up ή λόγω μετακόμισης τους και ελλιπούς παρακολούθησης των.

Τα εναπομείναντα περιστατικά ταξινομήθηκαν από την αρχή βάσει του Case Definition:

Αρχικώς ζητήθηκε από τους κλινικούς γιατρούς να δηλώσουν κάθε νεογνό ή βρέφος

<12 μηνών ή κάθε θνησιγενές νεογνό με υποψία Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. (Σε βρέφη > 12 μηνών η ύπαρξη Toxoplasma-IgM και Toxoplasma-IgA μπορεί να υποδηλώνουν επίκτητη λοίμωξη).

Ως *ύποπτο (suspected)* χαρακτηρίστηκε κάθε περιστατικό με θετικά ειδικά αντισώματα IgM, IgG, IgA για Toxoplasma ή κλινικά ευρήματα υδροκεφαλίας, ενδοκράνιων αποτιτανώσεων, μικροκεφαλίας, αμφιβληστροειδοπάθειας, μικροφθάλμιας, ανεξήγητης λεμφαδενοπάθειας και ηπατοσπληνομεγαλίας κατά τη βρεφική ηλικία.

Ως *πιθανό (probable)* ορίστηκε κάθε περιστατικό βρέφους < 12 μηνών με ανεξήγητη ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια ή οποιοδήποτε σύμπτωμα της κλασσικής τριάδας (υδροκέφαλου, ενδοκρανιακών αποτιτανώσεων και χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας) και παρουσία Toxoplasma IgG αντισώματα με στοιχεία επιβεβαιωμένης μητρικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης ή κάθε ασυμπτωματικό βρέφος <12 μηνών με υψηλό τίτλο αντισωμάτων Toxoplasma (IgG >300 IU/ml) και με στοιχεία επιβεβαιωμένης μητρικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ως *επιβεβαιωμένο (confirmed)* ορίστηκε κάθε κλινικά διαγνωσμένο περιστατικό (ασυμπτωματικό ή όχι) από την παρουσία του παρασίτου στα ιστούς ή τα σωματικά υγρά, και/ ή την ανίχνευση DNA του Toxoplasma gondii σε κλινικό δείγμα, και/ή την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων για Toxoplasma στο νεογέννητο, και/ή τον σταθερά αυξημένο τίτλο ειδικών Toxoplasma-IgG αντισωμάτων σε βρέφος έως 12 μηνών.

Από τα εναπομείναντα 63 περιστατικά ύποπτα για Συγγενή Τοξοπλάσμωση τα 14 αποδείχθηκαν επιβεβαιωμένα και τα 7 πιθανά σύμφωνα με τα κριτήρια μας.

Ανάμεσα στα 21 επιβεβαιωμένα και πιθανά περιστατικά, 7 (33,3%) ασθενείς παρουσίασαν σοβαρή μορφή της νόσου, εκ των οποίων 3 με αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια και ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και 1 ασθενής με πολλαπλές ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις και υπερτονία.

2.3 Ταξινόμηση των δηλωθέντων περιστατικών στο δίκτυο επιτήρησης

α. Καταγωγή

Από τα 63 δηλωθέντα περιστατικά: 33 ήταν Ελληνικής καταγωγής (54%), 16 Αλβανικής καταγωγής (25%), 2 Βουλγαρικής καταγωγής (3%), 5 από χώρες της πρώην ΕΣΣΔ (8%), 6 Μουσουλμανικής καταγωγής (8%) και 1 καταγόταν από τη Ρουμανία (2%).

β. Νοσοκομείο-Περιφέρεια αναφοράς

Τα ύποπτα περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης γεννήθηκαν ή αναφέρθηκαν σε Νοσοκομεία ή Ιδιωτικά Μαιευτήρια των παρακάτω περιφερειών: 19 περιστατικά στη Θεσσαλία, 18 σε Αθήνα-Πειραιά, 5 στην Πελοπόννησο, 7 στην Κρήτη και νησιά των Κυκλάδων, 1 στα Ιωάννινα και 13 στη Μακεδονία (εκ των οποίων 1 γεννήθηκε στην Ουκρανία και 1 στη Βουλγαρία κι αργότερα αναφέρθηκαν σε νοσοκομεία της Θεσσαλονίκης για διερεύνηση).

γ. Ηλικία ασθενών

Από τα 63 δηλωθέντα περιστατικά 1 αφορά σε τεχνητή διακοπή της κύησης και τα υπόλοιπα κατανέμονται σε 46 νεογνά ηλικίας 0-30 ημερών, 11 βρέφη ηλικίας 2-12

μηγνών και 6 παιδιά ηλικίας 2-12 χρονών.

Μέσος όρος ηλικίας ασθενών κατά τη διάγνωση 20 ημερών.

δ. Βάρος γέννησης ασθενών και ηλικία κύησης κατά τον τοκετό

- Από τα 63 περιστατικά: 9 (14,3%) περιστατικά παρουσίαζαν χαμηλό βάρος γέννησης <2500gr, 9 (14,3%) περιστατικά άγνωστο βάρος γέννησης (μεγαλύτερα παιδιά σε ηλικία, παιδιά που γεννήθηκαν σε άλλη χώρα, αθίγγανοι) και τα υπόλοιπα 45 φυσιολογικό βάρος γέννησης από 2600 έως 4200 gr.

4 νεογνά ήταν πρόωρα με ηλικία κύησης από 33-35 wk (το ένα οφείλεται σε πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα)

6 νεογνά με οριακή προωρότητα με ηλικία κύησης 36-37wk

2 παρατασιακά νεογνά με ηλικία κύησης 41 wk

Τα υπόλοιπα 50 παιδιά όλων των ηλικιών ήταν τελειόμηνα.

1 τεχνητή διακοπή κύησης στην 13η εβδομάδα κύησης

ε. Ταξινόμηση αιτίου παραπομπής για περαιτέρω διερεύνηση

Τα δηλωθέντα περιστατικά ταξινομήθηκαν και βάσει αιτίου εισαγωγής στα τριτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα:

2 διερευνήθηκαν λόγω “αναφερόμενης απώλειας όρασης - θόλωσης όρασης /έκπτωσης οπτικής οξύτητας”

1 περιστατικό λόγω μικροκεφαλίας (<3η ΕΘ)

1 βρέφος λόγω επεισοδίου σπασμών

1 νεογνό με IUGR (ενδομήτρια δυστροφία στην ανάπτυξη)

1 νεογνό με ανεξήγητη προωρότητα

1 νεογνό με ηπατοσπληνομεγαλία

1 παιδί με πάρεση περιφερικού τύπου και τραχηλική λεμφαδενίτιδα

1 παιδί με πάρεση προσωπικού νεύρου και συνοδό απώλεια όρασης

20 περιστατικά είχαν διάγνωση εισόδου “πιθανή συγγενής τοξοπλάσμωση”

34 περιστατικά “έλεγχος πιθανής συγγενούς λοίμωξης” λόγω ιστορικού πρωτοπαθούς λοίμωξης της μητέρας στην εγκυμοσύνη.

στ. Ηλικία κύησης εμβρύου κατά την πρωτοπαθή μητρική λοίμωξη

Ανάλογα με το τρίμηνο κύησης που συνέβη η ορομετατροπή και διαγνώσθηκε η πρωτοπαθής μητρική λοίμωξη έχουμε: 22 (35%) περιστατικά που φαίνεται να μολύνθηκαν στο 1ο τρίμηνο της κύησης, 16 (25%) στο 2ο τρίμηνο της κύησης, 19 (30%) στο 3ο τρίμηνο της κύησης, 1 (2%) περιστατικό δηλώθηκε με ελεύθερο περιγεννητικό ιστορικό, ενώ σε 5 (8%) από τα περιστατικά δεν κατέστη εύκολο να βρεθεί το περιγεννητικό τους ιστορικό. Όλα τα περιστατικά αφορούσαν σε ελεύθερη σύλληψη, ενώ 2 από τα 63 περιστατικά ήταν IVF σύλληψη.

Στην πλειοψηφία των περιστατικών ο ορολογικός έλεγχος της μητέρας με τις ειδικές ανοσοσφαιρίνες Toxo-IgM, Toxo-IgA και Toxo-IgG αποδείχτηκε θετικός με υψηλούς τίτλους. Τακτική ορολογική παρακολούθηση των τίτλων των ειδικών ανοσοσφαιρινών είχαμε σε 19 περιστατικά, ενώ η Avidity για προσδιορισμό της ηλικίας των IgG ανοσοσφαιρινών μόνο σε 11 περιπτώσεις. Σε όλα τα περιστατικά η μητρική Toxo-IgM ήταν θετική, η ειδική Toxo-IgA ήταν σε ένα αρνητική και σε 3 περιστατικά ήταν θετική. Σε 6 περιγεννητικά ιστορικά είχαμε την ένδειξη Toxo-IgM (+)-Toxo-IgG (+) χωρίς

αναφερόμενους τίτλους. Σε 23 περιστατικά αναγραφόταν πρωτοπαθής μητρική λοίμωξη και στα οποία απουσίαζε ο έλεγχος.

ζ. Προγεννητικός υπερηχογραφικός έλεγχος

Το υπερηχογράφημα στο πρώτο τρίμηνο γίνεται με σκοπό να διαπιστωθεί ότι η εγκυμοσύνη εξελίσσεται ομαλά μέσα στη μήτρα και να προσδιορισθεί ο αριθμός των εμβρύων και η καρδιακή τους λειτουργία. Μεταξύ 10ης–14ης εβδομάδας γίνεται η μέτρηση της Αυχενικής Διαφάνειας (ανίχνευση συνδρόμου Down), ο έλεγχος της βασικής ανατομίας του εμβρύου και καθορίζεται η ηλικία της κύησης με ακρίβεια (+/- 1 εβδομάδα).

Στο δεύτερο τρίμηνο γίνεται λεπτομερής έλεγχος (Υπερηχογράφημα β-επιπέδου) της ανάπτυξης και της διάπλασης όλων των οργάνων και των μελών του εμβρύου. Με την εξέταση αυτή μπορεί να ανιχνευτεί πάνω από 70% των σοβαρών συγγενών ανωμαλιών, αυξάνοντας έτσι την διαγνωστική ικανότητα του υπερηχογραφήματος του α' τριμήνου.

Στο τρίτο τρίμηνο εξετάζεται η ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, η ποσότητα του αμνιακού υγρού και η ακριβής θέση του πλακούντα. Με το Υπερηχογράφημα Doppler αξιολογείται η κυκλοφορία του αίματος από τον πλακούντα προς το έμβρυο και η ροή του αίματος σε όλα σχεδόν τα αγγεία του εμβρύου.

Αναλυτικά στη μελέτη: 8 γυναίκες δεν είχαν τον απαιτούμενο τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο και σε 7 περιπτώσεις ήταν άγνωστο, διότι δεν κατέστη η επικοινωνία με τη μητέρα. Από τα λοιπά περιστατικά είχαμε συγκεκριμένα ένα Echo κύησης με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και IUGR, μία περίπτωση με ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη IUGR, ένα έμβρυο SGA (small for gestational age), ένα κύημα με

πολυδράμνιο και πιθανή αγενεσία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, όπως επίσης και 2 περιπτώσεις από δίδυμη κύηση (διζυγωτικά, διαμνιακά, μονοχοριακά) και στον προγεννητικό έλεγχο στο μεν πρώτο ο υπερηχογραφικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, ενώ το δεύτερο έδειξε υδροκεφαλία με διεύρυνση των ινιακών κεράτων των πλαγίων κοιλιών. Στα υπόλοιπα 42 περιστατικά ο υπερηχογραφικός έλεγχος της κύησης δεν έδειξε παθολογικά ευρήματα και χαρακτηρίστηκε ως φυσιολογικός για την ηλικία κύησης.

η. Αμνιοπαρακέντηση

Η προγεννητική διάγνωση της νόσου στο έμβρυο απαιτεί αμνιοπαρακέντηση. Η διάγνωση της συγγενούς τοξοπλάσμωσης προγεννητικά επιτυγχάνεται με την ανίχνευση του παρασίτου στο αμνιακό υγρό ή στο αίμα του ομφαλίου λώρου ή με τον προσδιορισμό του ειδικού IgM ή IgA για *Toxoplasma gondii* στο αίμα του ομφαλίου λώρου. Η ανίχνευση του *T. gondii* DNA σε εργαστήριο αναφοράς αποτελεί μια ασφαλή μέθοδο διάγνωσης.

Συνολικά αμνιοπαρακέντηση έγινε σε 26 κύηματα (41%), σε 29 περιπτώσεις είχαμε την πληροφορία πως δεν κρίθηκε αναγκαίο να γίνει ή δεν έγινε (46%) και άγνωστο αν έγινε σε 8 περιστατικά λόγω κενών στο ιστορικό (13%).

Από τις 26 αμνιοπαρακεντήσεις οι 23 είχαν αρνητικό αποτέλεσμα, 2 είχαν θετική PCR αμνιακού υγρού στο *Toxoplasma* (η πρώτη στην 20η εβδομάδα κύησης και η δεύτερη στην 32η) και σε ένα άλλο περιστατικό η PCR στην 20η εβδομάδα κύησης ήταν αρνητική, ενώ η επαναληπτική (προς επιβεβαίωση της διάγνωσης) στην 30η εβδομάδα κύησης ήταν θετική.

Συνολικά οι αμνιοπαρακεντήσεις που έγιναν ταξινομούνται χρονικά ως εξής: 2 στη 13η εβδομάδα κύησης, 3 στη 18η ΕΚ, 10 στη 20η ΕΚ, 2 στην 21η ΕΚ, 3 στην 22η ΕΚ, 3 στην 24η ΕΚ, 1 στην 26η ΕΚ, 1 στην 30η ΕΚ και 1 στην 32η εβδομάδα κύησης.

θ. Διάρκεια θεραπείας

Από τα δηλωθέντα περιστατικά 40 έγκυες γυναίκες (63%) έλαβαν θεραπεία για την αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς λοίμωξης. Σε 18 (29%) γυναίκες δεν κρίθηκε αναγκαίο να λάβουν θεραπεία, ενώ σε 5 (8%) ήταν άγνωστο αν έλαβαν.

Συγκεκριμένα 7 γυναίκες έλαβαν θεραπεία για 1 μήνα, 2 γυναίκες θεραπεία για 1,5 μήνα, 6 έλαβαν για 2 μήνες, 10 γυναίκες έλαβαν για 3 μήνες, 3 γυναίκες για 4 μήνες, 9 μητέρες έλαβαν για 5 μήνες, 1 μητέρα έλαβε για 6 μήνες και 2 έλαβαν για 7 μήνες.

Στην πλειοψηφία τους (38 από τις 40) έγκυες γυναίκες έλαβαν spiramycin (Spiramycin), μία έλαβε ερυθρομυκίνη (Erythromycin) και άλλη μία έλαβε συνδυασμό pyrimethamineς-σουλφαθειαζίνης (Daraprim-Sulphadiazine).

Αναλυτική διερεύνηση των επιβεβαιωμένων περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Α/α	Φύλο	Χ.Η.	Καταγωγή	Η.Κ.	Περιγεννητικό -Μαιευτικό Ιστορικό	Θεραπεία
1	άρρεν	2 μην	Βουλγαρία	39η		Όχι
Toxo IgM+-Toxo IgG + (άγνωστο τρίμηνο)						

2	άρρεν	25ημ	Ρουμανία	35η	Toxo IgM:0,78(+), Toxo IgG:520(+),Toxo Όχι IgA:0,95(+/-) (27η ΕΚ)	
3	άρρεν	1ημ	Καζακστάν	41η	Toxo IgM:0,72(+),Toxo IgG:99(+), Toxo IgA:0,3(-) Όχι Avidity:0,014(high) (32η ΕΚ)	
4	θήλυ	2ημ	Ελλάδα	36η	Toxo IgM:0,72(+),Toxo IgG:99(+), Toxo IgA:0,3(-) Όχι Avidity:0,014(high) (24η ΕΚ)	
5	άρρεν	1ημ	Αλβανία	35η	IUGR 3ου τριμήνου Toxo IgG(+) και Toxo IgM(+) της μητέρας στην για 4 μήνες Αλβανία Toxo IgG:84IU/ml Toxo IgM:4,47 Toxo IgA 2,3 (Pasteur)	σπιραμυκίνη
6	άρρεν	2ημ	Ελλάδα	37η	ορομετατροπής στην 35η εβδομάδα κύησης	σπιραμυκίνη για 1 μήνα
7	θήλυ	3ημ	Μουσουλμ ανική	39η	στο 1ο τρίμηνο της κύησης (9η ΕΚ) Toxoplasma IgM: 23 Toxoplasma IgG: 56 και σε επανέλεγχο 2 βδομάδες μετά Toxoplasma IgG:63 Toxoplasma IgM (-)	Όχι
8	άρρεν	2ημ	Αλβανία	39η	ορομετατροπής στο 3ο τρίμηνο της κύησης [Toxoplasma IgM (-) Toxoplasma IgG 361 IU/ml και για 1 μήνα 2 μήνες μετά Toxoplasma IgG:863 IU/ml και Toxoplasma IgM:0,98]	σπιραμυκίνη
9	άρρεν	35ημ	Αλβανία	39η	SGA νεογνό στο 2ο τρίμηνο της κύησης Toxoplasma για 2 IgG:152IU/ml Toxoplasma IgM : (+) Avidity:0,256 μήνες ,την	σπιραμυκίνη

				low	οποία διέκοψε αφ' εαυτού
10	άρρεν	8μ	Ελλάδα	Άγνωσ το	ορομετατροπής στον 4ο μήνα κύησης σπιραμυκίνη για 4 μήνες
11	άρρεν	12ημ	Ελλάδα	37η	ορομετατροπή στην 26η εβδομάδα κύησης σπιραμυκίνη για 4 μήνες
12	άρρεν	5ημ (αθίγγανη)	Ελλάδα	28η	Άγνωστο Όχι
13	άρρεν	44ημ	Ελλάδα	37η	δίδυμη κύηση (διζυγωτικά, διαμνιακά, μονοχοριακά). σπιραμυκίνη Λόγω της ορομετατροπής στην 20η εβδομάδα κύησης για 3 μήνες έγινε εμβρυικό MRI, η οποία αποκάλυψε υδροκεφαλία (ινιακά κέρατα πλαγίων κοιλιών) στο Α' δίδυμο. Η PCR αμνιακού υγρού ήταν αρνητική
14	άρρεν	1ημ	Ελλάδα	37η	πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση στην 22η εβδομάδα σπιραμυκίνη κύησης-Υπερηχοτογραφικός έλεγχος εμβρύου με για 3 μήνες φυσιολογικά ευρήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

A/α	Σωματομετρικά ευρήματα	Κλινική εξέταση	Οφθαλμολογική εξέταση/Βυθοσκόπηση	Νευρολογική εξέταση
1	Εντός φυσιολογικών ορίων	Φυσιολογική	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
2	ΠΚ<3ηΕΘ	Μικροκεφαλία Πετεχειώδες εξάνθημα	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Υπέρταση

3	Εντός φυσιολογικών ορίων	Ήκτερος 24ωρου	1ου Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
4	Εντός φυσιολογικών ορίων	Ήκτερος 24ωρου Ηπατοσπληνομεγ αλία	1ου Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Ύποπτη
5	Εντός φυσιολογικών ορίων	Φυσιολογική	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Έντονη υποτονία
6	Εντός φυσιολογικών ορίων	Ήκτερος 24ωρου	1ου χοριοαμφιβληστροειδιτίδα οφθαλμού κροταφικά της ωχράς.	αριστερού Φυσιολογικά ευρήματα
7	Εντός φυσιολογικών ορίων	Ήκτερος 24ωρου	1ου Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
8	ΠΚ<3η ΕΘ	Μικροκεφαλία	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
9	ΒΓ<10η ΕΘ	SGA	χοριοαμφιβληστροειδική ουλή δεξιά και ανενεργής χοριοαμφιβληστροειδικη ουλή αριστερά	Υποτονία
10	Εντός φυσιολογικών ορίων	Φυσιολογική	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
11	Εντός φυσιολογικών ορίων	ηπατομεγαλία >3 cm	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματ

12	Εντός φυσιολογικών ορίων	Ηπατοσπληνομεγ αλία (Ηπαρ ψηλαφητό >2 cm, Σπλήνας ψηλαφητός >3 cm)	Φυσιολογικά ευρήματα άμφω	Φυσιολογικά ευρήματα
13	ΠΚ>90ηΕΘ	Υδροκεφαλία Ηπατομεγαλία >2, 5cm	Ενεργές χοριοαμφιβληστροειδικές εστίες (Δεξιός οφθαλμός: ενεργός εστία ρινικά της Έντονη υποτονία θηλής-Αριστερός οφθαλμός: ενεργός εστία κεντρικά και στην περιφέρεια) Αποτίμηση όρασης: απώλεια άμφω	
14	Εντός φυσιολογικών ορίων	Φυσιολογική	δυο χοριοαμφιβληστροειδικές εστίες δεξιού Έντονη οφθαλμού και μία χοριοαμφιβληστροειδική υποτονίαΈντονη αριστερού οφθαλμού.	υποτονία

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

A/a	A/a	U/S	CT εγκεφάλου	MRI εγκεφάλου	Echo κοιλίας	HEΓ
	κρανίου	εγκεφάλου				
1	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	φυσιολογικό
2	αποτιτανώσ εις και εις κρανιοσυνο στέωση	επασβεστώσ αποτιτανώσεις περικοιλιακά σε βασικά γάγγλια και θάλαμο	αποτιτανώσεις	μικροκυστική εγκεφαλομαλακία	Φυσιολογικά ευρήματα	χαμηλά δυναμικά σε κεντρικές περιοχές
3	Χωρίς	Φυσιολογικά	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Φυσιολογικά	φυσιολογικό

		παθολογικά ευρήματα			ευρήματα	
		ευρήματα				
4	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Διάχυτη υπόπυκνη απεικόνιση της λευκής ουσίας στα πλαίσια ανωριμότητας	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
5	Δεν έγινε	Δεν έγινε	αποτιτανώσεις	αποτιτανώσεις	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
6	Δεν έγινε	αποτιτανώσεις	αποτιτανώσεις	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
7	Χωρίς παθολογικά ευρήματα	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
8	Χωρίς παθολογικά ευρήματα	μικρή διάταση πλαγίων κοιλιών	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
9	Δεν έγινε	Δεν έγινε	μικροεπασβεστώσεις στην υποφλοιώδη λευκή ουσία του μετωπιαίου και αριστερού	Επασβεστώσεις	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε

				βρεγματικού λοβού, όπως επίσης και στο τοίχωμα του μετωπιαίου κέρατος της αριστερής πλάγιας κοιλίας και στο σώμα των πλαγίων κοιλιών.		
10	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε
11	Δεν έγινε	Δεν έγινε	IVH	Ιουάμορφες βαθμού αποτιτανώσεις	στικτέςΦυσιολογικά σεευρήματα	Δεν έγινε
				αριστερά σεαμφότερα τα εγκεφαλικά φάση λύσης,ημισφαίρια, υπόπυκνες αυξημένη περιοχές αριστερά ηχογένεια κροταφικά και βρεγματικά θαλαμοραβδωτ και δεξιά κροταφο- ών αρτηριώνβρεγματο-ινιακά. άμφω και παρουσία 2 παρεγχυματικό ν αποτιτανώσεων		
12	Δεν έγινε	Φυσιολογι κά	Δεν έγινε	Φυσιολογικά ευρήματα	Ήπια ☐ διαστάσεων και	Δεν έγινε

	ευρήματα		προβολή του κάτω χείλους του (δε) ηπατικού λοβού κατά 1,3 cm-αύξηση διαστάσεων σπληνός κατά 7,3cm	
13	Δεν έγινε υδροκεφαλ ία	Δεν έγινε	Διάταση πλαγίων ήπαρ αυξημένο Ωτοακουστικές κοιλιών-H (δε) στο με οριακές εκπομπές επίπεδο των ινιακών διαστάσεις παθολογικές. κεράτων(δ=42mm)-H (αρ) στο επίπεδο των ινιακών κεράτων(δ=33mm)- Ατροφία λευκής ουσίας περικοιλιακά τόσο στη βρεγματική, όσο και στην ινιακή- Πορεγκεφαλικού τύπου βλάβες στην (αρ) πρόσθια μετωπιαία χώρα και σε μικρότερο βαθμό στην (αρ και δε)βρεγματική	
14	Δεν έγινε Λεπτοφυής Όπισθεν απεικόνιση οβελιαίας μετωπιαίω ραφής		φυσιολογικά ευρήματα φυσιολογικά ευρήματα	Δεν έγινε

ν κεράτων- προβάλλει
 ανώμαλη στικτό
 πάχυνση ακτινοσκοπικό
 του σημείο(χωρίς
 χοριοειδούς χαρακτήρα
 ς αποτιτάνωσης
 πλέγματος)
 της
 (δε)πλάγια
 ς κοιλίας-
 υπόνοια
 υποεπένδυ
 ματικής
 αιμορραγία
 ς

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

A/α	Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας	Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού	PCR
1	IgM-IFA:2,45 IgG-IFA:276 IgA-ELISA:1,28 Avidity:0,093 (Instituto Pasteur)	Εργαστήριο 1ης διάγνωσης: IgM-ELISA:Αίματος (-) 0,634 IgG-ELISA: 258,3 IU/ml Εργαστήριο αναφοράς : IgM-IFA: 1,12 IgG- IFA: 161 IgA-ELISA:0,5 Avidity:0,063 ENY IgG-IFA:18 IU/ml	
2	1ο δείγμα:Toxo IgM:2 -Toxoplasma IgG:>300 IU/ml 2ο δείγμα:Toxoplasma IgM:10,4 Toxoplasma IgG:>400IU/ml 3ο δείγμα: Toxoplasma IgM:78,5 Toxoplasma IgG:394,1 IU/ml	Εργαστήριο 1ης διάγνωσης: IgM-ELISA:Αίματος (+) 0,78 IgG-ELISA: 520IU /ml IgA:0,95 Εργαστήριο αναφοράς : IgM -IFA: (-) IgG- IFA: 136 IgA-ELISA:0,5 Avidity:0,063	

- 4ο δείγμα: Toxoplasma IgM:78 Toxoplasma
IgG:520 IU/ml Toxoplasma IgA:0,95
- 3 Toxo IgM:0,72(+), Toxoplasma IgG:99(+), Εργαστήριο αναφοράς: IgM -IFA: 0,22 IgG-Αμνιακό (+)
Toxoplasma IgA:0,3(-) Avidity:0,014(high) IFA: 113
ENY IgG-IFA:19 IU/ml ENY (-)
- 4 Toxoplasma IgG:274IU/ml Toxoplasma IgM-ELISA: 0,3 IgG-ELISA: 35,4 IU/ml Αμνιακό (+)
IgM:2,82 Toxoplasma IgA:0,2(εργαστήριο
αναφοράς) Toxoplasma IgG: 35,6 IU/ml
Toxoplasma IgM:0,32 (εργαστήριο
διερεύνησης)
- 05545 Toxoplasma-IgG:84IU/ml Toxoplasma-Toxoplasma-IgG:24,7 IU/ml Toxoplasma-ENY (+)
55555 IgM:4,47 Toxoplasma-IgA 2,3 IgM: 5,19 Toxoplasma-IgA: 1,3
5/11/2 Avidity:0,042
2 Toxoplasma-IgG στο ENY 69 IU/ml
- 6 Toxoplasma IgG>300IU/ml Toxoplasma Αίμα (+)
IgM:0,25 Toxoplasma IgA:0,1
- 7 Toxoplasma IgG:40,30 IU/ml Toxoplasma Εργαστήριο 1ης διάγνωσης: IgM-ELISA: (-) Αίμα (+)
IgM:6,1 IgG-ELISA: 62,1 IU/ml Avidity:0,789
Εργαστήριο αναφοράς (ΑΠΘ) : IgM -IFA:
0,03 IgG-IFA: 49 IgA-ELISA:0,29
- 8 Toxoplasma IgG>300IU/ml Toxoplasma IgM:Εργαστήριο αναφοράς: Toxoplasma Αίμα (+)
0,57 Toxoplasma IgA:0,41 (Pasteur) IgG >300IU /ml Toxoplasma IgM:0,09
Toxoplasma IgG:166IU/ml Toxoplasma IgM:Toxoplasma IgA:0,01 Avidity:0,041
20 Toxoplasma IgA:30 Avidity Εργαστήριο 1ης διάγνωσης: Toxoplasma
0,931(νοσοκομείο διερεύνησης) IgG:130 IU/ml Toxoplasma IgM (-)
Toxoplasma IgA (-)
- 9 Toxoplasma IgG:152IU/ml Toxoplasma IgM :Εργαστήριο 1ης διάγνωσης: IgM-ELISA: Αίμα (-)

	(+) Avidity: 0,256 low	0,634 IgG-ELISA: 258,3 IU/ml	ENY (+)
		Εργαστήριο αναφοράς: IgM-IFA: 1,12	
		IgG-IFA: 161 IgA-ELISA:0,5 Avidity:	
		0,063	
		Το νεογνό παρακεντήθηκε για ENY ,στο	
		οποίο IgG-IFA:18 IU/ml	
10	Ιστορικό ορομετατροπής στον 4ο μήνα κύησης Toxoplasma	IgG>400IU/ml	και Αίμα (-)
		Toxoplasma IgM:3,8	ENY (+)
11	Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας: Toxoplasma	Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού κατά την	ENY (+)
	IgG 290 IU/ml Toxoplasma IgM 2,4(Ιδιωτικόεισαγωγή: Toxoplasma IgG 1428,4 IU/ml	Αίμα (-)	
	εργαστήριο)	ELISA,Toxoplasma IgM 0,709 ELISA	Ομφαλίου (-)
	Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας (Παστέρ)	Εργαστηριακός έλεγχος (Ινστιτούτο	οούρα (-)
	Toxoplasma IgG: 1385 IU/ml Toxoplasma IgM:Παστέρ): Toxoplasma IgG: 818 IU/ml		
	1,08 Toxoplasma IgA: 1,46 Avidity: 0,149 low Toxoplasma IgM:2,42 Toxoplasma IgA		
		0,86 Avidity 0,230	
12		Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού Toxoplasma	
		IgG >300IU/ml Toxoplasma IgM:2,386	αίμα/ENY/ο
		Εργαστηριακός έλεγχος (ινστιτούτο Παστέρ) :ύρα (-)	
		Toxoplasma IgG:103 IU/ml Toxoplasma IgM:	
		8,69 Toxoplasma -IgA: 1,63	
13		Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού: Toxoplasma	ENY (+)
		IgG: 1092 IU/ml Toxoplasma IgM: 2,08	αίμα (-)
		Εργαστηριακός έλεγχος: Toxoplasma IgG: ENY (+)	
		225,68 IU.ml και Toxoplasma IgM : 1029,15	

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

A/a Είδος θεραπείας Διάρκεια Follow up

- 1 pyrimethamines 12 μήνες
-sulfadiazine Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :0,13 IgG-IFA:121]
- 2 pyrimethamines 12 μήνες
-sulfadiazine Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση.[IgM-IFA :(-) IgG-IFA:74 IU/ml]
- 3 pyrimethamines 1 μήνα
-sulfadiazine Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :αρνητική IgG-IFA:48]
- 4 pyrimethamines 6 μήνες
-sulfadiazine Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :0,14 IgG-IFA:143 IgA:0,51]
- 5 pyrimethamines 12 μήνες
-sulfadiazine Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος στο Ινστιτούτο Παστέρ έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :0,04 IgG-IFA:5 IgA:0,14]

- | | | |
|----|---|--|
| 6 | pyrimethamine 12 μήνες
-sulfadiazine | Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. |
| 7 | pyrimethamine 12 μήνες
-sulfadiazine | Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :0,2 IgG-IFA:0,3IU/ml] |
| 8 | pyrimethamine 12 μήνες
-sulfadiazine | Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η περίμετρος κεφαλής ήταν στην 25η ΕΘ, η οφθαλμολογική εξέταση ήταν φυσιολογική και ο εργαστηριακός επανέλεγχος έδειξε βελτίωση. [IgM-IFA :αρνητική IgG-IFA:52,6 U/ml] |
| 9 | pyrimethamine 18 μήνες
-sulfadiazine | Το βρέφος επανήλθε για επανεξέταση ένα χρόνο μετά την αρχική εισαγωγή του. Κατά την κλινική εξέταση δεν παρουσίασε παθολογικά ευρήματα, η οφθαλμολογική εξέταση έδειξε τις ίδιες δυο χοριοαμφιβληστροειδικές εστίες που είναι και οι δυο ανενεργές, όπως επίσης και ύποπτη νευρολογική εικόνα με έντονη υπερτονία των κάτω άκρων. Στο νήπιο έγινε ΗΕΓ με αποτέλεσμα φλοιική λανθάνουσα ροή κατά τα προκλητά οπτικά δυναμικά. |
| 10 | pyrimethamine 12 μήνες
-sulfadiazine | Επανεξετάστηκε ένα χρόνο μετά με κατά συστήματα φυσιολογική αντικειμενική εξέταση, καθώς και φυσιολογική οφθαλμολογική εξέταση. Από τον εργαστηριακό επανέλεγχο Toxoplasma IgM (-) και Toxoplasma IgG: 228IU/ml |
| 11 | pyrimethamine Έναρξη-
-sulfadiazine | Δεν επανήλθε για follow up |
| 12 | pyrimethamine 12 μήνες
-sulfadiazine | Δεν επανήλθε για follow up |
| 13 | pyrimethamine Έναρξη-
-sulfadiazine | Δεν επανήλθε για follow up |

Συνολικά στα περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης υπήρχαν 17 παιδιά ηλικίας 0-3 μηνών και 4 παιδιά ηλικίας 4-12 ετών. Από αυτά έντεκα ήταν Ελληνικής καταγωγής (52,38%) και δέκα αλλοδαπής καταγωγής (47,62%). Έντεκα από τα περιστατικά (52,38%) δεν εμφάνισαν κάποιο σύμπτωμα στη γέννηση.

Σε όλα τα νεογέννητα υπήρξε παρακολούθηση κλινική και ορολογική μέχρι το πρώτο έτος ζωής (στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως δεν υπήρξε καμία παρεμβολή από τον συντονιστή της μελέτης, όσον αφορά την πορεία της αντιμετώπισης, παρακολούθησης και επιλογής θεραπείας όλων των ασθενών). Η κλινική παρακολούθηση περιλάμβανε παιδιατρικό, οφθαλμολογικό και νευρολογικό επανέλεγχο.

Ανάμεσα στα 21 επιβεβαιωμένα και πιθανά περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης, 7 ασθενείς (33,3%) παρουσίασαν σοβαρή εικόνα της νόσου συμπεριλαμβάνοντας: 3 ασθενείς με αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια και ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και 1 ασθενής με πολλαπλές αποτιτανώσεις και υπερτονία, 1 ασθενής με υδροκεφαλία και αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, 1 ασθενής με μικροκεφαλία, διάταση κοιλιών και ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και 1 SGA νεογνό με αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια.

Οι περισσότερες βλάβες ή συμπτώματα περιλάμβαναν ηπατοσπληνομεγαλία, εξάνθημα, ίκτερο, υπερτονία ή υποτονία.

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων (80,9%) διαγνώστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής (με μέση ηλικία διάγνωσης στις 20 ημέρες ζωής) ως αποτέλεσμα του ορολογικού ελέγχου νεογέννητων που γεννήθηκαν από μητέρες με τοξοπλάσμωση

στην κύηση. Ο κλινικός επανέλεγχος των παιδιών για ένα έτος δεν παρουσίασε νέα συμπτώματα.

2.4 Δηλωθέντα Περιστατικά Επίκτητης Τοξοπλάσμωσης (τα οποία εξαιρέθηκαν της μελέτης)

Στο δίκτυο δηλώθηκαν μεταξύ άλλων και τα εξής 4 περιστατικά επίκτητης Τοξοπλάσμωσης, τα οποία δεν αξιολογήθηκαν στη μελέτη, αλλά αναφέρονται προς χάριν της επιτυχίας του συστήματος επιτήρησης.

Περιστατικό 1

Προσήλθε στο νοσοκομείο αναφοράς λόγω έκπτωσης οπτικής οξύτητας στο δεξιό οφθαλμό.

Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρεται πως είναι το 3ο παιδί της οικογένειας, ενώ στην 4η εγκυμοσύνη η μητέρα έπασχε από πρωτοπαθή τοξοπλάσμωση, την οποία αντιμετώπισε με τεχνητή διακοπή της κύησης.

Από το περιγεννητικό ιστορικό ουδέν το αξιόλογο.

Από την κλινική εξέταση το παιδί παρουσίαζε ηπατομεγαλία με ψηλαφητό χείλος >3 cm στο δεξί υποχόνδριο, καθώς και εντόνως ερυθρό δεξί οφθαλμό.

Η οφθαλμολογική εξέταση έδειξε ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα και μείωση της οπτικής οξύτητας δεξιά, ενώ η βυθοσκόπηση απέδειξε ενεργή φλεγμονή παραωχρικά με μικρή τοξοπλασμική χοριοειδική ουλή ανάμεσα στα άνω κροταφικά τόξα. Η οπτική οξύτητα εκτιμήθηκε μειωμένη με 7 στα 10/10.

Απεικονιστικός έλεγχος: MRI εγκεφάλου φυσιολογικά ευρήματα.

Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού κατά την εισαγωγή: Toxoplasma IgG: 46IU/ml,
Toxoplasma IgM: negative

Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας κατά την εισαγωγή: Toxoplasma IgG: 220IU/ml
Toxoplasma IgM: 0,65 Toxoplasma IgA: 0,2

Το παιδί επανελέγχθηκε ορολογικά, κλινικά και οφθαλμολογικά με αξιοσημείωτη την αύξηση των Τοχο IgG αντισωμάτων στην πορεία της νόσου.

Περιστατικό 2

Προσήλθε στο νοσοκομείο αναφοράς προς διερεύνηση 2 επεισοδίων θολότητας της όρασης και χωλότητας.

Περιγεννητικό και ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται ελεύθερο.

Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού κατά την εισαγωγή Toxoplasma IgG: 256IU/ml
Toxoplasma IgM: +/-

Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας αρνητικός για αντισώματα έναντι της τοξοπλάσμωσης

Από την κλινική εξέταση χωλότητα αριστεράς κατ' ισχίον άρθρωσης με περιορισμό των κινήσεων.

Από την οφθαλμολογική εξέταση και βυθοσκόπηση ουδέν το αξιόλογον και η όραση εκτιμήθηκε ως φυσιολογική.

Το παιδί δεν έλαβε αγωγή και επανήλθε σε τακτικούς οφθαλμολογικούς επανελέγχους χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ο τίτλος των Toxoplasma IgG αυξήθηκε στην πορεία σε διαδοχικά δείγματα, ενώ το Toxoplasma IgM παρέμεινε αρνητικός.

Περιστατικό 3

Προσήλθε στο νοσοκομείο αναφοράς λόγω ψυχοκινητικής καθυστέρησης και επεισοδίου σπασμών.

Άγνωστο περιγεννητικό ιστορικό.

Από την κλινική εξέταση ουδέν το παθολογικών και η οφθαλμολογική εξέταση / Βυθοσκόπηση φυσιολογική.

Απεικονιστικός έλεγχος: MRI εγκεφάλου φυσιολογικά ευρήματα

Ωτακουστικές εκπομπές φυσιολογικές.

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα παθολογικό.

Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού κατά την εισαγωγή: Toxoplasma IgG: 226IU/ml

Toxoplasma IgM: 18

Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας αρνητικός για τοξοπλάσμωση

Περιστατικό 4

Προσήλθε λόγω πάρεσης προσωπικού νεύρου περιφερικού τύπου, τραχηλικής λεμφαδενίτιδας από 4 ημέρου.

Περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται ελεύθερο.

Από την κλινική εξέταση διογκωμένοι τραχηλικοί και μασχαλιαίοι λεμφαδένες και περιφερικού τύπου πάρεση προσωπικού νεύρου.

Οφθαλμολογική εξέταση / Βυθοσκόπηση χωρίς παθολογικά ευρήματα - Αποτίμηση όρασης φυσιολογική.

Απεικονιστικός έλεγχος: από την MRI εγκεφάλου: Καθυστέρηση μυελίνωσης της λευκής ουσίας, ήπια ασυμμετρία πλαγίων κοιλιών.

Echo κοιλίας φυσιολογικά ευρήματα.

Εργαστηριακός έλεγχος παιδιού κατά την εισαγωγή: Toxoplasma IgG: 60IU/ml

Toxoplasma IgM (+) PCR αίματος (+)

Εργαστηριακός έλεγχος μητέρας αρνητικός για αντισώματα τοξοπλάσματος.

3. Αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης για τα έτη 1985-2005

Η ανεύρεση περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης από τα εξιτήρια του Νοσοκομείου Παίδων «Αγία Σοφία» πραγματοποιήθηκε με προσωπική αναζήτηση στις ετήσιες αναφορές των αρχείων των κλινικών και του ίδιου του Νοσοκομείου, αλλά και με τη βοήθεια του Τμήματος Μηχανογράφησης του Νοσοκομείου. (Η μηχανογραφημένη καταχώρηση των εξιτηρίων είναι σε εφαρμογή από το 2002). Η ίδια αναζήτηση πραγματοποιήθηκε και στο Νοσοκομείο «Αγλαΐα Κυριακού» για τα έτη 1985-2006. Η έρευνα στο Νοσοκομείο Παίδων «Αγλαΐα Κυριακού» καθυστέρησε προσωρινά λόγω υποβολής αίτησης προς το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου για την άδεια πρόσβασης στα αρχεία των Πανεπιστημιακών Κλινικών και των Κλινικών του ΕΣΥ (αρ.πρ. 7/2/2007). Η Επιστημονική Επιτροπή ενέκρινε την αίτηση 2 μήνες αργότερα (Αρ.πρ. 5695/23/4/2007). (Το υπάρχον σύστημα μηχανογράφησης βρίσκεται σε εφαρμογή από το 1996).

Σύμφωνα με την έρευνα βρέθηκαν συνολικά 26 περιστατικά με διάγνωση εξόδου «Έλεγχος Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης» ή «Συγγενής Τοξοπλάσμωση – επανέλεγχος» ή «Τοξοπλασμική οφθαλμοπάθεια λόγω συγγενούς λοίμωξης - επανέλεγχος». Τα περιστατικά αφορούν σε παιδιά που ελέγχθηκαν ή επανελέγχονταν σε κάποιο στάδιο της νόσου, θεωρούνται πάσχοντα από Συγγενή Τοξοπλάσμωση και τελούν υπό αγωγή

ή κατέληξαν από επιπλοκές της νόσου.

Η αναζήτηση έγινε με κείμενο «τοξοπλάσμωση», «συγγενής τοξοπλάσμωση», «χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια λόγω τοξοπλάσμωσης», «συγγενής υδροκέφαλος», αλλά και με κωδικό καταχώρησης νόσου κατά ICD-8, ICD-9, ICD-10 (όπου υπήρξε μηχανογράφηση), αλλά και στα ετήσια βιβλία εξιτηρίων των κλινικών, τα οποία βρέθηκαν στα αρχεία των νοσοκομείων.

ΚΕΙΜΕΝΟ	ICD-8	ICD-9	ICD-10
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ	P87	130	B58
ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ	P87	771.21	P37.1
ΑΜΦΙΒΛ/ΘΕΙΑ	ΛΟΓΩ P72	363	H30
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ		130.2	H32, H36
ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΔΡΟΚΕΦΑΛΟΣ	P71	742.3	Q03

Αρκετοί φάκελοι δεν βρέθηκαν, διότι δεν είχαν επιστραφεί (είτε από ασθενείς, είτε από ιατρούς), άλλοι ήταν με κενά στοιχεία και αρκετοί με διάγνωση « Συγγενής λοίμωξη» που αφορούσαν όμως σε «Συγγενή καρδιοπάθεια ή Συγγενή υδροκέφαλο» άλλης αιτιολογίας.

Άλλα 2 περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ανευρέθηκαν και στο Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμωδών Νοσημάτων (σημερινό Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας), τα οποία είχαν καταγραφεί κι από το Νοσοκομείο Αγία Σοφία και εξαιρέθηκαν της μελέτης, καθώς και 2 περιστατικά επιβεβαιωμένης Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης βρέθηκαν στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

Δε βρέθηκαν αναδρομικώς περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στο Νοσοκομείο Ειδικών Παθήσεων (Λοιμωδών) Θεσσαλονίκης.

Στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ αναζητήθηκαν μέσω μηχανογράφησης όλα τα ορολογικά στοιχεία που αφορούσαν σε ειδικά αντισώματα IgG, IgA, IgM για τοξόπλασμα, καθώς και η αιτία εργαστηριακής διερεύνησης των ασθενών γι' αυτά. Με αναζήτηση παλαιών αρχείων ανευρέθηκαν ορολογικά αποτελέσματα και κατά τα έτη 1993, 1995, 1996, 1997 και 2002 έως 2004.

Δεν βρέθηκαν ασθενείς καταχωρημένοι που νόσησαν ή απεβίωσαν από Συγγενή Τοξοπλάσμωση στα αρχεία δεδομένων της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας. Πρόκειται για συνολικές αναφορές νοσηλευομένων ή θανόντων από λοιμώδη παρασιτικά νοσήματα, χωρίς διευκρίνιση αιτίου.

Για την επεξεργασία των αναδρομικών στοιχείων χρησιμοποιήθηκε το εξής ερωτηματολόγιο:

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗΣ	ΕΡΕΥΝΑΣ	ΣΥΓΓΕΝΟΥΣ
ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗΣ			
1. Στοιχεία ασθενούς			
1.1 Ονοματεπώνυμο:.....			
1.2 Όνομα πατρός:.....			
1.3 Τόπος κατοικίας:			
1.4 Φύλο: Άρρεν ☐ Θήλυ ☐			
1.5 Ημερομηνία γέννησης: __/__/__ Άγνωστη ☐			
1.6 Ημερομηνία εισαγωγής: __/__/__			

1.7 Ημερομηνία εξιτηρίου: __/__/__

1.8 Αιτία εισόδου:

Έλεγχος συγγενούς λοίμωξης ☐

Πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση της μητέρας κατά την κύηση ☐

Αν ναι ,σε ποιο τρίμηνο? Α' Β' Γ'

Έλαβε θεραπεία? Ναι Όχι Άγνωστο

Αν ναι, τι είδους? Σπυραμυκίνη Πυριμεθαμίνη-Σουλφαθειαζίνη Άλλη

Πόσο χρονικό διάστημα? ----- μήνες

Νεογνικός ίκτερος

Υποθερμία ☐

Μείωση οράσεως

Σπασμοί

Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια

Έλεγχος ψυχοκινητικής καθυστέρησης

Συγγενείς ανωμαλίες

Μικροκεφαλία

Ηπατομεγαλία

Λεμφαδενοπάθεια

Στραβισμός

Υδροκεφαλία

Νευρολογικά σημεία

2. Μαιευτικό Ιστορικό

2.1 Σωματομετρικά στοιχεία κατά τη γέννηση

Βάρος γέννησης:.....gr Άγνωστο

Περίμετρος κεφαλής:.....cm Άγνωστο

Ύψος σώματος:.....cm Άγνωστο

2.2 Εβδομάδα κύησης κατά τη γέννηση:..... Άγνωστη

2.3 Είδος τοκετού

Φυσιολογικός Καισαρική τομή Συκιουλκία Εμβρυουλκία

2.4 1ο 2ο 3ο 4ο τέκνο της οικογένειας.

2.5 Υποψία νόσησης της μητέρας κατά την κύηση Ναι Όχι

2.5.1 Αν ναι,.....

Πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση εβδομάδα/μήνας.....

Εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με τοξοπλάσμωση

Toxo-IgM +, Toxo-IgA+, αυξανόμενοι τίτλοι IgG

PCR αμνιακού υγρού +

Υπερηχοτομογραφικά ευρήματα

Διαμονή/ταξίδι σε χώρα υψηλού οροεπιπολασμού

Διαμονή με οικόσιτα ζώα

Ενασχόληση με παρασκευή τροφίμων

Επάγγελμα σχετικό με τη νόσο

2.5.2 Έλαβε η έγκυος θεραπεία ? Ναι Όχι Άγνωστο

Αν ναι, τι είδος?.....

Rovamycin	Daraprim-Sulphadiazine	Άλλη
Διάστημα θεραπείας..... μήνες.		
2.5.3 Έγινε υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του εμβρύου?		
Ναι Όχι Άγνωστο		
Αν ναι, ...		
Φυσιολογικά ευρήματα	Παθολογικά ευρήματα	
2.5.4 Έγινε αμνιοπαρακέντηση ?		
Ναι Όχι Άγνωστο		
Αν ναι, ...		
Φυσιολογικά ευρήματα	Παθολογικά ευρήματα	
3. Αντικειμενική εξέταση παιδιού		
3.1 Ευρήματα κατά την εξέταση....		
• Ηπατοσπληνομεγαλία • Λεμφαδενοπάθεια • Μικροκεφαλία • Μικροφθαλμία • Απύρετοι σπασμοί • Στραβισμός • Υπερτονία • Υποτονία • Υδροκεφαλία • Ψυχοκινητική καθυστέρηση		

- Τρόμος
- Οπισθότονος
- Ζάλη
- Ίλιγγος
- Νυσταγμός
- Νοητική υστέρηση
- Εγκεφαλική παράλυση
- Ίκτερος
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Άλλο
-

4. Οφθαλμολογική εξέταση

4.1 Έγινε οφθαλμολογικός έλεγχος στο παιδί;

Ναι

Όχι

Άγνωστο

4.2 Πρόκειται για την 1η 2η 3η οφθαλμολογική εξέταση.

4.3 Ημερομηνία εξέτασης : __/__/__

4.4 Ευρήματα Δεξιού οφθαλμού

4.5 Ευρήματα Αριστερού οφθαλμού

4.4.2 Στραβισμός

Συγκλίνων

Αποκλίνων

4.4.3 Εστία Τοχο

Ενεργή

Μη ενεργή

4.4.3.2 Περιφέρεια Ωχρά

- Ινώδης αγγειακός ιστός
- Διαταραχές μελάγχρου επιθηλίου
- Χοριοαμφιβληστροειδική ουλή
- Ατελής απορρόφηση ιριδοκυκλικής μεμβράνης
- Αιμορραγίες
- Περιθηλαία χρωστική
- Αποχρωματισμός οπτικής θηλής

Οπτική οξύτητα

(Δε) οφθαλμός/10 (Αρ) οφθαλμός...../10 Δεν εξετάστηκε

5. Απεικονιστικός έλεγχος

5. Ναι Όχι Άγνωστο

Αν ναι, τι είδους έλεγχος.....

α/α κρανίου

U/S εγκεφάλου

U/S κοιλίας

CT εγκεφάλου

MRI εγκεφάλου

5.3 Αποτέλεσμα

- Αποτιτανώσεις
- Διάταση αγγείων
- Υδροκεφαλία
- Κύστεις παρεγχύματος
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Κρανιοσυνοστέωση
- Φυσιολογικές δομές
- Ηπατομεγαλία
- Σπληνομεγαλία
- Ασκίτης

6. Άλλος έλεγχος

6.1 Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Ναι Όχι

6.1.1 Ευρήματα.....

Φυσιολογικό Παθολογικό

6.1.1.1 Αν παθολογικό.....

Οξύαιχμα κύματα Βραδέα κύματα

6.1.1.2 Λοβός.....

Ινιακός Κροταφικός

Βρεγματικός Μετωπιαίος

Ακουομετρία

6.2.1 Φυσιολογικό

Παθολογικό

7. Εργαστηριακός έλεγχος

7.1 Δείγμα.....

Μητέρας

Παιδιού

7.2 Υλικό.....

Αίμα ENY Αίμα ομφαλίου Αμνιακό υγρό Άλλο

Διευκρίνιση.....

7.3 Είδος εξέτασης.....

Toxo-IgM-ELISA

Toxo-IgM-IFA

Toxo-IgM-MEIA

Toxo-IgM-ISAGA

Toxo-IgG-ELISA

Toxo-IgG-IFA

Toxo-IgG-Dye test

Toxo-IgG-ISAGA

Toxo-IgA-ELISA

Avidity test

PCR

7.4 Αριθμητική τιμή.....

7.5 Μονάδες.....

Index ☐ IU/ml ☐ AU/ml ☐

Χαρακτηρισμός ως.....

Αρνητικό Θετικό Ύποπτο

8. Θεραπεία

8.1 Έλαβε το παιδί θεραπεία?

Ναι Όχι Άγνωστο

8.2 Είδος.....

Σπιραμυκίνη Πυριμεθαμίνη-Σουλφαθειαζόλη

Άλλη.....

Ερμηνεία εργαστηριακών αποτελεσμάτων

Toxo-IgG-IFA

<4 negative ≥4-8 possible positive ≥8 positive

Toxo-IgM-IFA

<0,55 negative ≥0,55-0,65 possible positive ≥0,65 positive

Toxo-IgA-ELISA

<0,9 negative 0,9-1,1 possible positive >1,1 positive

Toxo-IgG-Dye test και ανοσοφθορισμός

<10UI/ml negative 10-300UI/ml possible >300UI/ml positive

Toxo-IgM-ISAGA

Index: 0-5 negative 6-8 possible 9-12 positive

Έμμεσος ανοσοφθορισμός-IgG

<10 negative >10 positive

Toxo-IgM-MEIA

<0, 500 negative 0,5-0,6 possible >0,600 positive

Toxo-IgG-MEIA

<10 negative >10 positive

Toxo-IgG-ELISA

<8 negative 8-10 possible >10 positive

Toxo-IgM-ELISA

<0, 55 negative ≥0, 55-0, 65 possible positive ≥0, 65 positive

Ειδικότερα:

α) Καταγωγή

Από τα 28 καταγεγραμμένα περιστατικά: 21 ήταν Ελληνικής καταγωγής (75%), 4 Αλβανικής καταγωγής που διαμένουν στην Ελλάδα (14%). Αναλυτικά από τα περιστατικά Ελληνικής καταγωγής: 3 με καταγωγή από τη Μακεδονία, 7 από την Αττική, 1 από την Πελοπόννησο, 2 από την Ήπειρο, 6 από τη Θεσσαλία και 2 από τις Κυκλάδες.

β) Ηλικία ασθενών κατά την εισαγωγή

14 (50%) ασθενείς είχαν ηλικία <1 έτους

12 (42,85%) ασθενείς είχαν ηλικία > 1 έτους (έως κι 13 ετών) και

σε 2 δεν αναφερόταν στο φύλλο νοσηλείας

γ) Μαιευτικό Ιστορικό νόσησης

Σε 16 (57,14 %) περιστατικά αναφέρεται πρωτοπαθής τοξοπλάσμωση της μητέρας (στοιχείο ορομετατροπής). Συγκεκριμένα:

2 (13,33%) αναφέρονται στο 1ο τρίμηνο της κύησης

6 (21,42%) αναφέρονται στο 2ο τρίμηνο της κύησης

1 (6,25%) αναφέρεται στο 3ο τρίμηνο της κύησης και

σε 7 περιστατικά είναι άγνωστο το τρίμηνο της κύησης

Η διερεύνηση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης σε 7 περιστατικά αφορά στο 1ο τέκνο της οικογένειας, σε 4 στο 2ο τέκνο της οικογένειας, 1 νεογνό προέρχεται από δίδυμη κύηση, ενώ σε 16 είναι άγνωστο.

Τελειόμηνη κύηση αναφέρεται σε 6 περιπτώσεις, προωρότητα σε 2 περιστατικά, λεμφαδενίτιδα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη σε 3 περιστατικά. Επίσης σε 3 μαιευτικά ιστορικά αναφέρεται αμνιοπαρακέντηση για διερεύνηση της λοίμωξης του εμβρύου και σε 2 άλλα αναφέρεται προηγηθείς ενδομήτριος θάνατος εμβρύου. Ελεύθερο μαιευτικό ιστορικό αναφέρεται σε 6 εγκύους και σε 2 ιατρικούς φακέλους δεν υπάρχει καμία καταγραφή του μαιευτικού ιστορικού.

δ) Θεραπευτική αγωγή της μητέρας κατά την κύηση

Σε μόλις 9 περιστατικά αναφέρεται να έλαβε η μητέρα θεραπεία προ τοκετού με Rovamycine (Rovamycin) και 3 συνδυασμό πυριμεθαμίνης-σουλφαδιαζίνης (Daraprim). Στα υπόλοιπα περιστατικά δεν αναφέρεται στον ιατρικό φάκελο λήψη θεραπευτικής αγωγής.

ε) Αιτία εισαγωγής ασθενούς για έλεγχο

Αναφέρονται αίτια, όπως αυτά καταγράφονται στο αντίγραφο εισιτηρίου στην κλινική:

Υποθερμία (1),

Ίκτερος 1ου 24ωρου (2),

Ίκτερος 2ου 24ωρου (1),

μειωμένη όραση με θάμβος (4),

ατονικοί σπασμοί (4 περιστατικά εκ των οποίων 1 ως status epilepticus),

χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια (5),

έλεγχος συγγενούς τοξοπλάσμωσης (9),

έλεγχος ψυχοκινητικής καθυστέρησης (1),

έλεγχος συγγενούς ανωμαλιών/διαμαρτιών (3),

υδροκεφαλία (2),

έλεγχος συγγενούς λοίμωξης (3),

προωρότητα (2)

εμπύρετο/ανησυχία/γογγυσμός/μηνιγγίτιδα(1)

μικροφθαλμία (1)

στ) Κλινική Εξέταση

Από την κλινική εξέταση των περιστατικών διαπιστώθηκαν τα παρακάτω ευρήματα:

Ηπατομεγαλία (5 περιστατικά-17,85%),

ηπατοσπληνομεγαλία (3 περιστατικά-10,71%),

λεμφαδενοπάθεια βουβωνική/τραχηλική (1 περιστατικό-3,57%),

μικροκεφαλία (1 περιστατικό-3,57%),

μικροφθαλμία (2 περιστατικά-7,14%),
στραβισμός 1 αποκλίνων (3,57%) - 4 συγκλίνοντες (14,28%),
υπερτονία (3περιστατικά - 10,71%),
υδροκεφαλία [6 περιστατικά - στα 2 περιστατικά χρειάστηκε να γίνει τοποθέτηση
βαλβίδας παροχέτευσης (21,42%)],
τρόμος - οπισθότονος (1 περιστατικό - 3,57%),
ψυχοκινητική καθυστέρηση (3 περιστατικά - 10,71%),
ασκίτης με θρομβοπενία (1 περιστατικό - 3,57%).

ζ) Οφθαλμολογική Εξέταση

Σε όλα τα περιστατικά αναφέρεται πλήρης οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση
για την ανίχνευση ευρημάτων - αλλοιώσεων. Αναλυτικά:

σε 20 περιστατικά (71,42%) ανευρέθηκαν χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές. Αναλυτικά:

Σε 13 περιστατικά ετερόπλευρη εντόπιση και σε 7 αμφοτερόπλευρη, ενώ οι 5 αφορούν
τον αριστερό οφθαλμό και οι 8 το δεξί οφθαλμό. Οι 5 χοριοαμφιβληστροειδικές ουλές
εντοπίζονται κροταφικά, οι 13 στην ωχρά και 2 περιθηλαία.

Από τον οφθαλμολογικό έλεγχο παρατηρήθηκαν επίσης:

κολόβωμα ίριδας 1

μικροφθαλμία 1

ραγοειδίτιδα 1

διαταραχές μελάγχρου επιθηλίου 2

παραμονή ιριδοκυκλικής μεμβράνης - στικτές αιμορραγίες 2

Σε 6 περιπτώσεις η μητέρα είχε λάβει θεραπεία με σπιραμυκίνη από το 1ο τρίμηνο της

κύησης και σε 1 περίπτωση έλαβε θεραπεία με σπιραμυκίνη ως τον 7ο μήνα κύησης και συνδυασμό πυριμεθαμίνης - σουλφαδιαζίνης ως τον 9ο.

Σε 11 περιστατικά είναι άγνωστο αν έλαβαν θεραπεία και σε 1 καταγράφεται πως δεν πήρε φαρμακευτική αγωγή.

η) Απεικονιστικός Έλεγχος

Σε 5 περιστατικά ο απεικονιστικός έλεγχος είναι άγνωστος - δεν αναφέρεται καθόλου.

Στα εναπομείναντα περιστατικά αναλυτικά:

α/α κρανίου

Σε 11 περιστατικά αναφέρονται φυσιολογικά ευρήματα, σε 8 περιστατικά δεν αναφέρεται πως έγινε η εξέταση, σε 8 περιστατικά είναι άγνωστο το αποτέλεσμα και σε 1 περιστατικό αρνήθηκε ο γονέας την εκτέλεση της εξέτασης.

U/S εγκεφάλου

Σε 6 περιστατικά βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα στον υπέρηχο εγκεφάλου (4 με διάταση κοιλιών - 2 με αποτιτανώσεις)

Σε 10 περιστατικά τα ευρήματα ήταν φυσιολογικά, σε 7 το αποτέλεσμα ήταν άγνωστο και σε 5 δεν έγινε καθόλου υπέρηχος εγκεφάλου

CT εγκεφάλου

Σε 12 περιστατικά η αξονική εγκεφάλου είχε παθολογικά ευρήματα: 5 με εμφανείς αποτιτανώσεις, 2 με διάταση κοιλιών/υδροκεφαλία και 5 με ταυτόχρονα ευρήματα αποτιτανώσεων και διάτασης κοιλιών. Σε 10 περιστατικά τα ευρήματα ήταν φυσιολογικά και σε 6 ήταν άγνωστο αν έγινε η εξέταση.

MRI εγκεφάλου

Αναφέρεται πως έγινε σε 8 περιστατικά (σε 1 επιβεβαιώθηκε διάταση κοιλιών και αποτιτανώσεις), σε 8 είναι άγνωστο αν έγινε η εξέταση και σε 12 δεν έγινε καθόλου.

U/S κοιλίας

Σε 10 περιστατικά δεν κρίθηκε αναγκαίο να γίνει υπερηχογραφικός έλεγχος, σε 5 περιστατικά είναι άγνωστο από το φύλλο νοσηλείας, σε 8 περιστατικά ο έλεγχος απεδείχθη φυσιολογικός και σε 5 μόνο περιστατικά ο έλεγχος απέδειξε ηπατοσπληνομεγαλία.

ΗΕΓ (Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα)

Σε 5 περιστατικά ο έλεγχος έδειξε παθολογικά ευρήματα για την ηλικία του ασθενούς, ενώ σε 2 ήταν φυσιολογικός. Σε 14 περιστατικά δεν κρίθηκε απαραίτητο να γίνει, ενώ σε 7 περιστατικά ήταν άγνωστο το αποτέλεσμα.

θ) Ακουολογικός Έλεγχος

Ακουολογικός έλεγχος με ωτοακουστικές εκπομπές αναφέρεται μόνο σε 4 περιστατικά με φυσιολογικά ευρήματα.

ι) Εργαστηριακός έλεγχος

Σε όλα τα περιστατικά υπήρχε εργαστηριακή διερεύνηση του Ινστιτούτου Παστέρ ως εργαστηρίου αναφοράς. Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση των περιστατικών διακρίνονται σε:

Μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων Τοχο-IgG στο αίμα

IFA (Indirect Immunofluorescence Assay) σε 16 περιστατικά

(min.5IU/ml-max.3600IU/ml-average 620IU/ml)

Dye test (σε συνδυασμό με την IFA) σε 5 περιστατικά

(min.300IU/ml-max.640IU/ml-average 428IU/ml)

MEIA (microparticle enzyme immunoassay) σε 1 περιστατικό
(>300IU/ml)

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) σε 6 περιστατικά
(min.28,5 IU/ml-max.3600-average 718,25 IU/ml)

Σε 2 περιστατικά αναφέρεται Τοχο-IgG (+)

Σε 5 περιστατικά ο έλεγχος δεν αναφέρεται

Μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων Τοχο-IgM στο αίμα

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) σε 11 περιστατικά

MEIA (microparticle enzyme immunoassay) σε 2 περιστατικά

ISAGA (immunosorbent agglutination assay) σε 3 περιστατικά

Σε 3 περιστατικά ο έλεγχος αναφέρεται ως Τοχο-IgM(+) και σε 3 ως Τοχο-IgM(-)

Σε 5 περιστατικά ο έλεγχος δεν αναφέρεται

Μέθοδοι ανίχνευσης αντισωμάτων IgA στο αίμα

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) σε 6 περιστατικά (min.0,11IU/ml-
max.522IU/ml -average 217,6IU/ml), ενώ σε 2 περιπτώσεις αναφέρεται ως αρνητική

MEIA (microparticle enzyme immunoassay) σε 1 περιστατικό

Η εξέταση δεν έγινε σε 11 περιστατικά

Σε 5 περιστατικά ο έλεγχος δεν αναφέρεται

Μέθοδος ανίχνευσης Τοχο-IgG στο ENY

IgG-IF (Indirect Immunofluorescence Assay) σε 3 περιστατικά θετική

ISAGA (immunosorbent agglutination assay) σε 1 περιστατικό θετική

Μέθοδος PCR (Polymerase Chain Reaction) σε βιολογικά υγρά

στο αμνιακό υγρό σε 2 περιστατικά αρνητική

στο αίμα σε 2 περιστατικά θετική και σε 1 περιστατικό αρνητική

στο ENY σε 1 περιστατικό θετική και σε 1 περιστατικό αρνητική

Μέθοδος Avidity test σε 1 μόνο περιστατικό (5% ↓)

Σε 19 περιστατικά αναφέρεται μόνο Τοχο-IgG και Τοχο-IgM αντισωματικός έλεγχος.

κ) Θεραπευτική αγωγή στον ασθενή

17 (60,7%) περιστατικά έλαβαν το συνδυασμό πυριμεθαμίνης - σουλφαδιαζίνης

1 (3,57%) περιστατικό έλαβε συνδυασμό κλινδαμυκίνης - σουλφαδιαζίνης

1 (3,57%) περιστατικό έλαβε σπιραμυκίνη λόγω ONA

1 (3,57%) περιστατικό αντιμετωπίστηκε με κλινδαμυκίνη

Σε 5 (17,85%) περιστατικά το είδος θεραπείας ήταν άγνωστο (δεν αναφερόταν στο φάκελο νοσηλείας)

3 (10,71%) περιστατικά αναφέρεται πως δεν έλαβαν φαρμακευτική αγωγή.

λ) Έκβαση

Σε 14 περιστατικά αναφέρεται παρακολούθηση (follow up)

Σε 1 περιστατικό αναφέρεται θάνατος

Σε 13 περιστατικά η έκβαση της νόσου είναι άγνωστη-δεν ενημερώθηκε ο φάκελος του ασθενούς

4. Υπολογισμός της επίπτωσης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης με αναδρομική μελέτη κατά τα έτη 1985-2005

Για τον υπολογισμό της επίπτωσης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης για το χρονικό διάστημα που επιλέχθηκε για την αναδρομική έρευνα αναζητήθηκαν στοιχεία ζώντων γεννήσεων για το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ανά έτος από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία και συνυπολογίστηκαν τα πιθανά και επιβεβαιωμένα καταγεγραμμένα περιστατικά.

Για τη διευκόλυνση μας η ταξινόμηση των περιστατικών έγινε σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Οδηγία ορισμού κρούσματος του 2008 (European Commission Decision published in the Official Journal of the European Union on April 28th 2008).

Ως *επιβεβαιωμένο (confirmed)* περιστατικό Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ορίσαμε είτε την παρουσία του Τοξοπλάσματος σε ιστούς ή σωματικά υγρά, είτε την παρουσία του DNA του Τοξοπλάσματος σε κλινικό δείγμα, είτε την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα (IgM, IgA, IgG) στο νεογνό, ή τέλος τον επίμονα σταθερό τίτλο Τοxo-IgG αντισωμάτων σε βρέφος < 12 μηνών.

Ως *πιθανό (probable)* περιστατικό ορίσαμε α) κάθε βρέφος < 12 μηνών με ανεξήγητη ηπατοσπληνομεγαλία ή λεμφαδενοπάθεια ή κάθε σύμπτωμα της κλασσικής τριάδας (υδροκεφαλία, ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και μικροφθαλμία) και την παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα ή β) κάθε παιδί >12 μηνών με ανεξήγητη αμφιβληστροειδοπάθεια, υδροκεφαλία, μικροκεφαλία, μικροφθαλμία και την παρουσία ειδικών IgG αντισωμάτων για το Τοξόπλασμα, καθώς και ορολογικά ευρήματα συμβατά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη από Τοξόπλασμα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω κριτήρια ορισμού κρούσματος για την περίοδο αναζήτησης 1985-2005 καταγράψαμε 9 επιβεβαιωμένα περιστατικά και 9 πιθανά περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων εντοπίσαμε άλλα 3 περιστατικά με κλινικά χαρακτηριστικά της κλασσικής τριάδας της νόσου (αποτιτανώσεις ή υδροκεφαλία ή χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια), μαιευτικό ιστορικό συμβατό με πρωτοπαθή λοίμωξη της μητέρας στην εγκυμοσύνη, αλλά απουσίαζε ο εργαστηριακός έλεγχος από τον ιατρικό φάκελο και ούτε ανευρέθη στα αρχεία του εργαστηρίου του νοσοκομείου.

Πίνακας 11. Αριθμός γεννήσεων ανά έτος στην Ελλάδα κατά το χρονικό διάστημα 1985-2005

Έτος	Αριθμός γεννήσεων	Περιστατικά Σ.Τ.	Επίπτωση/10000 γεννήσεις
1985	116481	0	0
1986	112810	0	0
1987	106392	0	0
1988	107505	1	0,09
1989	101657	2	0,2
1990	102229	1	0,1
1991	102620	0	0
1992	104081	1	0,1

1993	101799	1	0,1
1994	103763	2	0,2
1995	101495	0	0
1996	100718	4	0,4
1997	103038	1	0,1
1998	100894	1	0,09
1999	100643	2	0,2
2000	103274	0	0
2001	102282	2	0,2
2002	103569	1	0,1
2003	104420	2	0,19
2004	105655	4	0,38
2005	107574	3	0,28

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα υπολογίστηκε σε 0,46 ανά 10.000 γεννήσεις για το έτος 2007, 0,51 για το έτος 2008 και 0,51 για το έτος 2009. Η μέση επίπτωση της συμπτωματικής Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης υπολογίστηκε σε 0,10 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις κατά τα έτη 2007-2009.

Ωστόσο, η συνολική επίπτωση είναι δυνατόν να υποεκτιμάται, εάν κάποιο νεογνό ή βρέφος είχε τεθεί σε φαρμακευτική αγωγή, καθώς η σύνθεση των ειδικών Τοxo - IgG αντισωμάτων είναι δυνατόν να έχει κατασταλεί και η ορολογική επιβεβαίωση της λοίμωξης να μην έχει γίνει με απόλυτη βεβαιότητα.

Δεν καταγράφηκε περιστατικό Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης από ιδιώτες ιατρούς ή νοσοκομειακούς ιατρούς με το κλασσικό σύστημα καταγραφής λοιμωδών νοσημάτων του ΕΟΔΥ για την αντίστοιχη περίοδο. Από αναδρομική αναζήτηση στα αρχεία του ΕΟΔΥ καταγράφηκαν 2 μόνο περιστατικά επίκτητης τοξοπλάσμωσης κατά τα έτη 2004 - 2006. Το σύστημα αναφοράς (notification system) και επιδημιολογικής επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας στην Ελλάδα βασίζεται αποκλειστικά στη δήλωση λίστας νοσημάτων από οποιονδήποτε κλινικό ιατρό. Το βεβαρυσμένο πρόγραμμα όμως των γιατρών και η πεποίθηση πως η δήλωση νοσήματος είναι χρονοβόρα δημιουργούν συνθήκες μειονεξίας του συστήματος αναφοράς στα νοσοκομεία ή στα ιδιωτικά ιατρεία.

Τα συστήματα παθητικής επιδημιολογικής επιτήρησης έχουν τους περιορισμούς τους. Σε προηγούμενες μελέτες από άλλες χώρες, η μειωμένη αναφορά νοσημάτων αποδόθηκε στην άγνοια των ιατρών σχετικά με τις απαιτήσεις ή τις μεθόδους αναφοράς, (πχ η λίστα των νοσημάτων που ήταν υποχρεωτικό να δηλωθούν, ο τρόπος

δήλωσης, τα κριτήρια χαρακτηρισμού κρούσματος), στις ενστάσεις σχετικά με τη μεγάλη λίστα των δηλουμένων νοσημάτων και ανησυχίες σχετικά με την εμπιστευτικότητα (Chorba et al., 1989; Brissette, Gelberg and Grey, 2006; Brabazon et al., 2008; Hulth and Viso, 2011). Οι κλινικοί ιατροί συχνά δεν αναφέρουν τα περιστατικά και δε γνωρίζουν πολλές φορές ποια νοσήματα πρέπει να αναφέρονται υποχρεωτικά. Επίσης, με τις νέες αρχές προστασίας δεδομένων (GDPR) θεωρούν την αναφορά του νοσήματος ως παραβίαση του ιατρικού απορρήτου του ασθενούς και θεωρούν χρονοβόρα την υπογραφή συγκατάθεσης του ασθενούς εξηγώντας του τους λόγους συλλογής των απαραίτητων πληροφοριών. Αρκετές φορές, ενώ υπάρχει η πρόθεση της δήλωσης του νοσήματος, η επιβεβαίωση του καθυστερεί για λόγους εργαστηριακούς, πχ καθυστέρηση αποτελεσμάτων, ανάγκη επιβεβαίωσης κρούσματος από εργαστήριο αναφοράς που αρκετές φορές βρίσκονται και σε απόσταση. Στα νοσοκομεία υπάρχουν ειδικά έντυπα δήλωσης λοιμωδών νοσημάτων και ένας νοσοκομειακός μηχανισμός αποστολής της δήλωσης νοσημάτων, τα οποία όμως απουσιάζουν από τα ιδιωτικά ιατρεία και ιδιωτικά θεραπευτήρια. Επίσης, δεν παρέχονται κίνητρα στον ιδιώτη ιατρό, ώστε να ασχοληθεί με τη χρονοβόρα αποστολή της κάρτας/εντύπου στο αντίστοιχο Ίδρυμα συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων (ΕΟΔΥ). Αποτέλεσμα της μη δήλωσης του ακριβούς αριθμού κρουσμάτων ή περιστατικών είναι η υποεκτίμηση της επίπτωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό.

Στα θετικά σημεία του παθητικού συστήματος αναφοράς νοσημάτων συμπεριλαμβάνονται το χαμηλό κόστος του συστήματος, μιας και δεν απαιτείται ειδικό προσωπικό για τη συλλογή των αναφορών και επίσης δεν απαιτείται η συλλογή και αξιολόγηση κλινικο-εργαστηριακών ευρημάτων.

Η επιτυχία του συγκεκριμένου συστήματος αναφοράς εμπλέκει υποχρεωτική δήλωση του νοσήματος με υπενθύμιση όλων των θεραπόντων ιατρών και αυτό καθιστά την αναφορά περιστατικών δυσλειτουργική. Τα ειδικά έντυπα δήλωσης πρέπει να υπάρχουν στην άμεση διάθεση του θεράποντα ιατρού και να είναι εύκολη η αποστολή τους μέσω νέων οικονομικών μεθόδων πχ μέσω fax ή μέσω e-mail ή μέσω εκσυγχρονιστικών εφαρμογών διαδικτυακά.

Αντιθέτως το σύστημα της ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης βασίζεται στο κίνητρο ενός συντονιστή για το εκάστοτε λοιμώδες νόσημα, του οποίου δουλειά είναι η υπενθύμιση και συγκέντρωση - τηλεφωνική τουλάχιστον - της κάρτας δήλωσης του νοσήματος. Η συλλογή των αναφορών γίνεται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και για περιορισμένο αριθμό προς μελέτη νοσημάτων. Ο συμμετέχων ιατρός ενημερώνεται για το προς εξέταση νόσημα, του ζητείται να δηλώνει συγκεκριμένα νοσήματα - ακόμη και μηδενικό νούμερο – σε τακτά χρονικά διαστήματα. Στον συμμετέχοντα ιατρό του δικτύου παρέχονται ακριβείς οδηγίες ορισμού κρούσματος (ύποπτου, πιθανού και επιβεβαιωμένου) και ενημερώνεται για τα αποτελέσματα της μελέτης καθιστώντας τον ίδιο ως μέλος της μελέτης αυτής.

Η εγκατάσταση μιας ενεργητικής τηλεφωνικής επικοινωνίας - εβδομαδιαίας ή μηνιαίας ανάλογα με το νόσημα - με τον κλινικό ιατρό μπορεί να εξυπηρετεί ως μια υπενθύμιση για αναφορά, αλλά και καλή προσωπική επικοινωνία με τον υπεύθυνο του προγράμματος. Ένα λιγότερο χρονοβόρο και πολύπλοκο σύστημα ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα στη δήλωση νοσημάτων. Ο ίδιος ο κλινικός γιατρός του δημόσιου νοσοκομείου ή η γραμματέας του τμήματος ή ακόμη ο ίδιος ο ιδιώτης ιατρός και η γραμματέας του ιδιωτικού ιατρείου

μπορούν να είναι εξίσου αποτελεσματικοί στην αναφορά των περιστατικών. Η βελτιωμένη εκδοχή του συστήματος ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης είναι τα συστήματα sentinel μιας μικρής ομάδας ιατρών που μπορούν να παρέχουν αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με υποχρεωτικώς δηλούμενα νοσήματα και σε μικρό κόστος λειτουργίας των. Συστήματα όπως αυτά βοηθούν στην ανάπτυξη καλύτερης επικοινωνίας μεταξύ κλινικών ιατρών και συνεργασίας μεταξύ κλινικών και εργαστηριακών ιατρών.

Το DSN της μελέτης για τη Συγγενή Τοξοπλάσμωση κατάφερε να αναγνωρίσει 14 επιβεβαιωμένα και 7 πιθανά περιστατικά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Κανένα περιστατικό Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης δε δηλώθηκε από το υποχρεωτικό σύστημα αναφοράς νοσημάτων του ΕΟΔΥ κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης στο δίκτυο δηλώθηκαν και περιστατικά Επίκτητης Τοξοπλάσμωσης, παρόλο που δε ζητήθηκαν, ως αρχικώς ύποπτα λόγω συμπτωματολογίας. Τα συγκεκριμένα περιστατικά επίκτητης τοξοπλάσμωσης δεν είχαν καταγραφεί στο σύστημα αναφοράς του Υπουργείου Υγείας αποδεικνύοντας για άλλη μια φορά την αξία ενός νέου συστήματος επιτήρησης. Η επιτήρηση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης από το υπάρχον σύστημα του Υπουργείου Υγείας υπάρχει από το 2004 και βασίζεται στη συμπτωματική μορφή της νόσου. Το DSN πέτυχε να συλλέξει έναν ικανοποιητικό αριθμό αναφορών χρησιμοποιώντας έναν μικρό αριθμό ιατρών από διαφορετικές ειδικότητες (νεογνολόγοι, παιδίατροι, οφθαλμίατροι, παιδονευρολόγοι και εργαστηριακοί) που συνεργάστηκαν για τον ίδιο σκοπό. Ένας μικρός αριθμός δηλώσεων ήταν διπλοαναφορές περιστατικών τονίζοντας ακόμη κι έτσι την αποτελεσματικότητα της διπλής διαφορετικής πηγής, έτσι ώστε να μη χαθεί περιστατικό. Αναμενόμενη ήταν η μεγαλύτερη συμμετοχή παιδιάτρων και

νεογνολόγων, καθώς η Συγγενής Τοξοπλάσμωση είναι νόσημα, που αφορά στη διερεύνηση κι αντιμετώπιση της νεογνικής, της βρεφικής, της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας.

Πρώτο σύστημα επιδημιολογικής επιτήρησης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης δημιουργήθηκε στη Γαλλία το 2006, καθώς θεσπίστηκε ένα πρώτο δίκτυο εργαστηρίων που ασχολήθηκε αποκλειστικά με την διάγνωση της Τοξοπλάσμωσης, το ToxoSurv παρέχοντας αξιόπιστα αποτελέσματα. Λόγω της ετερογένειας των εργαστηριακών ευρημάτων λόγω διαφορετικών μεθόδων από Δημόσια και Ιδιωτικά εργαστήρια, στη μελέτη μας θεσπίσαμε ως εργαστήριο αναφοράς και εργαστηριακής επιβεβαίωσης το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, είτε με ορολογικές μεθόδους, είτε με τεχνική PCR.

Η ανταπόκριση των ιατρών του DSN ήταν αρκετά υψηλή καθ' όλη τη διάρκεια επιτήρησης, αλλά ως πιλοτικό πρόγραμμα χρειάστηκε τηλεφωνική υπενθύμιση από τον συντονιστή της μελέτης. Η προσωπική επαφή αποδείχθηκε ικανή, αποτελεσματική και οικονομική, καθώς αφορά την απασχόληση ενός ατόμου για τη συλλογή των αναφορών, ειδικά σε μια μικρή χώρα όπως η Ελλάδα. Το σύστημα υπενθύμισης βασίστηκε σε e-mails και τηλέφωνα και αποδείχθηκε απλοποιημένο και ελαστικό στην εφαρμογή μειώνοντας τη γραφειοκρατία.

Ως το Δεκέμβριο του 2009 συλλέχθηκαν 1320 κάρτες από τη Μονάδα. Ο ρυθμός ανταπόκρισης των συμμετεχόντων άγγιξε το 100% κατά τη διάρκεια της περιόδου επιτήρησης. Κατά μέσο όρο στάλθηκαν υπενθυμίσεις στο 65% των συμμετεχόντων ιατρών. Συνολικά 85 περιστατικά ύποπτα για Συγγενή Τοξοπλάσμωση αναφέρθηκαν στη Μονάδα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Συγκεκριμένα 43 περιπτώσεις δηλώθηκαν από τους παιδίατρους (50,58%), 39 περιπτώσεις από τους νεογνολόγους (45,88%) και

3 από τους οφθαλμίατρους (3,52%). Καμία αναφορά δεν προήλθε από παιδονευρολόγο. Οι περισσότερες αναφορές στάλθηκαν από Δημόσια νοσοκομεία των αστικών περιοχών και ήταν αναμενόμενο, διότι οι ασθενείς με πιθανή Συγγενή Τοξοπλάσμωση καταλήγουν ή παραπέμπονται σε τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα για τη διερεύνηση, αντιμετώπιση και παρακολούθηση τους. Επτά από τις 85 δηλώσεις δεν πληρούσαν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στη μελέτη (3 πιθανά περιστατικά με χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά με ηλικία μεγαλύτερη των κριτηρίων και 4 περιστατικά πιθανούς Επίκτητης Τοξοπλάσμωσης). Άλλες επτά αναφορές αφορούσαν διπλοαναφορές από παραπάνω από μια πηγή παρέχοντας κλινικές πληροφορίες για διαφορετικά στάδια στον ίδιο ασθενή. Τελικώς σε 8 αναφορές δε λάβαμε πληροφορίες λόγω άρνησης των γονέων να τις παρέχουν και λόγω μετανάστευσης σε άλλη χώρα. Συνολικά 22 αναφορές περιστατικού εξαιρέθηκαν της μελέτης. Στις υπόλοιπες 63 αναφερόμενες περιπτώσεις που δηλώθηκαν ως ύποπτες συμπεριλαμβάνονται 34 αγόρια (54%), 28 κορίτσια (44,4%) και μία αυτόματη αποβολή. 39 ασθενείς ήταν Ελληνικής καταγωγής (52,4%), ενώ 30 (47,6%) αφορούσαν αλλοδαπούς που κατοικούν στην Ελλάδα Αλβανικής, Βουλγαρικής, από χώρες της πρώην ΕΣΣΔ καταγωγής, καθώς και ντόπιους ΡΟΜΑ. Όλα ήταν παιδιά που γεννήθηκαν σε Ελληνικά μαιευτικά τμήματα από μητέρες που κατοικούν στην Ελλάδα την τελευταία 5ετία τουλάχιστον και καμία δεν είχε ταξιδέψει στο εξωτερικό κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνολικά στα 63 ύποπτα περιστατικά ΣΤ συμπεριλαμβάνονται 14 επιβεβαιωμένα και 7 πιθανά περιστατικά ΣΤ (9 επιβεβαιωμένα και 4 πιθανά περιστατικά δηλώθηκαν από τους παιδίατρους, 5 επιβεβαιωμένα και 3 πιθανά περιστατικά δηλώθηκαν από νεογνολόγους).

Πίνακας 12

Ταξινόμηση ύποπτων, πιθανών κι επιβεβαιωμένων περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ανάλογα με την πηγή					
	Αριθμός συμμετοχής	Αριθμός αναφορών	Ύποπτα περιστατικά	Πιθανά περιστατικά	Επιβεβαιωμένα περιστατικά
Νεογνολόγοι	7	39	39	3	5
Παιδιάτροι	18	43	24	4	9
Οφθαλμίατροι	3	3	0	0	0
Νευρολόγοι	2	0	0	0	0
Συνολικά	30	85	63	7	14

Αναλυτικά, 8 (οκτώ) ασθενείς ήταν Ελληνικής καταγωγής (38,1%), 7 (επτά) ήταν Αλβανικής (33,3%), 3 (τρία) παιδιά ήταν ΡΟΜΑ (14,3%), 1 (ένα) από Βουλγαρία (4,8%), ενώ 2 (δύο) από την πρώην ΕΣΣΔ (9,5%). Έντεκα από τα 21 περιστατικά (64,7%) δεν εμφάνισαν κάποιο σύμπτωμα κατά τον τοκετό. Όλα τα νεογέννητα παρακολουθήθηκαν τακτικά κλινικά και ορολογικά μέχρι ένα χρόνο (καμία ανάμιξη του συντονιστή της μελέτης σχετικά με τη θεραπεία ή με τον τρόπο επανελέγχου, την ευθύνη των οποίων είχαν μόνο οι θεράποντες ιατροί). Η κλινική επανεκτίμηση περιλάμβανε παιδιατρική, νευρολογική και οφθαλμολογική εξέταση.

Ανάμεσα στα 21 επιβεβαιωμένα και πιθανά περιστατικά Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης, οι 7 ασθενείς (33,3%) παρουσίασαν σοβαρή μορφή της νόσου, συμπεριλαμβάνοντας 3 ασθενείς με αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια και ενδοκράνιες επασβεστώσεις, 1 με πολλαπλές ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και υπερτονία, 1 με υδροκεφαλία και αμφοτερόπλευρη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, 1 με μικροκεφαλία, διάταση των πλαγίων κοιλιών και ενδοκράνιες αποτιτανώσεις και ένα μικρό για την ηλικία κύησης SGA νεογνό με αμφοτερόπλευρη αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι λιγότερο

σοβαρές επιπλοκές περιελάμβαναν ηπατοσπληνομεγαλία, εξάνθημα, ίκτερο, υπέρταση ή υποτονία. Η πλειοψηφία των περιστατικών (80,9%) διαγνώστηκαν στον 1ο μήνα ζωής με μέση ηλικία διάγνωσης τις 20 ημέρες ως αποτέλεσμα διερεύνησης μητέρων με πρωτοπαθή τοξοπλάσμωση κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο κλινικός επανέλεγχος των ασθενών για τον 1ο χρόνο δεν απέδειξε νέα συμπτωματολογία.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που παραθέσαμε η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα υπολογίζεται σε 0,45 περιστατικά ανά 10000 γεννήσεις το 2007, 0,51 περιστατικά το 2008 και 0,51 περιστατικά στις 10000 γεννήσεις το 2009. Η επίπτωση της συμπτωματικής Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης υπολογίζεται σε 0,10 περιστατικά ανά 10000 γεννήσεις ανά έτος στην Ελλάδα (για την περίοδο 2007-2009).

Στη μελέτη η επίπτωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης πιθανώς υπο-εκτιμήθηκε διότι δε λάβαμε υπόψιν τον πιθανό αριθμό των αποβολών ή τερματισμού κύσεων με διαγνωσμένη προγεννητικά συγγενή τοξοπλάσμωση (δεν ανευρέθηκαν στοιχεία). Από διάφορες μελέτες αναφέρεται πως περίπου 20% των εγκύων γυναικών που ενημερώνονται πως έχουν θετική την ειδική ανοσοσφαιρίνη Toxo-IgM στη διάρκεια της κύησης επιθυμούσαν τη διακοπή αυτής (Wong and Remington, 1994; Liesenfeld et al., 1997).

Ένας ακόμη λόγος υπο-εκτίμησης της πραγματικής επίπτωσης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στην Ελλάδα αποτελεί η έγκαιρη χορήγηση θεραπείας στις εγκύους με πρωτοπαθή λοίμωξη και στα νεογνά τους, που επηρεάζει και τον αριθμό των επιβεβαιωμένων περιστατικών, αλλά και το ποσοστό των συμπτωματικών ασθενών. Οι μελέτες αποδεικνύουν πως η έγκαιρη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για την τοξοπλάσμωση μπορεί να συμβάλει στη μείωση, αλλά και στη σοβαρότητα των

μακροπρόθεσμων επιπλοκών της νόσου και έχουν χρησιμοποιηθεί για το λόγο αυτό η σπιραμυκίνη, ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης - σουλφαδιαζίνης/σουλφαδοξίνης και φολινικού οξέος (I. Villena, 1998; Wallon et al., 2001; Corvaisier et al., 2004). Παρόλο που δεν είναι απόλυτα βιβλιογραφικά ξεκαθαρισμένο αν η έγκαιρη χορήγηση θεραπείας στη μητέρα προγεννητικά μειώνει την ενδομήτρια λοίμωξη, η σπιραμυκίνη φαίνεται να είναι το φάρμακο εκλογής που μειώνει την πιθανότητα μετάδοσης του παρασίτου *Toxoplasma gondii* στο έμβρυο (Wallon et al., 1999b). Ο συνδυασμός πυριμεθαμίνης - σουλφαδιαζίνης είθισται να χρησιμοποιείται, όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη προσβολή του εμβρύου, αν και συνδέεται με πιθανή τερατογένεση και τοξικότητα στον μυελό των οστών (Wallon et al., 1999b; Kravetz and Federman, 2005). Στο μέλλον ένα δίκτυο sentinel ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης παιδιάτρων, νεογνολόγων και γυναικολόγων θα ήταν ένας ιδανικός συνδυασμός στη μελέτη της επιδημιολογίας των συγγενών νόσων στην Ελλάδα.

Συγκρίνοντας τα επιδημιολογικά δεδομένα από άλλες χώρες, η επίπτωση της ΣΤ στην Ελλάδα είναι χαμηλότερη από άλλες ευρωπαϊκές χώρες που συμπεριλαμβάνονται στην πρωτοβουλία EUROTOXO (Bénard A, Salmi LR, Mouillet E: Systematic review on the burden of congenital toxoplasmosis in Europe, unpublished) και ειδικότερα από τη Σουηδία. (Η συλλογή των επιδημιολογικών δεδομένων του EUROTOXO PROJECT πραγματοποιήθηκε πριν από το 2000). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του EUROTOXO στην Αυστρία η επίπτωση της ΣΤ εκτιμάται κατα προσέγγιση 7,4 περιστατικά ανά 10.000 γεννήσεις (Mayer et al., 1986), στη Δανία 3 ανά 10.000 γεννήσεις (Lebech et al., 1999), στη Γερμανία 13 ανά 10000 γεννήσεις (Hlobil et al, 1992), στην Πολωνία 11,3 ανά 10000 γεννήσεις (Paul, Petersen and Szczapa, 2001), στη Σουηδία 0,73 ανά

10000 γεννήσεις (Evengard et al., 2001), στην Ελβετία 5 ανά 10000 γεννήσεις (Berger, Merkel and Rudin, 1995) και στην Ιταλία (σε επαρχιακό επίπεδο) 13,8 ανά 10000 γεννήσεις (Buffolano et al., 1994). Η επίπτωση της συμπτωματικής Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης που παρατηρήθηκε στην Αγγλία και την Ιρλανδία μεταξύ των ετών 2002 και 2004 ήταν 0,16 [95% CI: 0.08-0.28] περιστατικά ανά 10,000 γεννήσεις] (Gilbert et al., 2006) και στη Γαλλία 0.34 [95% CI: 0.2-0.5] περιστατικά ανά 10000 γεννήσεις (Villena et al., 2010).

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Λοιμωδών Νοσημάτων (ECDC) έχει θεσπίσει ένα σύστημα συλλογής, ανάλυσης και διανομής στοιχείων για διάφορα λοιμώδη νοσήματα μεταξύ άλλων και της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης The European Surveillance System TESSy (European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance systems overview).

Ανά έτος εκδίδεται αναφορά που βασίζεται στην επιτήρηση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης και των στοιχείων που συλλέγονται από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Τροφιμογενών και Υδατογενών Ζωονόσων (FWD) Network. Στην πιο πρόσφατη αναφορά του 2019, 22 Ευρωπαϊκές χώρες (EU/EEA) ανέφεραν στοιχεία σχετικά με Συγγενή Τοξοπλάσμωση. Χώρες όπως η Δανία, η Ιταλία, η Ολλανδία, η Νορβηγία, η Πορτογαλία και η Σουηδία δεν έχουν κάποιο είδος δικτύου επιτήρησης της Τοξοπλάσμωσης. Δεκαεννιά κράτη - μέλη χρησιμοποίησαν τον Ευρωπαϊκό Ορισμό Κρούσματος του 2008, 2012 ή 2018, ενώ ένα κράτος - μέλος τον ορισμό του 2002 και δυο άλλα κράτη - μέλη άλλο μη καθορισμένο ορισμό. Στην ετήσια επιδημιολογική

αναφορά του 2019, πέντε χώρες - μέλη (Αυστρία, Βέλγιο, Γαλλία, Σλοβακία και Σλοβενία) κατέθεσαν δίκτυο ενεργούς επιδημιολογικής επιτήρησης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης με υποχρεωτικό έλεγχο στις εγκύους. Τέσσερις χώρες (Βουλγαρία, Τσεχία, Γερμανία και Ουγγαρία) παρέχουν εθελοντικό έλεγχο. Εννέα χώρες δεν έχουν καμία πολιτική ελέγχου της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης και/ή επιτήρησης της στις εγκύους, αλλά τέσσερις από αυτές τις χώρες αναφέρουν στοιχεία στο ECDC. Η χώρα που παρέχει τον υψηλότερο αριθμό αναφορών είναι η Γαλλία εξαιτίας του ευαίσθητου συστήματος επιτήρησης της νόσου στις εγκύους, του καθιερωμένου follow up και της εργαστηριακής επιβεβαίωσης ακόμη και των ασυμπτωματικών περιστατικών. Ο αριθμός των δηλώσεων της ΣΤ είναι 5,1 περιστατικά ανά 100000 ζώσες γεννήσεις στην Ευρώπη με υψηλότερο το ποσοστό της Γαλλίας (17,8) και αναλογεί για το 90% των αναφορών για τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο και το οποίο αποδόθηκε και σε διαφορετικές αναφορές μεταξύ εργαστηρίων (Wallon et al., 1999). Ακολουθώς μετά της Λετονίας (5,3), Σλοβενίας (5,2) και Πολωνίας (3,7) ανά 100000 ζώσες γεννήσεις. Το 2019 δηλώθηκε και το φύλο των περιστατικών με αναλογία άρρεν/θήλυ 1:1. Η θνητότητα από τη νόσο υπολογίστηκε στο 2,8% για το ίδιο έτος.

Υπάρχει αδυναμία στον ακριβή επιπολασμό της νόσου στην Ε.Ε. εξαιτίας των διαφορών στον ορισμό κρούσματος και στη μέθοδο επιτήρησης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση αξιολογείται με 2,42 DALYs (disability-adjusted life years) ανά περιστατικό - στο ίδιο επίπεδο με την Ηπατίτιδα Β και τη διεισδυτική πνευμονοκοκκική νόσο στην Ε.Ε (Cassini et al., 2018). Πρόκειται για νόσημα που εγκαταλείπει στη σοβαρή του μορφή δυσμορφίες που αφορούν στους οφθαλμούς και τον εγκέφαλο, αλλά και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς επηρεάζει

ακόμη και το Κ.Ν.Σ. και την καρδιά. Στη χειρότερη μορφή της η νόσος προκαλεί αποβολή, θνησιγενές έμβρυο και περιγεννητικό θάνατο. Οι ασθενείς με οφθαλμική τοξοπλάσμωση ή επιληψία μπορεί να χρειαστούν μακροχρόνια και εφ' όρου ζωής θεραπεία.

Πολύ λίγα έως τώρα είναι γνωστά για την τοξοπλάσμωση στην Ελλάδα. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη νόσο έως τώρα προέρχονται από τυχαίες μελέτες σε διάφορα μέρη της χώρας. Η οροεπιδημιολογία της Τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό της Ελλάδας ποικίλει από 32,2% έως 45% (Antoniou et al., 2002), ενώ η οροεπιδημιολογία στις εγκύους 29,2% (Antoniou et al., 2004) και η αναλογία ορομετατροπής υπολογίζεται στο 3,3% (Antsaklis et al., 2002). Το 1995 οροεπιδημιολογική μελέτη σε δυο αγροτικές περιοχές της ηπειρωτικής Ελλάδας έδειξε πως το 32,2% του πληθυσμού είχε αντισώματα για το *Toxoplasma gondii* (Charvalos A.), ενώ οροεπιδημιολογική μελέτη στην Κρήτη σε δυο χωριά έδειξε 45% και 33% αντίστοιχα (Antoniou et al., 1995; 2002). Αντίστοιχη μελέτη σε δυο ομάδες 270 και 86 εγκύων γυναικών με πρόσφατη αποβολή στην Πάτρα έδειξε οροεπιπολασμό 51% (Decavalas et al., 1990). Σε άλλη μελέτη κλινικοεργαστηριακής παρακολούθησης 93 εγκύων γυναικών με ορομετατροπή κατά τη διάρκεια της κύησης βρέθηκε κάθετη μετάδοση στο έμβρυο σε ποσοστό 19,4% (Antsaklis et al., 2002). Στη Βόρειο Ελλάδα νοσηλευόμενα παιδιά ηλικίας 6 μηνών-15 ετών βρέθηκαν οροθετικά σε ποσοστό 11,1% με *Toxoplasma gondii* (Frydas et al., 2000). Από μελέτη του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης βρέθηκε πως ο επιπολασμός των ειδικών Τοxo-IgG αντισωμάτων στο γενικό πληθυσμό ήταν 37%, 29.9% και 24.1% το 1984, 1994 και 2004 αντίστοιχα, καθώς και 35.6%, 25.6% και 20% αντίστοιχα σε γυναίκες

αναπαραγωγικής ηλικίας (15-39 ετών). Η επίπτωση της τοξοπλάσμικης νόσου που βασίστηκε σε περιστατικά πρωτοπαθούς λοίμωξης και ετήσιου ρυθμού ορομετατροπής για το γενικό πληθυσμό εκτιμήθηκε σε 1.25% και 1.1% το 1984, 1.05% και 0.93% το 1994, 0.85% and 0.8% το 2004. Ο υψηλός όμως οροεπιπολασμός στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας σε ποσοστό 80% σε σχέση με άλλες ηλικιακές ομάδες και η εκτίμηση πως 90-200 νεογνά ετησίως βρίσκονται σε κίνδυνο να νοσήσουν, είναι ένα πιθανός κίνδυνος για τη Δημόσια Υγεία. Η σημαντική αυτή μείωση του επιπολασμού στη Βόρεια Ελλάδα παρατηρήθηκε και σε άλλες χώρες και αιτιολογήθηκε με τη βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών καταστάσεων (μειωμένη κατανάλωση οικόσιτων φρούτων και λαχανικών, ευρεία κατανάλωση παστεριωμένου γάλακτος, αυξημένη χρήση ψυγείων στο σπίτι, όπως και καλύτερη ενημέρωση και εκπαίδευση πάνω στους παράγοντες κινδύνου της τοξοπλάσμωσης και ακόμη και στη διαχείριση του κρέατος και την καλή θερμική επεξεργασία του, στην καλή προετοιμασία των φρούτων και λαχανικών, στη φροντίδα των κατοικίδιων γατών και στην καλή υγιεινή των χεριών με πλύσιμο (Cook, 2000).

Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση μπορεί να χαρακτηριστεί ως χαμηλής επίπτωσης νόσος στην Ελλάδα, αλλά με πολύ σοβαρές επιπλοκές, όσον αφορά τη Δημόσια Υγεία και λόγω τη χρόνιας αναπηρίας (τύφλωση, επιληψία) και της χαμηλής ποιότητας ζωής των ασθενών λόγω και συχνής ιατρικής παρακολούθησης.

Στην Ελλάδα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός αδέσποτων ζώων (και γατών) τόσο σε αγροτικές, αλλά και αστικές περιοχές κι εν μέρει εξηγείται και ο υψηλός οροεπιπολασμός σε τμήματα του πληθυσμού. Τα ζώα αυτά τρέφονται με τρωκτικά και πτηνά αποκτώντας έτσι το παράσιτο και αποθηκεύουν εκατομμύρια ωοκύστες στο

περιβάλλον. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται αυξημένος επιπολασμός οροθετικότητας στις αγροτικές περιοχές, η σχέση αυτή δε θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη, καθώς αυξημένα ποσοστά παρατηρούνται και σε αστικές περιοχές. Οι διαφορές στον επιπολασμό αντανακλούν περισσότερο διαφορές στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (υγιεινή, διατροφικές συνήθειες, είδος εργασίας). Ο επιπολασμός οροθετικότητας ήταν αυξημένος στις αγροτικές περιοχές και στις δυτικές συνοικίες της πρωτεύουσας. Η διαβίωση σε αγροτικές διαφορές και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο συνδυάζονται με αυξημένο επιπολασμό οροθετικότητας (Dias et al., 2011). Διαφορές σε σχέση με την ηλικία συνδυάζονται με παλαιότερες εξάρσεις της νόσου, ενώ η ύπαρξη κατοικίδιων συνιστά επιβαρυντικό παράγοντα, χωρίς ωστόσο να παραγνωρίζεται ο ρόλος και άλλων ενδιάμεσων ξενιστών (πχ ποντικών). Η Ελληνική δίαιτα αποτελείται από ωμά και άγρια λαχανικά και σαλάτες που εύκολα μπορούν να μολυνθούν με παρασιτικές ωοκύστες. Το αρνί, το κατσίκι, το χοιρινό και το πρόβατο είναι βασικά συστατικά της διατροφής της χώρας (πολλές φορές και ατελώς μαγειρεμένα), όπως και το καπνιστό χοιρινό και τα λουκάνικα, τα οποία είναι τεκμηριωμένες πηγές μόλυνσης με *Toxoplasma gondii* (Edelhofer, 1994). Σε μελέτη που έγινε το 1993 στο Ηράκλειο, το 27,6% των προβάτων και το 21,3% των κατσικιών βρέθηκαν οροθετικά στο *Toxoplasma gondii* (Ahaduzzaman and Hasan, 2022).

Το ερώτημα που τίθεται σχετικά με την εγκατάσταση και αξιολόγηση του δικτύου ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης είναι το εξής: Η εφαρμογή ενός τέτοιου δικτύου αποδείχτηκε εφικτή, αλλά και χρήσιμη, όσον αφορά τις γνώσεις μας στην αιτιοπαθογένεια και αντιμετώπιση της νεογνικής συγγενής τοξοπλάσμωσης, εφόσον

είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε την επίπτωση του νοσήματος. Οι γνώσεις αυτές θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε παρεμβάσεις με γνώμονα τη Δημόσια Υγεία;

Ο αρχικός σκοπός του δικτύου είναι ο υπολογισμός της επίπτωσης της συμπτωματικής Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης με απώτερο σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και την έγκαιρη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Η εγκατάσταση ενός τέτοιου προγράμματος είναι χρονοβόρα και, επιπλέον, θα πρέπει να υπολογιστεί το κόστος. Επίσης, απαιτεί τη συμμετοχή ιατρών - ειδικοτήτων σχετικών με τη νόσο - για παρακολούθηση και follow up, μακροχρόνια παρακολούθηση των πιθανών επιπλοκών των φαρμάκων και σύγκριση των αποτελεσμάτων σε σχέση με παιδιά που δεν έλαβαν αγωγή.

Η πιο οικονομική προσέγγιση είναι η χρήση δικτύων ενεργητικής επιδημιολογικής επιτήρησης προς αναγνώριση νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης από παιδιάτρους, βιοπαθολόγους και οφθαλμιάτρους. Σε μια μεγάλη μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου με την εφαρμογή ενός δικτύου επιδημιολογικής επιτήρησης λοιμωδών νοσημάτων μεταξύ των ετών 2002-2004 βρέθηκε πως περίπου έξι παιδιά με νευρολογικά συμπτώματα εξαιτίας της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης και 24 με οφθαλμική Τοξοπλάσμωση θα είχαν γεννηθεί στο Η.Β. ετησίως (Gilbert et al., 2006). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε πως περισσότερα ήταν τα παιδιά με επίκτητη οφθαλμική τοξοπλάσμωση μετά τον τοκετό από τα παιδιά με συγγενή οφθαλμική τοξοπλάσμωση. Η εμφάνιση όμως της οφθαλμικής Τοξοπλάσμωσης στην ενήλικη ζωή συνδέεται περισσότερο με επίκτητη Τοξοπλάσμωση. Επομένως, η Δημόσια Υγεία και η πρωτογενής πρόληψη θα πρέπει να επικεντρωθεί στην επίκτητη νόσο (Gilbert, 2000; Holland, 2003).

Η προσέγγιση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης μέσω ανιχνευτικών προγραμμάτων

έγκειται σε τρεις βασικούς τρόπους (Jones et al., 2003):

- Ανιχνευτικό πρόγραμμα σε όλα τα νεογνήνητα
- Επαναλαμβανόμενοι ορολογικοί έλεγχοι σε όλες τις οροαρνητικές εγκύους
- Στοχευμένος έλεγχος σε εγκύους που είναι ύποπτες πρωτογενούς λοίμωξης

Η συχνότερη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης είναι η ELISA, η οποία ανιχνεύει τον τίτλο των ειδικών Toxo-IgM και Toxo-IgG ειδικών ανοσοσφαιρινών. Πρόσφατη αξιολόγηση από το Αμερικανικό CDC των διαθέσιμων τεστ για το ειδικό IgM έδειξε πως η ευαισθησία (sensitivity) και η ειδικότητα (specificity) της μεθόδου κυμαίνεται από 93-100% και 77-99% αντίστοιχα (Liesenfeld et al., 1997).

Η απουσία των ειδικών IgM αποκλείει την πρόσφατη λοίμωξη κι έτσι ένας αριθμός περιστατικών οξείας νόσησης μπορεί να χαθεί ή να διαγνωσθεί λάθος. Όταν η ειδική Toxo-IgM είναι θετική, απαιτείται διευκρίνηση του πόσο πρόσφατα συνέβη η ορομετατροπή. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τους τακτικούς ορολογικούς ελέγχους για παρατήρηση του τίτλου των αντισωμάτων, είτε με υψηλής εξειδίκευσης τεστ ανίχνευσης του ειδικού IgA, είτε με την εξέταση της IgG Avidity (Cozon et al., 1998; Mittendorf et al., 1999).

Διάφορες μελέτες (Guerina et al. The New England Regional Toxoplasma Working Group, Pau et al. In the Poznan region in Poland and Lebech et al. The Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group) έχουν αποδείξει πως ένα ανιχνευτικό πρόγραμμα που βασίζεται στον ορολογικό προσδιορισμό της ειδικής IgM ανοσοσφαιρίνης θα ήταν εφικτό μέσω της προσθήκης της εξέτασης στα ειδικά Guthrie test που επιτελείται σε όλα τα νεογνά αμέσως μετά τον τοκετό (Guerina et al., 1994;

Lebech et al., 1999; Paul et al., 2000). Σύμφωνα με τη μελέτη της Δανίας, η χρήση της ειδικής IgM ανοσοσφαιρίνης θα εντόπιζε το 75% των ασυμπτωματικών νεογνών με Συγγενή Τοξοπλάσμωση (Lebech et al., 1999). Στη μελέτη New England 52 στα 635.000 νεογνά που ελέγχθηκαν στο διάστημα 1986-1992 επιβεβαιώθηκαν με Συγγενή Τοξοπλάσμωση. Τα 50 από αυτά ήταν φαινομενικά υγιή και η διάγνωση βασίστηκε αποκλειστικά στο ανιχνευτικό πρόγραμμα. Ωστόσο 19 από τα 48 φαινομενικά υγιή νεογνά στην κλινική εξέταση παρουσίαζαν βλάβες στον αμφιβληστροειδή και/ή στο Κ.Ν.Σ. Σε όλα τα νεογνά δόθηκε θεραπεία για ένα έτος και μόνο ένα (2,2%) παρουσίασε νευρολογικό έλλειμα στον επανέλεγχο. Το κόστος του εργαστηρίου και του προσωπικού για την ανίχνευση 100000 νεογνών εκτιμήθηκε στα 30000 \$ ανά νεογνό. Ωστόσο η προσέγγιση αυτή φαίνεται πως έχει αρκετά μειονεκτήματα, όπως η ανεπαρκής παραγωγή των IgM από το ανώριμο ανοσοποιητικό του νεογέννητου και η ευαισθησία και ειδικότητα των διαθέσιμων εμπορικών τεστ (laboratory kits), που οδηγούν στην υποεκτίμηση των προσβεβλημένων νεογνών, καθώς και σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Στη μελέτη της Δανίας το ποσοστό ψευδώς θετικών ήταν 0,2 ανά 1000 τοκετούς (Lebech et al., 1999). Στη μελέτη της Πολωνίας 4 από τα 19 νεογνά (20%) με θετικό IgM στη γέννηση είχαν ψευδώς θετικό έλεγχο που επιβεβαιώθηκε μετά από μήνες (Cozon et al., 1998). Η μέθοδος ανίχνευσης με χρήση της ειδική Toxo-IgM ανοσοσφαιρίνης απαιτεί επιβεβαιωτικό επανέλεγχο και πιθανώς τα νεογνά λαμβάνουν μη αναγκαία θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τον τοκετό. Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες σχετικά με το κόστος και όφελος της μεθόδου.

Ο ανιχνευτικός έλεγχος των νεογνών προγεννητικά φαίνεται να είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος, αν και χρονοβόρος. Αυτό το μοντέλο ανιχνευτικού προγράμματος για τη

Συγγενή Τοξοπλάσμωση εφαρμόστηκε στη Γαλλία και την Αυστρία λόγω του αυξημένου επιπολασμού της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στα νεογνά και οδήγησε στη μείωση της επίπτωσης της. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο πρώτος ορολογικός έλεγχος της μητέρας επιτελείται κατά την πρώτη επίσκεψη στο γυναικολόγο και μετά και προγραμματίζεται ορολογικός επανέλεγχος ανά τρίμηνο, καθώς και συμβουλευτική σχετικά με μέτρα πρόληψης (Lopez et al., 2000). Στην περίπτωση ορομετατροπής, η μητέρα τίθεται σε θεραπεία με σπιραμυκίνη. Στην περίπτωση επιβεβαίωσης μόλυνσης του εμβρύου, μητέρα και νεογνό λαμβάνουν θεραπεία με πυριμεθαμίνη και σουλφαδιαζίνη. Αυτή η μέθοδος φαίνεται να μειώνει τις σοβαρές επιπλοκές της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης από 20% σε 3,5 % (Mittendorf et al., 1999).

Στο Ισραήλ (μία χώρα με πληθυσμό παρόμοιο με της Ελλάδας) ο ανιχνευτικός έλεγχος για τη Συγγενή Τοξοπλάσμωση περιλαμβάνει ορολογικό έλεγχο των γυναικών ανά τρίμηνο κατά τη διάρκεια της κύησης. Η διάγνωση της πρωτογενούς λοίμωξης σε κάποιο στάδιο της εγκυμοσύνης οδηγεί σε προληπτική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στη μητέρα. Η διάγνωση της λοίμωξης του εμβρύου απαιτεί αμνιοπαρακέντηση και λήψη αμνιακού υγρού για διενέργεια PCR (Polymerase Chain Reaction) με τον κίνδυνο των επιπλοκών και των λάθος αποφάσεων τερματισμού της κύησης. Σε αντίστοιχη μελέτη των Mittendorf et al στις Η.Π.Α. υπολογίσθηκε πως δώδεκα φυσιολογικά έμβρυα θα είχαν υποστεί άμβλωση για κάθε ένα επιβεβαιωμένο έμβρυο με Συγγενή Τοξοπλάσμωση (Mittendorf et al., 1999). Ο στοχευμένος ανιχνευτικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της κύησης απευθύνεται σε εγκύους με συμπτώματα ή αποτελέσματα ορολογικού ελέγχου ενδεικτικά οξείας λοίμωξης ή ευρήματα συμβατά σε υπερηχοτομογραφικό έλεγχο του εμβρύου (π.χ. υδροκεφαλία,

ενδοκράνιες αποτιτανώσεις). Αυτό περιλαμβάνει τακτικό ορολογικό έλεγχο στη μητέρα και λήψη αμνιακού υγρού για PCR με πολλαπλά μειονεκτήματα, αν και πιο εξατομικευμένο, όπως ασυμπτωματική λοίμωξη κατά την κύηση, εμμένων τίτλος Τοχο-IgM για μεγάλο χρονικό διάστημα και έμβρυα με ΣΤ χωρίς όμως ευρήματα στον υπέρηχο.

Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες που αφορούν στη διαχείριση των εγκύων γυναικών για την πρόληψη της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης. Στις κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας υπάρχει ειδική αναφορά μόνο στην πρόληψη και αντιμετώπιση της συγγενούς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό CMV, ενώ στις κατευθυντήριες οδηγίες προγεννητικού ελέγχου και παρακολούθησης ομαλά εξελισσόμενης, ανεπίπλεκτης κύησης αναφέρεται μόνο κατά την πρώτη επίσκεψη της εγκύου στο γυναικολόγο πριν τη 10η εβδομάδα κύησης:

Παρατίθεται απόσπασμα.....: “VI. Έλεγχος των αντισωμάτων έναντι του ιού της ερυθράς, του κυτταρομεγαλοϊού και του τοξοπλάσματος, ώστε σε περίπτωση που διαπιστωθεί ότι η έγκυος δεν είναι ευαισθητοποιημένη, να προφυλαχθεί από την έκθεση. Προτείνεται ο εμβολιασμός της γυναίκας έναντι της ερυθράς πριν από την κύηση ή μετά το πέρας της κύησης, προκειμένου να προστατευθούν αποτελεσματικότερα μελλοντικές ενδεχόμενες κυήσεις.” (Εταιρεία Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ελλάδος). Οι γυναικολόγοι συχνά αντιμετωπίζουν το δίλημμα της προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής και των πιθανών παρενεργειών της, καθώς και την ανάγκη τερματισμού μιας κύησης που απλά βασίζεται σε αμφίβολα ορολογικά δεδομένα (Antoniou et al., 2004). Ο μη τακτικός ορολογικός έλεγχος όμως των

επίνοσων εγκύων θέτει ένα σοβαρό θέμα μη έγκαιρης αναγνώρισης της ορομετατροπής σε κάποιο άλλο τρίμηνο της κύησης και την πιθανότητα κάθετης μετάδοσης του παρασίτου στο έμβρυο.

Η Συγγενής Τοξοπλάσμωση αποδείχθηκε μία νόσος με χαμηλή επίπτωση στην Ελλάδα. Το κόστος εφαρμογής ενός προγεννητικού ανιχνευτικού προγράμματος αμφισβητείται με τα έως τώρα δεδομένα, όπως και στην υπόλοιπη Ευρώπη λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου συνολικά και λόγω αβεβαιότητας σχετικά με τα οφέλη της προγεννητικής φαρμακευτικής αγωγής (SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group et al., 2007). Στην Αυστρία το εθνικό προγεννητικό ανιχνευτικό πρόγραμμα για το χρονικό διάστημα 1992-2008 εξοικονόμησε λόγω πρόληψης της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης περισσότερα από 15 εκατομμύρια ευρώ νοσήλεια ανά έτος στο χώρο της Υγείας (Prusa et al., 2017). Στη Γαλλία αντίστοιχα 79% των πρωτοπαθών λοιμώξεων σε μητέρες δεν κατέληξαν σε κλινική συμπτωματολογία στα νεογέννητα ενώ και οι γενετικές ανωμαλίες ήταν <1% (Peyron et al., 2019). Στη Φινλανδία το κόστος της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης ανέρχεται σε 95 \$ ανά εγκυμοσύνη σε σχέση με μη έλεγχο που κοστίζει 128 \$ (Lappalainen et al., 1995).

Ένας συνδυασμός προγεννητικού και νεογνικού ελέγχου θα ήταν ιδανικό στον έγκαιρο εντοπισμό των νεογνών με Συγγενή Τοξοπλάσμωση και θα οδηγούσε στην κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την αποφυγή και της κάθετης μετάδοσης του παρασίτου και των μελλοντικών επιπλοκών. Στην Ελλάδα α) με τον υψηλό επιπολασμό της τοξοπλάσμωσης στο γενικό πληθυσμό και στα ζώα β) με πιθανό ρυθμό ορομετατροπής στην κύηση 3,3% και γ) με 70% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας σε κίνδυνο

πρωτοπαθούς λοίμωξης δικαιολογείται η θέσπιση ενός ανιχνευτικού προγράμματος για τον έγκαιρο εντοπισμό των κρουσμάτων και την επιτήρηση του νοσήματος. Το sentinel σύστημα της μελέτης μας κατάφερε να συνδυάσει ευρήματα προγεννητικά από μητρικούς ελέγχους και κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση των περιστατικών μετά τον τοκετό οδηγώντας στον έγκαιρο εντοπισμό των κρουσμάτων και τη διαχείρισή τους. Ο προγεννητικός έλεγχος (prenatal screening) θα πρέπει να εστιάσει στον τακτικό ορολογικό έλεγχο των εγκύων γυναικών ανά τρίμηνο αφού γίνει και ο πρώτος κλινικο-εργαστηριακός έλεγχος κατά την πρώτη επίσκεψη τους. Κάθε μητέρα (ακόμη και ανασφάλιστη ή μετανάστρια ή πρόσφυγας) θα πρέπει να έχει εύκολη πρόσβαση σε προγεννητικό έλεγχο και οπωσδήποτε να κρατείται επίσημο αρχείο του ελέγχου αυτού σε ατομικό φάκελο ασφάλισης, που θα διευκολύνει τις υπηρεσίες και τους εκάστοτε επαγγελματίες υγείας για επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό τη λήψη αποφάσεων Δημόσιας Υγείας. Στην περίπτωση που η διάγνωση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης έχει διαφύγει κατά τη γέννηση, η χρήση των καρτών Guthrie με συνδυασμό της Τοξο-IgM ειδικής ανοσοσφαιρίνης και του *Toxoplasma gondii* DNA μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία της μεθόδου (Marangoni et al., 2014). Στην Ελλάδα στο νεογνικό ανιχνευτικό πρόγραμμα του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού μελετώνται τέσσερα νοσήματα: Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός, η έλλειψη G6PD, η συγγενής γαλακτοζαιμία και η φαινυλκετονουρία, νοσήματα με χαμηλή επίπτωση στο γενικό πληθυσμό, αλλά με σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τη δυνατότητα εφαρμογής του νοσήματος στην κάρτα Guthrie πιλοτικά.

Καθώς τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την τοξοπλάσμωση είναι τοξικά για τον οργανισμό αλληλεπιδρώντας αδιακρίτως με το παράσιτο, αλλά και τις βιοχημικές

διαδικασίες του ξενιστή (Sepulveda-Arias et al., 2015) προκαλώντας πολλαπλές παρενέργειες, καταστολή του μυελού των οστών, λευκοπενία, ουδετεροπενία (Petersen, 2007) και αναιμία. Για όλα αυτά νέες θεραπείες απαιτούνται και ερευνώνται (Costa et al., 2009; Sanfelice et al., 2018).

Ο υπολογισμός της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης στην Ευρώπη συνολικά είναι δυσχερής εξαιτίας των διαφορών στα συστήματα επιτήρησης, στα ανιχνευτικά προγράμματα και στην παρακολούθηση των εγκύων γυναικών. Παρά τις διαφορές στη στρατηγική αντιμετώπιση της κάθε χώρας, ο κοινός παρονομαστής στην αντιμετώπιση της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης είναι η προώθηση στρατηγικών πρόληψης της Τοξοπλάσμωσης με ενημέρωση των εγκύων.

Η πρωτογενής πρόληψη συμπεριλαμβάνει όλο τον πληθυσμό με εκπαίδευση του σχετικά με γενικές αρχές υγιεινής και καθαρισμού του νερού, αλλά και κτηνιατρικές παρεμβάσεις στη Δημόσια Υγεία, όπως ετικέτες στη συσκευασία του κρέατος “ελεύθερου τοξοπλάσματος” και βελτίωση των συνθηκών υγιεινής στις φάρμες εκτροφής, ώστε να μειωθεί ή μόλυνση στο κρέας (Gilbert et al., 2002; Di Mario et al., 2013) και η περαιτέρω κυκλοφορία του πρωτοζώου, αλλά αυτό απαιτεί μελέτες. Επιπρόσθετα, η προγεννητική εκπαίδευση των εγκύων γυναικών ή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας μέσω ειδικών μαθημάτων ή φυλλαδίων ενημερωτικών αποτελεί σημαντική μέθοδο πρωτογενούς πρόληψης (R.E. Gilbert & Peckham, 2002). Αυτό αφορά την υγιεινή και φροντίδα των κατοικίδιων, την υγιεινή και τον τρόπο παρασκευής των τροφών, αλλά και την προσωπική υγιεινή των εγκύων. Διάφορες μελέτες ανά τον κόσμο έδειξαν τη μικρή γνώση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, την πρόληψη και τις συνέπειες της Συγγενούς Τοξοπλάσμωσης (Jones et al., 2003;

Ogunmodede et al., 2005).

Στην Ελλάδα εκκρεμεί μία επίσημη ενημέρωση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου της τοξοπλάσμωσης στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η ίδια ενημέρωση επιβάλλεται με οποιοδήποτε τρόπο στην έγκυο γυναίκα κατά την πρώτη της επίσκεψη στο γυναικολόγο. Κάθε προσπάθεια ενημέρωσης σχετικά με τη νόσο προγεννητικά θα μπορούσε να έχει θετικό αντίκτυπο στην πρόληψη της συγγενούς τοξοπλάσμωσης.

Παρόμοιες σύντομες μελέτες εκπαίδευσης των εγκύων σε Καναδά (Carter et al., 1989), Βέλγιο (Foulon, Naessens and Derde, 1994) και Πολωνία (Pawlowski et al., 2001) έδειξαν μείωση των ποσοστών ορομετατροπής της νόσου.

Η ενημέρωση και εκπαίδευση των εγκύων προγεννητικά θα μπορούσε να περιλαμβάνει ειδικές τάξεις και μαθήματα πριν τον τοκετό, διανομή φυλλαδίων ενημερωτικών σε εγκύους, αλλά και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που θα ανευρίσκονται ή θα παρέχονται στα ιατρεία των γυναικολόγων και των μαιευτικών/γυναικολογικών κλινικών, συμβουλευτική πρόσωπο με πρόσωπο ή ομαδική συμβουλευτική από γυναικολόγους, μαίες, νοσηλεύτριες, εκπαιδευτικούς, κοινωνικούς λειτουργούς, αλλά και ειδικά μαθήματα στα σχολεία ή ενημέρωση μέσω των μέσων μαζικής ενημέρωσης με ειδικές ενημερωτικές εκπομπές που στοχεύουν στη νέα μητέρα ή διαφημιστικά σποτ στην τηλεόραση.

Στα νεότερα η **νανοτεχνολογία** διερευνάται ως μέσο ελέγχου της τοξοπλάσμωσης με την ανάπτυξη κατάλληλων εμβολίων που χρησιμοποιούν DNA ή mRNA αλληλουχία με στοχευμένα αντιγόνα (Smith et al., 2021). Η τοξοπλάσμωση στον οργανισμό προκαλεί μια Th1 ανοσολογική απάντηση που προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι παράγοντες IFN- γ and TNF- α (Sonaimuthu et

al., 2016; Yarovsky, 2014). Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παράγουν υψηλές δόσεις IL-12 ως αντίδραση σε συγκεκριμένα αντιγόνα που απελευθερώνονται από τους ταχυζώιτες και ευαισθητοποιούν τα NK κύτταρα προς παραγωγή υψηλών επιπέδων IFN- γ που με τη σειρά τους προκαλούν τη διαφοροποίηση των CD 4+ κυττάρων και την απελευθέρωση IL-2 από τα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα (Hu et al., 2017; Yarovsky, 2014).

Η τοξοπλάσμωση προάγει και τον παράγοντα MIF (Macrophage migration inhibitory factor) από διαφορετικά κύτταρα (Bernhagen, Calandra and Bucala, 1998), ο οποίος συμμετέχει στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και στην παραγωγή των ιντερλευκινών IL-1 β , IL-12 και του παράγοντα TNF (Terrazas et al., 2010). Οι νανοπαράγοντες μειώνουν την αναπαραγωγή του *Toxoplasma gondii* εισάγοντας φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ανεξάρτητους από τους μεσολαβητές που δημιουργούνται στην τροφοβλάστη.

Συντομογραφίες

Σ.Τ. Συγγενής Τοξοπλάσμωση

Ε.Ο.Δ.Υ. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

Ε.Ε. Ευρωπαϊκή ένωση

ΠΕ.ΜΕ.ΚΕ. Παιδιατρική Μονάδα Επιτήρησης Κύπρου Ελλάδος

InoPSU Παγκόσμιο Δίκτυο Μονάδων Παιδιατρικής Επιτήρησης Νοσημάτων
(International Network of Pediatric Surveillance Units)

Κ.Ν.Σ Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ECDC European Center of Disease and Control

CDC Center of Disease and Control

PCR Polymerase Chain Reaction

SYROCOT Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis

IVF In Vitro Fertilization

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ades, A.E., Parker, S., Gilbert, R., Tookey, P.A., Berry, T., Hjelm, M., Wilcox, A.H., Cubitt, D. and Peckham, C.S., 1993. Maternal prevalence of toxoplasma antibody based on anonymous neonatal serosurvey: a geographical analysis. *Epidemiology and Infection*, 110 (1), pp. 127–133. <https://doi.org/10.1017/S0950268800050755>.

Afonso, E., Germain, E., Poulle, M.-L., Ruette, S., Devillard, S., Say, L., Villena, I., Aubert, D. and Gilot-Fromont, E., 2013. Environmental determinants of spatial and temporal variations in the transmission of *Toxoplasma gondii* in its definitive hosts. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 2, pp. 278–285. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2013.09.006>.

Ahaduzzaman, M. and Hasan, T., 2022. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in sheep and goats from different geographical regions of the world: Systematic review and meta-analysis. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69 (6), pp. 3790–3822. <https://doi.org/10.1111/tbed.14753>.

Ahlfors, K., Börjeson, M., Hultdt, G. and Forsberg, E., 1989. Incidence of Toxoplasmosis in Pregnant Women in the City of Malmö, Sweden. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 21 (3), pp. 315–321. <https://doi.org/10.3109/00365548909035702>.

Ajioka, J.W. and Morrisette, N.S., 2009. A century of Toxoplasma research. *International Journal for Parasitology*, 39 (8), pp. 859–860. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.02.006>.

Ajzenberg, D., 2012. High Burden of Congenital Toxoplasmosis in the United States: The Strain Hypothesis? *Clinical Infectious Diseases*, 54 (11), pp. 1606–1607. <https://doi.org/10.1093/cid/cis264>.

Ajzenberg, D., Cogné, N., Paris, L., Bessièrès, M., Thulliez, P., Filisetti, D., Pelloux, H., Marty, P. and Dardé, M., 2002. Genotype of 86 Toxoplasma gondii Isolates Associated with Human Congenital Toxoplasmosis, and Correlation with Clinical Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 186 (5), pp. 684–689. <https://doi.org/10.1086/342663>.

Al-Malki, E.S., 2021. Toxoplasmosis: stages of the protozoan life cycle and risk assessment in humans and animals for an enhanced awareness and an improved socio-economic status. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28 (1), pp. 962–969. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.007>.

Alves, C.F., and Vitor, R.W.A., 2005. Efficacy of atovaquone and sulfadiazine in the treatment of mice infected with Toxoplasma gondii strains isolated in Brazil. *Parasite*, 12 (2), pp. 171–177. <https://doi.org/10.1051/parasite/2005122171>.

Ambroise-Thomas, P. and Petersen, P.E., 2000. *Congenital toxoplasmosis; Scientific Background, Clinical Management and Control.* Paris: Springer Paris.
<https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0847-5>.

Antoniou, M., Economou, I., Wang, X., Psaroulaki, A., Spyridaki, I., Papadopoulos, B., Christidou, A., Tsafantakis, E. and Tselentis, Y., 2002. Fourteen-year seroepidemiological study of zoonoses in a Greek village. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66 (1), pp. 80–85.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.80>.

Antoniou, M., Tselentis, Y., Babalis, T., Gikas, A., Stratigakis, N., Vlachonikolis, I., Kafatos, A. and Fioretos, M., 1995. The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece. *European Journal of Epidemiology*, 11 (4), pp. 415–423.
<https://doi.org/10.1007/BF01721226>.

Antoniou, M., Tzouvali, H., Sifakis, S., Galanakis, E., Georgopoulou, E., Liakou, V., Giannakopoulou, C., Koumantakis, E. and Tselentis, Y., 2004. Incidence of toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 117 (2), pp. 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.03.001>.

Antoniou, M., Tzouvali, H., Sifakis, S., Galanakis, E., Georgopoulou, E., Liakou, V., Giannakopoulou, C., Koumantakis, E. and Tselentis, Y., 2004. Incidence of

toxoplasmosis in 5532 pregnant women in Crete, Greece: management of 185 cases at risk. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 117 (2), pp. 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.03.001>.

Antsaklis, A., Daskalakis, G., Papantoniou, N., Mentis, A. and Michalas, S., 2002. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenatal Diagnosis*, 22 (12), pp. 1107–1111. <https://doi.org/10.1002/pd.476>.

Araujo, F.G., Huskinson, J. and Remington, J.S., 1991. Remarkable in vitro and in vivo activities of the hydroxynaphthoquinone 566C80 against tachyzoites and tissue cysts of *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35 (2), pp. 293–299. <https://doi.org/10.1128/AAC.35.2.293>.

Arias, I., Sorlozano, A., Villegas, E., Luna, J. de D., McKenney, K., Cervilla, J., Gutierrez, B. and Gutierrez, J., 2012. Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 136 (1–3), pp. 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.026>.

Arias, M.L., Chinchilla, M., Reyes, L., Sabah, J., and Guerrero, O.M., 1994. Determination of *Toxoplasma gondii* in several organs of cattle by carbon immunoassay (CIA) testing. *Veterinary Parasitology*, 55 (1–2), pp. 133–136. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)90063-9).

Aspöck, H. and Pollak, A., 1992. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum*, 84, pp. 32–37.

Attipa, C., Yiapanis, C., Tasker, S. and Diakou, A., 2021. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Cats from Cyprus. *Pathogens*, 10 (7), p. 882.
<https://doi.org/10.3390/pathogens10070882>.

Aubert, D. and Villena, I., 2009. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in water: proposition of a strategy and evaluation in Champagne-Ardenne Region, France. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104 (2), pp. 290–295.
<https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200023>.

Avelino, M.M., Campos, D., de Parada, J. do C.B. and de Castro, A.M., 2003. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 108 (1), pp. 19–24.
[https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00353-6](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00353-6).

Bahia-Oliveira, L.M.G., Jones, J.L., Azevedo-Silva, J., Alves, C.C.F., Oréface, F. and Addiss, D.G., 2003. Highly Endemic, Waterborne Toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 9 (1), pp. 55–62.
<https://doi.org/10.3201/eid0901.020160>.

Balasundaram, M.B., 2010. Outbreak of Acquired Ocular Toxoplasmosis Involving 248 Patients. *Archives of Ophthalmology*, 128 (1), pp. 28–32.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.354>.

Balasundaram, M.B., 2010. Outbreak of Acquired Ocular Toxoplasmosis Involving 248 Patients. *Archives of Ophthalmology*, 128 (1), pp. 28–32.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.354>.

Berger, R., Merkel, S. and Rudin, C., 1995. Toxoplasmosis and pregnancy--findings from umbilical cord blood screening in 30,000 newborn infants. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 125 (23), pp. 1168–73.

Bernhagen, J., Calandra, T. and Bucala, R., 1998. Regulation of the immune response by macrophage migration inhibitory factor: biological and structural features. *Journal of Molecular Medicine*, 76 (3–4), pp. 151–161.
<https://doi.org/10.1007/s001090050204>.

Bettioli, S.S., Obendorf, D.L., Nowarkowski, M., Milstein, T. and Goldsmid, J.M., 2000. Earthworms as Paratenic Hosts of Toxoplasmosis in Eastern Barred Bandicoots in Tasmania. *Journal of Wildlife Diseases*, 36 (1), pp. 145–148.
<https://doi.org/10.7589/0090-3558-36.1.145>.

Beverley, J.K.A., 1959. Congenital Transmission of Toxoplasmosis through Successive Generations of Mice. *Nature*, 183 (4671), pp. 1348–1349. <https://doi.org/10.1038/1831348a0>.

Binquet, C., Wallon, M., Quantin, C., Kodjikian, L., Garweg, J., Fleury, J., Peyron, F. and Abrahamowicz, M., 2003. Prognostic factors for the long-term development of ocular lesions in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Epidemiology and Infection*, 131 (3), pp. 1157–1168. <https://doi.org/10.1017/S0950268803001316>.

Bollani, L., Auriti, C., Achille, C., Garofoli, F., De Rose, D.U., Meroni, V., Salvatori, G. and Tziella, C., 2022. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.894573>.

Bornand, J.E. and Piguet, J.D., 1991. Toxoplasma infestation: prevalence, risk of congenital infection and development in Geneva from 1973 to 1987. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 121 (1–2), pp. 21–29.

Boyer, K., Hill, D., Mui, E., Wroblewski, K., Karrison, T., Dubey, J.P., Sautter, M., Noble, A.G., Withers, S., Swisher, C., Heydemann, P., Hosten, T., Babiarz, J., Lee, D., Meier, P. and McLeod, R., 2011. Unrecognized Ingestion of Toxoplasma gondii Oocysts Leads to Congenital Toxoplasmosis and Causes Epidemics in North

America. *Clinical Infectious Diseases*, 53 (11), pp. 1081–1089.
<https://doi.org/10.1093/cid/cir667>.

Boyer, K.M., Holfels, E., Roizen, N., Swisher, C., Mack, D., Remington, J., Withers, S., Meier, P., McLeod, R. and Toxoplasmosis Study Group, 2005. 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*, 192 (2), pp. 564–571.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.07.031>.

Brabazon, E.D., O'Farrell, A., Murray, C.A., Carton, M.W. and Finnegan, P., 2008. Under-reporting of notifiable infectious disease hospitalizations in a health board region in Ireland: room for improvement? *Epidemiology and Infection*, 136 (2), pp. 241–247. <https://doi.org/10.1017/S0950268807008230>.

Brisette, I., Gelberg, K.H. and Grey, A.J., 2006. The Effect of Message Type on Physician Compliance with Disease Reporting Requirements. *Public Health Reports*, 121 (6), pp.703–709. <https://doi.org/10.1177/003335490612100610>.

Buffolano, W., Gilbert, R.E., Holland, F.J., Fratta, D., Palumbo, F., and Ades, A.E., 1996. Risk factors for recent toxoplasma infection in pregnant women in Naples. *Epidemiology and Infection*, 116 (3), pp. 347–351.
<https://doi.org/10.1017/S0950268800052675>.

Buffolano, W., Sagliocca, L., Fratta, D., Tozzi, A., Cardone, A. and Binkin, N., 1994. Prenatal toxoplasmosis screening in Campania Region, Italy. *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 6 (3), pp. 70–74.

Campello Porto, L., and Duarte, E.C., 2012. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994–2009. *International Journal of Infectious Diseases*, 16 (7), pp. 480–486. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.016>.

Carneiro, A.C.A.V., Andrade, G.M., Costa, J.G.L., Pinheiro, B.V., Vasconcelos-Santos, D.V., Ferreira, A.M., Su, C., Januário, J.N. and Vitor, R.W.A., 2013. Genetic Characterization of *Toxoplasma gondii* Revealed Highly Diverse Genotypes for Isolates from Newborns with Congenital Toxoplasmosis in Southeastern Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, 51 (3), pp. 901–907. <https://doi.org/10.1128/JCM.02502-12>.

Carter, A.O., Gelmon, S.B., Wells, G.A. and Toepell, A.P., 1989. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiology and Infection*, 103 (3), pp. 539–545. <https://doi.org/10.1017/S0950268800030934>.

Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M.-J.J., Plass, D., McDonald, S.A., Maringhini, G., van Lier, A., Haagsma, J.A., Havelaar, A.H., Kramarz, P. and

Kretzschmar, M.E., 2018. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*, 23 (16), pp. 1–20. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>.

Castilho-Pelloso, M.P., Falavigna, D.L.M., Araújo, S.M. de and Falavigna-Guilherme, A.L., 2005. Monitoramento de gestantes com toxoplasmose em serviços públicos de saúde. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 38 (6), pp. 532–533. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000600018>.

Chapey, E., Meroni, V., Kieffer, F., Bollani, L., Ecochard, R., Garcia, P., Wallon, M. and Peyron, F., 2015a. Use of IgG in Oral Fluid To Monitor Infants with Suspected Congenital Toxoplasmosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22 (4), pp. 398–403. <https://doi.org/10.1128/CVI.00552-14>.

Chapey, E., Wallon, M., L'Ollivier, C., Piarroux, R. and Peyron, F., 2015b. Place of Interferon- γ Assay for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34 (12), pp. 1407–1409. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000901>.

Charvalos A, Manetas S, et al., 1995. Epidemiological investigation of toxoplasmosis in rural areas in Greece. *Med J Infect Paras Dis*. 10, pp. 200-202.

Chinchilla, M., Guerrero, O.M., Castro, A. and Sabah, J., 1994. Cockroaches as transport hosts of the protozoan *Toxoplasma gondii*. *Revista de biologia tropical*, 42 (1–2), pp. 329–331.

Chorba, T.L., Berkelman, R.L., Safford, S.K., Gibbs, N.P. and Hull, H.F., 1989. Mandatory reporting of infectious diseases by clinicians. *JAMA*, 262 (21), pp. 3018–26.

Conley, F.K., Jenkins, K.A. and Remington, J.S., 1981. *Toxoplasma gondii* infection of the central nervous system. *Human Pathology*, 12 (8), pp. 690–698.
[https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(81\)80170-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(81)80170-0).

Cook, A.J.C., 2000. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study Commentary: Congenital toxoplasmosis---further thought for food. *BMJ*, 321 (7254), pp. 142–147.
<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.142>.

Cook, A.J.C., Gilbert, R.E., Buffolano, W., Zufferey, J., Petersen, E., Jenum, P.A., Foulon, W., Semprini, A.E. and Dunn, D.T., 2000. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*, 321 (7254), pp. 142–147.
<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.142>.

Corvaisier, S., Charpiat, B., Mounier, C., Wallon, M., Leboucher, G., al Kurdi, M., Chaulet, J.-F. and Peyron, F., 2004. Population Pharmacokinetics of Pyrimethamine and Sulfadoxine in Children Treated for Congenital Toxoplasmosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48 (10), pp. 3794–3800. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.10.3794-3800.2004>.

Costa, I.N., Angeloni, M.B., Santana, L.A., Barbosa, B.F., Silva, M.C.P., Rodrigues, A.A., Rostkowsa, C., Magalhães, P.M., Pena, J.D.O., Silva, D.A.O., Mineo, J.R. and Ferro, E.A.V., 2009. Azithromycin Inhibits Vertical Transmission of *Toxoplasma gondii* in *Calomys callosus* (Rodentia: Cricetidae). *Placenta*, 30 (10), pp. 884–890. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.08.002>.

Cozon, G.J.N., Ferrandiz, J., Nebhi, H., Wallon, M. and Peyron, F., 1998. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 17 (1), pp. 32–36. <https://doi.org/10.1007/BF01584360>.

Daffos, F., Forestier, F., Capella-Pavlovsky, M., Thulliez, P., Aufrant, C., Valenti, D. and Cox, W.L., 1988. Prenatal Management of 746 Pregnancies at Risk for Congenital Toxoplasmosis. *New England Journal of Medicine*, 318 (5), pp. 271–275. <https://doi.org/10.1056/NEJM198802043180502>.

Decavalas, G., Papapetropoulou, M., Giannoulaki, E., Tzigounis, V. and Kondakis, X.G., 1990. Prevalence of toxoplasma gondii antibodies in gravidas and recently aborted women and study of risk factors. *European Journal of Epidemiology*, 6 (2), pp. 223–226. <https://doi.org/10.1007/BF00145798>.

Derouin, F., Almadany, R., Chau, F., Rouveix, B. and Pocidalo, J.J., 1992. Synergistic activity of azithromycin and pyrimethamine or sulfadiazine in acute experimental toxoplasmosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36 (5), pp. 997–1001. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.5.997>.

Desmonts, G., Couvreur, J. and Thulliez, P., 1990. Congenital toxoplasmosis. 5 cases of mother-to-child transmission of pre-pregnancy infection. *Presse medicale*, 19 (31), pp. 1445–1449.

Dhakar, R., Gajurel, K., Pomares, C., Talucod, J., Press, C.J. and Montoya, J.G., 2015. Significance of a Positive Toxoplasma Immunoglobulin M Test Result in the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 53 (11), pp. 3601–3605. <https://doi.org/10.1128/JCM.01663-15>.

Di Mario, S., Basevi, V., Gagliotti, C., Spettoli, D., Gori, G., D’Amico, R. and Magrini, N., 2013. *Prenatal education for congenital toxoplasmosis*. [online] Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006171.pub3>.

Dias, R.C.F., Lopes-Mori, F.M.R., Mitsuka-Breganó, R., Dias, R.A.F., Tokano, D.V., Reiche, E.M.V., Freire, R.L. and Navarro, I.T., 2011. Factors associated to infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women attended in Basic Health Units in the city of Rolândia, Paraná, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 53 (4), pp. 185–191. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652011000400002>.

Diza, E., Frantzidou, F., Souliou, E., Arvanitidou, M., Gioula, G. and Antoniadis, A., 2005. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in northern Greece during the last 20 years. *Clinical Microbiology and Infection*, 11 (9), pp. 719–723. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01193.x>.

Djurković-Djaković, O., Klun, I., Khan, A., Nikolić, A., Knežević-Ušaj, S., Bobić, B. and Sibley, L.D., 2006. A human origin type II strain of *Toxoplasma gondii* causing severe encephalitis in mice. *Microbes and Infection*, 8 (8), pp. 2206–2212. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.04.016>.

Djurkovic-Djakovic, O., Milenković, V., Nikolić, A., Bobić, B. and Grujić, J., 2002. Efficacy of atovaquone combined with clindamycin against murine infection with a cystogenic (Me49) strain of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50 (6), pp. 981–987. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf251>.

Dubey, J.P., and Beattie, C.P., 1988. *Toxoplasmosis of Animals and Man*. Boca Raton: CRC Press. <https://doi.org/10.1017/S0031182000078914>.

Dubey, J.P., and Frenkel, J.K., 1972. Cyst-Induced Toxoplasmosis in Cats. *The Journal of Protozoology*, 19 (1), pp. 155–177. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1972.tb03431.x>.

Dubey, J.P., 1982. Repeat transplacental transfer of *Toxoplasma gondii* in dairy goats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180 (10), pp. 1220–1221.

Dubey, J.P., 1995. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *The Journal of parasitology*, 81 (3), pp. 410–415.

Dubey, J.P., 1996. Strategies to reduce transmission of *Toxoplasma gondii* to animals and humans. *Veterinary Parasitology*, 64 (1–2), pp. 65–70. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(96\)00961-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(96)00961-2).

Dubey, J.P., 1998. *Toxoplasma gondii* oocyst survival under defined temperatures. *The Journal of parasitology*, 84 (4), pp. 862–865.

Dubey, J.P., 2000. Sources of *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *BMJ*, 321 (7254), pp. 127–128. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.127>.

Dubey, J.P., 2001. Oocyst Shedding by Cats Fed Isolated Bradyzoites and Comparison of Infectivity of Bradyzoites of the VEG Strain *Toxoplasma gondii* to Cats and Mice. *The Journal of Parasitology*, 87 (1), pp. 215–219. <https://doi.org/10.2307/3285204>.

Dubey, J.P., 2005. Unexpected oocyst shedding by cats fed *Toxoplasma gondii* tachyzoites: In vivo stage conversion and strain variation. *Veterinary Parasitology*, 133 (4), pp. 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.06.007>.

Dubey, J.P., 2008. The history of *Toxoplasma gondii*--the first 100 years. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, 55 (6), pp. 467–475. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2008.00345.x>.

Dubey, J.P., 2009. Toxoplasmosis in sheep—The last 20 years. *Veterinary Parasitology*, 163 (1–2), pp. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.026>.

Dubey, J.P., 2010. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. 2nd ed. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420092370>.

Dubey, J.P., Graham, D.H., Dahl, E., Hilali, M., El-Ghaysh, A., Sreekumar, C., Kwok, O.C.H., Shen, S.K. and Lehmann, T., 2003. Isolation and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* from chickens and ducks from Egypt. *Veterinary Parasitology*, 114 (2), pp. 89–95. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(03\)00133-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(03)00133-X).

Dubey, J.P., Miller, N.L. and Frenkel, J.K., 1970. The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. *Journal of Experimental Medicine*, 132 (4), pp. 636–662. <https://doi.org/10.1084/jem.132.4.636>.

Dumètre, A., Le Bras, C., Baffet, M., Meneceur, P., Dubey, J.P., Derouin, F., Duguet, J.-P., Joyeux, M. and Moulin, L., 2008. Effects of ozone and ultraviolet radiation treatments on the infectivity of *Toxoplasma gondii* oocysts. *Veterinary Parasitology*, 153 (3–4), pp. 209–213. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.02.004>.

Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C. and Gilbert, R., 1999. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet*, 353 (9167), pp. 1829–1833. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08220-8).

Εταιρεία Μαιευτικής και Γυναικολογίας Ελλάδος. Κατευθυντήρια Οδηγία No 60 Ιούλιος 2021, www.hsog.gr

European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas of infectious diseases. Stockholm: ECDC. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=52>

European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction to the Annual Epidemiological Report. In: ECDC. Annual epidemiological report. Stockholm: ECDC. Available at: <http://ecdc.europa.eu/annualepidemiological-reports/methods>

European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance systems overview [Internet, downloadable spreadsheet]. Stockholm: ECDC. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/surveillance-systems-overview-2019>

Edelhofer, R. and Prossinger, H., 2010. Infection with *Toxoplasma gondii* during Pregnancy: Seroepidemiological Studies in Austria. *Zoonoses and Public Health*, 57 (1), pp. 18–26. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01279.x>.

Edelhofer, R., 1994. Prevalence of antibodies against *Toxoplasma gondii* in pigs in Austria - an evaluation of data from 1982 and 1992. *Parasitology Research*, 80 (8), pp. 642–644. <https://doi.org/10.1007/BF00932946>.

Elmore, S.A., Jenkins, E.J., Huyvaert, K.P., Polley, L., Root, J.J. and Moore, C.G., 2012. *Toxoplasma gondii* in Circumpolar People and Wildlife. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12 (1), pp. 1–9. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0705>.

Elmore, S.A., Jones, J.L., Conrad, P.A., Patton, S., Lindsay, D.S. and Dubey, J.P., 2010. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends in Parasitology*, 26 (4), pp. 190–196. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.01.009>.

Eskild, A. and Magnus, P., 2001. Little evidence of effective prenatal treatment against congenital toxoplasmosis—the implications for testing in pregnancy. *International Journal of Epidemiology*, 30 (6), pp. 1314–1315. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1314>.

Evans, R., and Ho-Yen, D.O., 2000. Evidence-Based Diagnosis of Toxoplasma Infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 19 (11), pp. 829–833. <https://doi.org/10.1007/s100960000378>.

Evengard, B., Petersson, K., Engman, M.-L., Wiklund, S., Ivansson, S.A., Teär-Fahnehjelm, K., Forsgren, M., Gilbert, R. and Malm, G., 2001. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiology and Infection*, 127 (01), pp. 121–127. <https://doi.org/10.1017/S0950268801005775>.

Foudrinier, F., Villena, I., Jaussaud, R., Aubert, D., Chemla, C., Martinot, F. and Pinon, J.M., 2003. Clinical Value of Specific Immunoglobulin E Detection by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in Cases of Acquired and Congenital Toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 41 (4), pp. 1681–1686. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.4.1681-1686.2003>.

Foulon, W., Naessens, A. and Derde, M.P., 1994. Evaluation of the Possibilities for Preventing Congenital Toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, 11 (01), pp. 57–62. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994537>.

Foulon, W., Naessens, A. and Derde, M.P., 1994. Evaluation of the Possibilities for Preventing Congenital Toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, 11 (01), pp. 57–62. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994537>.

Foulon, W., Naessens, A., Volckaert, M., Lauwers, S. and Amy, J.J., 1984. Congenital toxoplasmosis: a prospective survey in Brussels. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 91 (5), pp. 419–423. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb04777.x>.

Frenkel, J.K. and Dubey, J.P., 1972. Toxoplasmosis and Its Prevention in Cats and Man. *Journal of Infectious Diseases*, 126 (6), pp. 664–673. <https://doi.org/10.1093/infdis/126.6.664>.

Frenkel, J.K., Lindsay, D.S., Parker, B.B. and Dobesh, M., 2003. Dogs as possible mechanical carriers of *Toxoplasma*, and their fur as a source of infection of young children. *International Journal of Infectious Diseases*, 7 (4), pp. 292–293. [https://doi.org/10.1016/S1201-9712\(03\)90112-3](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(03)90112-3).

Fricker-Hidalgo, H., Brenier-Pinchart, M.-P., Schaal, J.-P., Equy, V., Bost-Bru, C. and Pelloux, H., 2007. Value of *Toxoplasma gondii* detection in one hundred thirty-three placentas for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26 (9), pp. 845–846. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318123e8d3>.

Fricker-Hidalgo, H., Cimon, B., Chemla, C., Darde, M.L., Delhaes, L., L'Ollivier, C., Godineau, N., Houze, S., Paris, L., Quinio, D., Robert-Gangneux, F., Villard, O., Villena, I., Candolfi, E. and Pelloux, H., 2013. *Toxoplasma* Seroconversion with Negative or Transient Immunoglobulin M in Pregnant Women: Myth or Reality? A

French Multicenter Retrospective Study. *Journal of Clinical Microbiology*, 51 (7), pp. 2103–2111. <https://doi.org/10.1128/JCM.00169-13>.

Frydas, S., Theodoridis, Y., Rallis, T., Adamama - Moraitou, K.K., Papazahariadou, M., Hatzistilianou, M., di Gioacchino, M., Felaco, M., di Gioacchino, M., Cavallucci, E., Verna, N., Paolini, F., Ciuffreda, S., Raimondo, S., Sciascio, M.B., di Stefano, F., Romano, A. and Boscolo, P., 2000. A seroepidemiological study of toxoplasma gondii infection in children of northern Greece. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 13 (3), pp. 157–162.

Furtado, J., Smith, J., Belfort, R., Gattey, D. and Winthrop, K., 2011. Toxoplasmosis: A global threat. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3 (3), pp. 281–284. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.83536>.

Garweg, J.G., Scherrer, J., Wallon, M., Kodjikian, L. and Peyron, F., 2005. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 112(2), pp.241–242. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00302.x>.

Gilbert, A., Tan, K.H., Cliffe, S., Guy, E. and Stanford, M., 2006. Symptomatic toxoplasma infection due to congenital and postnatally acquired infection. *Archives of Disease in Childhood*, 91 (6), pp. 495–498. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088385>.

Gilbert, R. and Gras, L., 2003. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110 (2), pp. 112–120. [https://doi.org/10.1016/S1470-0328\(02\)02325-X](https://doi.org/10.1016/S1470-0328(02)02325-X).

Gilbert, R., Dunn, D., Wallon, M., Hayde, M., Prusa, A., Lebech, M., Kortbeek, T., Peyron, F., Pollak, A. and Petersen, E., 2001a. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiology and Infection*, 127 (01), pp. 113–120. <https://doi.org/10.1017/S095026880100560X>.

Gilbert, R.E. and Peckham, C.S., 2002. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *Journal of Medical Screening*, 9 (3), pp. 135–141. <https://doi.org/10.1136/jms.9.3.135>.

Gilbert, R.E., 2000. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *British Journal of Ophthalmology*, 84 (2), pp. 224–226. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.2.224>.

Gilbert, R.E., Gras, L., Wallon, M., Peyron, F., Ades, A.E. and Dunn, D.T., 2001b. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *International Journal of Epidemiology*, 30 (6), pp. 1303–1308. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1303>.

Gilbert, R.E., Thalib, L., Tan, H.K., Paul, M., Wallon, M. and Petersen, E., 2007. Screening for congenital toxoplasmosis: accuracy of immunoglobulin M and immunoglobulin A tests after birth. *Journal of Medical Screening*, 14 (1), pp. 8–13. <https://doi.org/10.1258/096914107780154440>.

Gilbert, R.E., Tookey, P.A., Cubitt, W.D., Ades, A.E., Masters, J., and Peckham, C.S., 1993. Prevalence of toxoplasma IgG among pregnant women in west London according to country of birth and ethnic group. *BMJ*, 306 (6871), p. 185. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6871.185>.

Gross, U., Bohne, W., Soète, M. and Dubremetz, J.F., 1996. Developmental differentiation between tachyzoites and bradyzoites of *Toxoplasma gondii*. *Parasitology Today*, 12 (1), pp. 30–33. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(96\)80642-9](https://doi.org/10.1016/0169-4758(96)80642-9).

Guerina, N.G., Hsu, H.-W., Meissner, H.C., Maguire, J.H., Lynfield, R., Stechenberg, B., Abrams, I., Pasternack, M.S., Hoff, R., Eaton, R.B. and Grady, G.F., 1994. Neonatal Serologic Screening and Early Treatment for Congenital *Toxoplasma gondii* Infection. *New England Journal of Medicine*, 330 (26), pp. 1858–1863. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406303302604>.

Gutiérrez, J., Rodríguez, M., Piédrola, G. and Maroto, M. del C., 1997. Detection of IgA and low-avidity IgG antibodies for the diagnosis of recent active toxoplasmosis.

Clinical Microbiology and Infection, 3 (6), pp. 658–662. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1997.tb00474.x>.

Hedman, K., Lappalainen, M., Seppä, I. and Makela, O., 1989. Recent Primary Toxoplasma Infection Indicated by a Low Avidity of Specific IgG. *Journal of Infectious Diseases*, 159 (4), pp. 736–740. <https://doi.org/10.1093/infdis/159.4.736>.

Hejlíček, K., Literák, I., Vostalová, E. and Kresnicka, J., 1999. Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women in the České Budějovice District. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: casopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti J.E. Purkyne*, 48 (3), pp. 102–105.

Hill, D., and Dubey, J.P., 2002. Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention. *Clinical Microbiology and Infection*, 8 (10), pp. 634–640. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x>.

Hlobil, H. et al., 1992. Congenital Toxoplasma infections in Baden- Wurttemberg. *Klin Labor.*, 38, pp. 679-686.

Hofhuis, A., van Pelt, W., Van Duynhoven, Y.T.H.P., Nijhuis, C.D.M., Mollema, L., van der Klis, F.R.M., Havelaar, A.H. and Kortbeek, L.M., 2011. Decreased prevalence and age-specific risk factors for Toxoplasma gondii IgG antibodies in The

Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. *Epidemiology and Infection*, 139 (4), pp.530–538. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001044>.

Hohlfeld, P., Daffos, F., Costa, J.-M., Thulliez, P., Forestier, F. and Vidaud, M., 1994. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *New England Journal of Medicine*, 331 (11), pp. 695–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM1994091533111102>.

Holland, G.N., 2003. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. *American Journal of Ophthalmology*, 136 (6), pp. 973–988. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.040>.

Hosseini, S.A., Amouei, A., Sharif, M., Sarvi, Sh., Galal, L., Javidnia, J., Pagheh, A.S., Gholami, S., Mizani, A. and Daryani, A., 2019. Human toxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. *Epidemiology and Infection*, 147. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002947>.

Hotez, P.J., 2008. Neglected Infections of Poverty in the United States of America. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2 (6), p. e256. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000256>.

Hu, S., Wei, W. and Korner, H., 2017. The role of monocytes in models of infection by protozoan parasites. *Molecular Immunology*, 88, pp. 174–184. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.06.020>.

Hulth, A. and Viso, A.C., 2011. European institutes for disease prevention and control collaborate to improve public health surveillance. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 16 (17).

Huskinson-Mark, J., Araujo, F.G. and Remington, J.S., 1991. Evaluation of the Effect of Drugs on the Cyst Form of *Toxoplasma gondii*. *Journal of Infectious Diseases*, 164 (1), pp. 170–177. <https://doi.org/10.1093/infdis/164.1.170>.

Hutson, S.L., Wheeler, K.M., McLone, D., Frim, D., Penn, R., Swisher, C.N., Heydemann, P.T., Boyer, K.M., Noble, A.G., Rabiah, P., Withers, S., Montoya, J.G., Wroblewski, K., Karrison, T., Grigg, M.E. and McLeod, R., 2015. Patterns of Hydrocephalus Caused by Congenital *Toxoplasma gondii* Infection Associate With Parasite Genetics. *Clinical Infectious Diseases*, 61 (12), pp. 1831–1834. <https://doi.org/10.1093/cid/civ720>.

Villena, D.A.B.L.D., 1998. Pyrimethamine-sulfadoxine Treatment of Congenital Toxoplasmosis: Follow-up of 78 Cases Between 1980 and 1997. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 30 (3), pp. 295–300. <https://doi.org/10.1080/00365549850160963>.

Jeannel, D., Niel, G., Costagliola, D., Danis, M., Tratore, B.M. and Gentilini, M., 1988. Epidemiology of Toxoplasmosis among Pregnant Women in the Paris Area.

International Journal of Epidemiology, 17 (3), pp. 595–602.
<https://doi.org/10.1093/ije/17.3.595>.

Intergovernmental Panel on Climate Change. https://www.ipcc.ch/pdf/assessment-report/ar5/syr/AR5_SYR_FINAL_SPM.pdf. (2014). Accessed 17 August 2015.

Jenum P A, Kapperud G, Stray-Pedersen, B., Melby, K.K., Eskild, A. and Eng, J., 1998. Prevalence of *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiology and Infection*, 120 (1), pp. 87–92.
<https://doi.org/10.1017/S0950268897008480>.

Jones, J.L. and Dubey, J.P., 2010. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Experimental Parasitology*, 124 (1), pp. 10–25.
<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.03.013>.

Jones, J.L. and Holland, G.N., 2010. Annual Burden of Ocular Toxoplasmosis in the United States. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82 (3), pp. 464–465. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0664>.

Jones, J.L., 2001. *Toxoplasma gondii* Infection in the United States: Seroprevalence and Risk Factors. *American Journal of Epidemiology*, 154 (4), pp. 357–365.
<https://doi.org/10.1093/aje/154.4.357>.

Jones, J.L., Dargelas, V., Roberts, J., Press, C., Remington, J.S. and Montoya, J.G., 2009. Risk Factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 49 (6), pp. 878–884. <https://doi.org/10.1086/605433>.

Jones, J.L., Kruszon-Moran, D., Sanders-Lewis, K. and Wilson, M., 2007. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77 (3), pp. 405–410.

Jones, J.L., Ogunmodede, F., Scheftel, J., Kirkland, E., Lopez, A., Schulkin, J. and Lynfield, R., 2003. Toxoplasmosis-Related Knowledge and Practices Among Pregnant Women in the United States. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 11 (3), pp. 139–145. <https://doi.org/10.1080/10647440300025512>.

Jost, C., Touafek, F., Fekkar, A., Courtin, R., Ribeiro, M., Mazier, D. and Paris, L., 2011. Utility of Immunoblotting for Early Diagnosis of Toxoplasmosis Seroconversion in Pregnant Women. *Clinical and Vaccine Immunology*, 18 (11), pp. 1908–1912. <https://doi.org/10.1128/CVI.05303-11>.

Kagira, J.M., Kanyari, P.W.N., Munyua, W.K. and Waruiru, R.M., 2003. The control of parasitic nematodes in commercial piggeries in Kenya as reflected by a questionnaire survey on management practices. *Tropical Animal Health and Production*, 35 (1), pp. 79–84. <https://doi.org/10.1023/A:1022031806486>.

Kapperud, G., Jenum, P.A., Stray-Pedersen, B., Melby, K.K., Eskild, A. and Eng, J., 1996. Risk Factors for *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy: Results of a Prospective Case-Control Study in Norway. *American Journal of Epidemiology*, 144 (4), pp. 405–412. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008942>.

Karanis, P., Aldeyarbi, H.M., Mirhashemi, M.E. and Khalil, K.M., 2013. The impact of the waterborne transmission of *Toxoplasma gondii* and analysis efforts for water detection: an overview and update. *Environmental Science and Pollution Research*, 20 (1), pp. 86–99. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-1177-5>

Karanis, P., Aldeyarbi, H.M., Mirhashemi, M.E. and Khalil, K.M., 2013. The impact of the waterborne transmission of *Toxoplasma gondii* and analysis efforts for water detection: an overview and update. *Environmental Science and Pollution Research*, 20 (1), pp. 86–99. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-1177-5>.

Khoshnood, B., De Vigan, C., Goffinet, F. and Leroy, V., 2007. Prenatal screening and diagnosis of congenital toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo screening. *Prenatal Diagnosis*, 27 (5), pp. 395–403. <https://doi.org/10.1002/pd.1715>.

Kieffer, F., Thulliez, P., Brézin, A., Nobre, R., Romand, S., Yi-Gallimard, E., Voyer, M. and Magny, J.F., 2002. Treatment of subclinical congenital toxoplasmosis by sulfadiazine and pyrimethamine continuously during 1 year: apropos of 46 cases.

Archives de Pédiatrie, 9 (1), pp. 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(01\)00687-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(01)00687-X).

Kravetz, J.D. and Federman, D.G., 2005. Toxoplasmosis in pregnancy. *The American Journal of Medicine*, 118 (3), pp. 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.08.023>.

Kusbeci, O.Y., Miman, O., Yaman, M., Aktepe, O.C. and Yazar, S., 2011. Could *Toxoplasma gondii* Have any Role in Alzheimer Disease? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 25 (1), pp. 1–3. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181f73bc2>.

Lago, E.G., Neto, E.C., Melamed, J., Rucks, A.P., Presotto, C., Coelho, J.C., Parise, C., Vargas, P.R., Goldbeck, A.S. and Fiori, R.M., 2007. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21 (6), pp. 525–531. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00869.x>.

Lappalainen, M., Koskiniemi, M., Hiilesmaa, V., Ämmälä, P., Teramo, K., Koskela, P., Lebech, M., Raivio, K.O. and Hedman, K., 1995a. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific IgG. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 14 (5), pp. 354–361. <https://doi.org/10.1097/00006454-199505000-00004>.

Lappalainen, M., Sintonen, H., Koskiniemi, M., Hedman, K., Hiilesmaa, V., Ämmälä, P., Teramo, K. and Koskela, P., 1995b. Cost-benefit Analysis of Screening for Toxoplasmosis during Pregnancy. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 27 (3), pp. 265–272. <https://doi.org/10.3109/00365549509019020>.

Lebech, M., Andersen, O., Christensen, N.C., Hertel, J., Nielsen, H.E., Peitersen, B., Rechnitzer, C., Larsen, S.O., Nørgaard-Pedersen, B. and Petersen, E., 1999. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *The Lancet*, 353 (9167), pp. 1834–1837. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11281-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11281-3).

Lélu, M., Gilot-Fromont, E., Aubert, D., Richaume, A., Afonso, E., Dupuis, E., Gotteland, C., Marnef, F., Poulle, M.-L., Dumètre, A., Thulliez, P., Dardé, M.-L. and Villena, I., 2011. Development of a sensitive method for *Toxoplasma gondii* oocyst extraction in soil. *Veterinary Parasitology*, 183 (1–2), pp. 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.06.018>.

Liesenfeld, O., Press, C., Montoya, J.G., Gill, R., Isaac-Renton, J.L., Hedman, K. and Remington, J.S., 1997. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *Journal of Clinical Microbiology*, 35 (1), pp. 174–178. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.1.174-178.1997>.

Liesenfeld, O., Press, C., Montoya, J.G., Gill, R., Isaac-Renton, J.L., Hedman, K. and Remington, J.S., 1997. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia Toxo IgM test. *Journal of Clinical Microbiology*, 35 (1), pp. 174–178. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.1.174-178.1997>.

Lindsay, D.S. and Dubey, J.P., 2011. Toxoplasma gondii: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. *Parasitology*, 138 (14), pp. 1829–1831. <https://doi.org/10.1017/S0031182011001478>.

Lindsay, D.S. and Dubey, J.P., 2009. Long-Term Survival of Toxoplasma gondii Sporulated Oocysts in Seawater. *Journal of Parasitology*, 95 (4), pp. 1019–1020. <https://doi.org/10.1645/GE-1919.1>.

Ling, V.J., Lester, D., Mortensen, P.B., Langenberg, P.W. and Postolache, T.T., 2011. Toxoplasma gondii Seropositivity and Suicide Rates in Women. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 199 (7), pp. 440–444. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318221416e>.

Logar, J., Novak-Antolič, Ž. and Zore, A., 1995. Serological Screening for Toxoplasmosis in Pregnancy in Slovenia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 27 (2), pp. 163–164. <https://doi.org/10.3109/00365549509018999>.

Logar, J., Petrovec, M., Novak-Antolic, Z., Premru-Srsen, T., Cizman, M., Arnez, M. and Kraut, A., 2002. Prevention of Congenital Toxoplasmosis in Slovenia by Serological Screening of Pregnant Women. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34 (3), pp. 201–204. <https://doi.org/10.1080/00365540110080386>.

Lopez, A., Dietz, V.J., Wilson, M., Navin, T.R. and Jones, J.L., 2000. Preventing congenital toxoplasmosis. *MMWR Recommendations and Reports*, 49 (2), pp. 59–68.

Macpherson, C.N.L., 2005. Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses. *International Journal for Parasitology*, 35 (11–12), pp. 1319–1331. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.06.004>.

Maldonado, Y.A. and Read, J.S., 2017. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 139 (2). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>.

Marangoni, A., Capretti, M.G., de Angelis, M., Nardini, P., Compri, M., Foschi, C., Orlandi, A., Marsico, C., Righetti, F., Faldella, G. and Cevenini, R., 2014. Evaluation of a New Protocol for Retrospective Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis by Use of Guthrie Cards. *Journal of Clinical Microbiology*, 52 (8), pp. 2963–2970. <https://doi.org/10.1128/JCM.00106-14>.

Margonato, F.B., Silva, A.M.R., Soares, D.A., Amaral, D.A. and Petris, A.J., 2007. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 7 (4), pp. 381–386. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292007000400005>.

Mayer, H.O., Stünzner, D., Grubbauer, H.M., Faschinger, C., Wochesländer, E. and Moser, M., 1986. Follow-up of children after toxoplasmosis infection in pregnancy. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 108 (24), pp. 1482–6.

Mazzillo, F.F.M., Shapiro, K. and Silver, M.W., 2013. A New Pathogen Transmission Mechanism in the Ocean: The Case of Sea Otter Exposure to the Land-Parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS ONE*, 8 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082477>.

Mbora, D.N.M. and McPeck, M.A., 2009. Host density and human activities mediate increased parasite prevalence and richness in primates threatened by habitat loss and fragmentation. *Journal of Animal Ecology*, 78 (1), pp. 210–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2008.01481.x>.

Meerburg, B.G. and Kijlstra, A., 2009. Changing climate—changing pathogens: *Toxoplasma gondii* in North-Western Europe. *Parasitology Research*, 105 (1), pp. 17–24. <https://doi.org/10.1007/s00436-009-1447-4>.

Messaritakis, I., Detsika, M., Koliou, M., Sifakis, S. and Antoniou, M., 2008. Prevalent genotypes of *Toxoplasma gondii* in pregnant women and patients from Crete and Cyprus. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 79 (2), pp. 205–209.

Mitchell, C.D., Erlich, S., Mastrucci, M.T., Hutto, S.C., Parks, W.E. and Scott, G.B., 1990. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 9 (7), pp. 512–518. <https://doi.org/10.1097/00006454-199007000-00012>.

Mittendorf, R., Pryde, P., Herschel, M. and Williams, M.A., 1999. Is Routine Antenatal Toxoplasmosis Screening Justified in the United States? Statistical Considerations in the Application of Medical Screening Tests. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 42 (1), pp. 163–173. <https://doi.org/10.1097/00003081-199903000-00020>.

Moncada, P.A. and Montoya, J.G., 2012. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 10 (7), pp. 815–828. <https://doi.org/10.1586/eri.12.58>.

Montoya, J. and Liesenfeld, O., 2004. Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363 (9425), pp. 1965–1976. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16412-X).

Montoya, J.G. and Remington, J.S., 2008. Clinical Practice: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 47 (4), pp. 554–566. <https://doi.org/10.1086/590149>.

Montoya, J.G. and Rosso, F., 2005. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clinics in Perinatology*, 32 (3), pp. 705–726. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.04.011>.

Montoya, J.G., 2002. Laboratory Diagnosis of *Toxoplasma gondii* Infection and Toxoplasmosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 185 (1), pp. 73–82. <https://doi.org/10.1086/338827>.

Morris, J.G., Zimmerman, J., Patton, S., Roghmann, M.C., Lefkowitz, A. and Faulkner, C.T., 1999. Decreased seroprevalence for *Toxoplasma gondii* in Seventh Day Adventists in Maryland. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60 (5), pp. 790–792. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.790>.

Mose, J.M., Kagira, J.M., Karanja, S.M., Ngotho, M., Kamau, D.M., Njuguna, A.N. and Maina, N.W., 2016. Detection of Natural *Toxoplasma gondii* Infection in Chicken in Thika Region of Kenya Using Nested Polymerase Chain Reaction. *BioMed Research International*, 2016, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/7589278>.

Munday, B. and Corbould, A., 1979. Serological responses of sheep and cattle exposed to natural *Toxoplasma* infection. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 57 (2), pp. 141–145. <https://doi.org/10.1038/icb.1979.14>.

Murat, J.-B., Fricker Hidalgo, H., Brenier-Pinchart, M.-P. and Pelloux, H., 2013. Human toxoplasmosis: which biological diagnostic tests are best suited to which clinical situations? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11 (9), pp. 943–956. <https://doi.org/10.1586/14787210.2013.825441>.

Murat, J.B., Souvignet, A., Fricker-Hidalgo, H., Brenier-Pinchart, M.P., Bost-Bru, C. and Pelloux, H., 2015. Assessment of the IgA Immunosorbent Agglutination Assay for the Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis on a Series of 145 Toxoplasmic Seroconversions. *Clinical and Vaccine Immunology*, 22 (4), pp. 456–458. <https://doi.org/10.1128/CVI.00666-14>.

Nogareda, F., Le Strat, Y., Villena, I., De Valk, H. and Goulet, V., 2014. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980–2020: model-based estimation. *Epidemiology and Infection*, 142 (8), pp. 1661–1670. <https://doi.org/10.1017/S0950268813002756>.

Ogunmodede, F., Scheftel, J., Jones, J.L. and Lynfield, R., 2005. Toxoplasmosis prevention knowledge among pregnant women in Minnesota. *Minnesota medicine*, 88 (2), pp. 32–4.

Olariu, T.R., Remington, J.S. and Montoya, J.G., 2014. Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 33 (6), pp. 566–570. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000256>.

Olariu, T.R., Remington, J.S., McLeod, R., Alam, A. and Montoya, J.G., 2011. Severe Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30 (12), pp. 1056–1061. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182343096>.

Palanisamy, M., Madhavan, B., Balasundaram, M., Andavar, R. and Venkatapathy, N., 2006. Outbreak of ocular toxoplasmosis in Coimbatore, India. *Indian Journal of Ophthalmology*, 54 (2), p. 129. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.25839>.

Palos Ladeiro, M., Bigot-Clivot, A., Aubert, D., Villena, I. and Geffard, A., 2015. Assessment of *Toxoplasma gondii* levels in zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) by real-time PCR: an organotropism study. *Environmental Science and Pollution Research*, 22 (18), pp. 13693–13701. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4296-y>.

Pappas, G., Roussos, N. and Falagas, M.E., 2009. Toxoplasmosis snapshots: Global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, 39 (12), pp. 1385–1394. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003>.

Patz, J.A., Graczyk, T.K., Geller, N. and Vittor, A.Y., 2000. Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. *International Journal for Parasitology*, 30 (12–13), pp. 1395–1405. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00141-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00141-7).

Patz, J.A., Olson, S.H., Uejio, C.K. and Gibbs, H.K., 2008. Disease Emergence from Global Climate and Land Use Change. *Medical Clinics of North America*, 92 (6), pp. 1473–1491. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.07.007>.

Paul, M., 1999. Immunoglobulin G Avidity in Diagnosis of Toxoplasmic Lymphadenopathy and Ocular Toxoplasmosis. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 6 (4), pp. 514–518. <https://doi.org/10.1128/CDLI.6.4.514-518.1999>.

Paul, M., Petersen, E. and Szczapa, J., 2001. Prevalence of Congenital *Toxoplasma gondii* Infection among Newborns from the Poznań Region of Poland: Validation of a New Combined Enzyme Immunoassay for *Toxoplasma gondii*-Specific Immunoglobulin A and Immunoglobulin M Antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (5), pp. 1912–1916. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.1912-1916.2001>.

Paul, M., Petersen, E., Pawlowski, Z.S. and Szczara, J., 2000. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznań region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *The Pediatric*

Infectious Disease Journal, 19 (1), pp. 30–36. <https://doi.org/10.1097/00006454-200001000-00007>.

Pawlowski, Z.S., Gromadecka-Sutkiewicz, M., Skommer, J., Rokossowski, H., Suchocka, E. and Schantz, P.M., 2001. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, 16 (4), pp. 493–502. <https://doi.org/10.1093/her/16.4.493>.

Pawlowski, Z.S., Gromadecka-Sutkiewicz, M., Skommer, J., Rokossowski, H., Suchocka, E. and Schantz, P.M., 2001. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznan, Poland. *Health Education Research*, 16 (4), pp. 493–502. <https://doi.org/10.1093/her/16.4.493>.

Pelloux, H., Brun, E., Vernet, G., Marcillat, S., Jolivet, M., Guergour, D., Fricker-Hidalgo, H., Goullier-Fleuret, A. and Ambroise-Thomas, P., 1998. Determination of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation to the vidas system (bioMérieux). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 3 2(2), pp. 69–73. [https://doi.org/10.1016/S0732-8893\(98\)00077-7](https://doi.org/10.1016/S0732-8893(98)00077-7).

Petersen, E., 2007. Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12 (3), pp. 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.01.011>.

Peyron, F., L'ollivier, C., Mandelbrot, L., Wallon, M., Piarroux, R., Kieffer, F., Hadjadj, E., Paris, L. and Garcia –Meric, P., 2019. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*, 8 (1), p. 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>.

Peyron, F., Lobry, J.R., Musset, K., Ferrandiz, J., Gomez-Marin, J.E., Petersen, E., Meroni, V., Rausher, B., Mercier, C. and Picot, S., 2006. 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*, 8 (9–10), pp. 2333–2340. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.03.023>.

Pinon, J.M., Dumon, H., Chemla, C., Franck, J., Petersen, E., Lebech, M., Zufferey, J., Bessieres, M.-H., Marty, P., Holliman, R., Johnson, J., Luyasu, V., Lecolier, B., Guy, E., Joynson, D.H.M., Decoster, A., Enders, G., Pelloux, H. and Candolfi, E., 2001. Strategy for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Evaluation of Methods Comparing Mothers and Newborns and Standard Methods for Postnatal Detection of Immunoglobulin G, M, and A Antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (6), pp. 2267–2271. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.6.2267-2271.2001>.

Prusa, A.-R., Kasper, D.C., Sawers, L., Walter, E., Hayde, M. and Stillwaggon, E., 2017. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-

saving. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11 (7).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005648>.

Remington, J.S., McLeod, R. and Desmonts, G., 2011. Toxoplasmosis. In: J.S. Remington, J.O. Klein, C.B. Wilson, V. Nizet and Y.A. Maldonado, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier. pp. 918–1041. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-50442-4>.

Rémy, V., Zöllner, Y. and Heckmann, U., 2015. Vaccination: the cornerstone of an efficient healthcare system. *Journal of Market Access & Health Policy*, 3 (1). <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.27041>.

Ribeiro, L.A., Santos, L.K.N.S.S., Brito Jr., P.A., Maciel, B.M., Da Silva, A.V. and Albuquerque, G.R., 2015. Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in Brazilian oysters (*Crassostrea rhizophorae*). *Genetics and Molecular Research*, 14 (2), pp. 4658–4665. <https://doi.org/10.4238/2015.May.4.25>.

Ricci, M., Pentimalli, H., Thaller, R., Ravà, L. and Di Ciommo, V., 2003. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 14 (6), pp. 398–403. <https://doi.org/10.1080/14767050412331312250>.

Rico-Torres, C.P., Vargas-Villavicencio, J.A. and Correa, D., 2016. Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35 (7), pp. 1079–1088. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2656-2>.

Robert-Gangneux, F. and Dardé, M.-L., 2012. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25 (2), pp. 264–296. <https://doi.org/10.1128/CMR.05013-11>.

Romand, S., Chosson, M., Franck, J., Wallon, M., Kieffer, F., Kaiser, K., Dumon, H., Peyron, F., Thulliez, P. and Picot, S., 2004. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190 (3), pp. 797–802. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.039>.

Romand, S., Wallon, M., Franck, J., Peyron, F. and Dumon, H., 2001. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstetrics & Gynecology*, 97 (2), pp. 296–300. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01118-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01118-2).

Root, T.L., Price, J.T., Hall, K.R., Schneider, S.H., Rosenzweig, C. and Pounds, J.A., 2003. Fingerprints of global warming on wild animals and plants. *Nature*, 421 (6918), pp. 57–60. <https://doi.org/10.1038/nature01333>.

Sabin, A.B., 1953. Toxoplasmosis: Current Status and Unsolved Problems. Introductory Remarks. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2 (3), pp. 360–364. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1953.2.360>.

Sanfelice, R.A., Rodrigues Bosqui, L., da Silva, S.S., Miranda-Sapla, M.M., Aparecido Panagio, L., Navarro, I.T., Conchon-Costa, I., Pavanelli, W.R., Almeida, R.S. and Nazareth Costa, I., 2018. Proliferation of *Toxoplasma gondii* (RH strain) is inhibited by the combination of pravastatin and simvastatin with low concentrations of conventional drugs used in toxoplasmosis. *Journal of Applied Biomedicine*, 16 (1), pp. 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.10.009>.

Schmidt-Hieber, M., Zweigner, J., Uharek, L., Blau, I.W. and Thiel, E., 2009. Central nervous system infections in immunocompromised patients – update on diagnostics and therapy. *Leukemia & Lymphoma*, 50 (1), pp. 24–36. <https://doi.org/10.1080/10428190802517740>.

Sepulveda-Arias, J., Veloza, L. and Mantilla-Muriel, L., 2015. Anti-Toxoplasma Activity of Natural Products: A Review. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 9 (3), pp. 186–194. <https://doi.org/10.2174/1574891X10666150410120321>.

Shapiro, K., VanWormer, E., Aguilar, B. and Conrad, P.A., 2015. Surveillance for *Toxoplasma gondii* in California mussels (*Mytilus californianus*) reveals transmission

of atypical genotypes from land to sea. *Environmental Microbiology*, 17 (11), pp. 4177–4188. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12685>.

Sibley, L.D., Khan, A., Ajioka, J.W. and Rosenthal, B.M., 2009. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 364 (1530), pp. 2749–2761. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0087>.

Smith, J.E., 2009. Chapter 6 Tracking Transmission of the Zoonosis *Toxoplasma gondii*. *Advances in Parasitology*, 68, pp. 139–159. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(08\)00606-4](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(08)00606-4).

Smith, N.C., Goulart, C., Hayward, J.A., Kupz, A., Miller, C.M. and van Dooren, G.G., 2021. Control of human toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, 51 (2–3), pp. 95–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>.

Sonaimuthu, P., Ching, X.T., Fong, M.Y., Kalyanasundaram, R., and Lau, Y.L., 2016. Induction of Protective Immunity against Toxoplasmosis in BALB/c Mice Vaccinated with *Toxoplasma gondii* Rhoptry-1. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00808>.

Speer, C.A. and Dubey, J.P., 2005. Ultrastructural differentiation of *Toxoplasma gondii* schizonts (types B to E) and gammones in the intestines of cats fed bradyzoites.

International Journal for Parasitology, 35 (2), pp. 193–206.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.11.005>.

Su, C., Evans, D., Cole, R.H., Kissinger, J.C., Ajioka, J.W. and Sibley, L.D., 2003. Recent Expansion of *Toxoplasma* Through Enhanced Oral Transmission. *Science*, 299 (5605), pp. 414–416. <https://doi.org/10.1126/science.1078035>.

Suzán, G., García-Peña, G.E., Castro-Arellano, I., Rico, O., Rubio, A. V., Tolsá, M.J., Roche, B., Hosseini, P.R., Rizzoli, A., Murray, K.A., Zambrana-Torrel, C., Vittecoq, M., Bailly, X., Aguirre, A.A., Daszak, P., Prieur-Richard, A., Mills, J.N. and Guégan, J., 2015. Metacommunity and phylogenetic structure determine wildlife and zoonotic infectious disease patterns in time and space. *Ecology and Evolution*, 5 (4), pp. 865–873. <https://doi.org/10.1002/ece3.1404>.

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud, R., Leproust, S., Chêne, G. and Gilbert, R., 2007. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*, 369 (9556), pp. 115–122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5).

Szenasi, Z., Ozsvar, Z., Nagy, E., Jeszenszky, M., Szabo, J., Gellen, J., Vegh, M. and Verhofstede, C., 1997. Prevention of congenital toxoplasmosis in Szeged, Hungary. *International Journal of Epidemiology*, 26 (2), pp. 428–435.
<https://doi.org/10.1093/ije/26.2.428>.

Thacker S.B. et al., 1988. A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. *World Health Stat Q* 41 (1), p. 11-8.

United Nations., 2014. <http://www.un.org/en/development/desa/publications/2014-revision-world-urbanization-prospects.html>. Accessed 10 July 2014.

Tenter, A.M., 2009. Toxoplasma gondii in animals used for human consumption. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104 (2), pp. 364–369. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000200033>.

Tenter, A.M., Heckeroth, A.R. and Weiss, L.M., 2000. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30 (12–13), pp. 1217–1258. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7).

Tenter, A.M., Heckeroth, A.R. and Weiss, L.M., 2000. Toxoplasma gondii: from animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30 (12–13), pp. 1217–1258. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(00\)00124-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(00)00124-7).

Terrazas, C.A., Juarez, I., Terrazas, L.I., Saavedra, R., Calleja, E.A. and Rodriguez-Sosa, M., 2010. Toxoplasma gondii: Impaired maturation and pro-inflammatory response of dendritic cells in MIF-deficient mice favors susceptibility to infection. *Experimental Parasitology*, 126 (3), pp. 348–358. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.03.009>.

Thulliez, P., 1992. Screening programmed for congenital toxoplasmosis in France. *Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum*, 84, pp.43–45.

Valcavi, P.P., Natali, A., Soliani, L., Montali, S., Dettori, G. and Cheezi, C., 1995. Prevalence of anti-Toxoplasma gondii antibodies in the population of the area of Parma (Italy). *European Journal of Epidemiology*, 11 (3), pp. 333–337. <https://doi.org/10.1007/BF01719439>.

Villard, O., Breit, L., Cimon, B., Franck, J., Fricker-Hidalgo, H., Godineau, N., Houze, S., Paris, L., Pelloux, H., Villena, I. and Candolfi, E., 2013. Comparison of Four Commercially Available Avidity Tests for Toxoplasma gondii-Specific IgG Antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20 (2), pp. 197–204. <https://doi.org/10.1128/CVI.00356-12>.

Villard, O., Cimon, B., L'Ollivier, C., Fricker-Hidalgo, H., Godineau, N., Houze, S., Paris, L., Pelloux, H., Villena, I. and Candolfi, E., 2016. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 84 (1), pp. 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.009>.

Villena, I., Ancelle, T., Delmas, C., Garcia, P., Brézin, A.P., Thulliez, P., Wallon, M., King, L., Goulet, V. and Toxosurv network and National Refer, 2010.

Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance*, 15 (25). <https://doi.org/10.2807/ese.15.25.19600-en>.

Wainwright, K.E., Miller, M.A., Barr, B.C., Gardner, I.A., Melli, A.C., Essert, T., Packham, A.E., Truong, T., Lagunas-Solar, M. and Conrad, P.A., 2007. Chemical inactivation of *Toxoplasma gondii* oocysts in water. *Journal of Parasitology*, 93 (4), pp. 925–931. <https://doi.org/10.1645/GE-1063R.1>.

Wallace, G.D., 1969. Sabin-Feldman dye test for toxoplasmosis. The use of sodium citrate in accessory factor, and a method for collecting and storing blood on paper discs. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 18 (3), pp. 395–398.

Wallon, M., Cozon, G., Ecochard, R., Lewin, P. and Peyron, F., 2001. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *European Journal of Pediatrics*, 160 (9), pp. 534–540. <https://doi.org/10.1007/s004310100805>.

Wallon, M., Dunn, D., Slimani, D., Girault, V., Gay-Andrieu, F., & Peyron, F. 1999. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *European Journal of Pediatrics*, 158 (8), pp. 645–649. <https://doi.org/10.1007/s004310051168>.

Wallon, M., Liou, C., Garner, P. and Peyron, F., 1999b. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*, 318 (7197), pp. 1511–1514. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7197.1511>.

Wallon, M., Peyron, F., Cornu, C., Vinault, S., Abrahamowicz, M., Kopp, C.B. and Biquet, C., 2013. Congenital Toxoplasma Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. *Clinical Infectious Diseases*, 56 (9), pp. 1223–1231. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>.

Wang, L. and Shen, J.-L., 2013. Research progress on genotype and genotype-associated pathogenesis of *Toxoplasma gondii*. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi = Chinese journal of parasitology & parasitic diseases*, 31 (4), pp. 319–324.

Wechsler, B., Le Thi Huong, D. u, Vignes, B., Piette, J.C., Chomette, G. and Godeau, P., 1986. Toxoplasmosis and lupus. A review of the literature apropos of 4 cases. *Annales de medecine interne*, 137 (4), pp. 324–330.

Weight, C.M. and Carding, S.R., 2012. The protozoan pathogen *Toxoplasma gondii* targets the paracellular pathway to invade the intestinal epithelium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1258 (1), pp. 135–142. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06534.x>.

Wilson, C.B., Remington, J.S., Stagno, S. and Reynolds, D.W., 1980. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics*, 66 (5), pp. 767–774.

Winiecka-Krusnell, J., Dellacasa-Lindberg, I., Dubey, J.P. and Barragan, A., 2009. *Toxoplasma gondii*: Uptake and survival of oocysts in free-living amoebae. *Experimental Parasitology*, 121 (2), pp. 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2008.09.022>.

Wong, S.-Y. and Remington, J.S., 1994. Toxoplasmosis in Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 18 (6), pp. 853–862. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.6.853>.

Wyman, C.P., Gale, S.D., Hedges-Muncy, A., Erickson, L.D., Wilson, E., and Hedges, D.W., 2017. Association between *Toxoplasma gondii* seropositivity and memory function in nondemented older adults. *Neurobiology of Aging*, 53, pp. 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.018>.

Yan, C., Liang, L.-J., Zheng, K.-Y. and Zhu, X.-Q., 2016. Impact of environmental factors on the emergence, transmission and distribution of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*, 9 (1), p. 137. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1432-6>.

Yarovinsky, F., 2014. Innate immunity to *Toxoplasma gondii* infection. *Nature Reviews Immunology*, 14 (2), pp. 109–121. <https://doi.org/10.1038/nri3598>.

Zemene, E., Yewhalaw, D., Abera, S., Belay, T., Samuel, A. and Zeynudin, A., 2012. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and associated risk factors among pregnant women in Jimma town, Southwestern Ethiopia. *BMC Infectious Diseases*, 12 (1), p. 337. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-337>.

Zuber, P.L.F., Jacquier, P., Hohlfeld, P. and Walker, A.M., 1995. *Toxoplasma* Infection among Pregnant Women in Switzerland: A Crosssectional Evaluation of Regional and Age-specific Lifetime Average Annual Incidence. *American Journal of Epidemiology*, 141 (7), pp. 659–666. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117482>.

Zumla, A., 2010. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 10 (5), pp. 303–304. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70089-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70089-X).