


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## **Toxoplasmosis in pregnancy: etiology, epidemiology, diagnosis, treatment: a review of the literature**

**Paulius Kristupas Baikauskas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lietuva*

### **Abstract**

**Introduction.** Toxoplasmosis is an infectious disease caused by the parasitic protozoan *Toxoplasma gondii*. A pregnant woman with an acute form of this infection is also characterized by vertical transmission of the infection to the fetus. The parasite can cause various fetal dispersal defects and congenital form of toxoplasmosis.

**Aim.** To summarize and present information on the prevalence, diagnosis and treatment of toxoplasmosis in pregnancy based on the latest scientific literature.

**Methods.** Literature review was performed using PubMed, ScienceDirect databases. Scientific articles were analyzed according to keywords and their combinations: toxoplasmosis during pregnancy, epidemiology, diagnosis, treatment. 22 publications reviewed.

**Results.** The highest prevalence of toxoplasmosis is in Latin America and in sub-Saharan Africa. After serological confirmation of acute toxoplasmosis, amniotic fluid testing by PCR is required. If primary toxoplasmosis of the mother is diagnosed, but the PCR test of the amniotic fluid is negative, treatment with spiramycin is prescribed. Treatment with pyrimethamine and sulfadiazine is prescribed for fetal infection confirmed by PCR.

**Conclusions.** The highest prevalence of toxoplasmosis is in Latin America and sub-Saharan Africa. Acute toxoplasmosis in a pregnant woman is determined by a serological test, fetal toxoplasmosis is determined by a PCR test. In the case of pregnant toxoplasmosis, treatment with spiramycin is prescribed. Treatment with pyrimethamine and sulfadiazine is prescribed for fetal toxoplasmosis.

**Keywords:** toxoplasmosis, pregnancy, serology, polymerase chain reaction, spiramycin, pyrimethamine, sulfadiazine.

# Toksoplazmozė nėštumo metu: etiologija, epidemiologija, diagnostika, gydymas: literatūros apžvalga

Paulius Kristupas Baikauskas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

## Santrauka

**Įvadas.** Toksoplazmozė yra infekcinė liga, kurią sukelia parazitinis pirmuonis *Toxoplasma gondii*. Nėščiajai sergant ūmine šios infekcijos forma taip pat būdingas vertikalus infekcijos perdavimas vaisiui. Parazitas gali sukelti įvairius vaisiaus sklaidos defektus ir įgimtą toksoplazmozės formą.

**Tikslas.** Remiantis naujausia mokslinė literatūra, apibendrinti ir pateikti informaciją apie toksoplazmozės nėštumo metu paplitimą, diagnostiką ir gydymą.

**Metodai.** Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed, ScienceDirect duomenų bazines. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: toksoplazmozė nėštumo metu, epidemiologija, diagnostika, gydymas. Išnagrinėtos 22 publikacijos.

**Rezultatai.** Didžiausias toksoplazmozės paplitimas Lotynų Amerikoje ir Subsacharinėje Afrikos dalyje. Serologiniu tyrimu patvirtinus ūminę toksoplazmozę reikalingas amniono skysčio tyrimas PGR metodu. Esant diagnozuotai pirminei motinos toksoplazmozei, tačiau amniono skysčio PGR tyrimui esant neigiamam, skiriamas gydymas spiramicinu. Esant PGR tyrimu patvirtintai vaisiaus infekcijai skiriamas gydymas pirimetaminu ir sulfadiazinu.

**Išvados.** Didžiausias toksoplazmozės paplitimas Lotynų Amerikoje ir Subsacharinėje Afrikos dalyje. Ūminė toksoplazmozė nėščiajai nustatoma serologiniu tyrimu, vaisiaus toksoplazmozė nustatoma PGR tyrimu. Esant nėščiosios toksoplazmozei skiriamas gydymas spiramicinu. Esant vaisiaus toksoplazmozei skiriamas gydymas pirimetaminu ir sulfadiazinu.

**Raktažodžiai:** toksoplazmozė, nėštumas, serologija, polimerazių grandininė reakcija, spiramicinas, pirimetaminas, sulfadiazinas.

## 1. Įvadas

Toksoplazmozė yra infekcinė liga, kurią sukelia parazitinis pirmuonis *Toxoplasma gondii*. Tai viena iš labiausiai paplitusių lėtinių infekcijų tiek išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse. Skaičiuojama, kad lėtine toksoplazmozės forma pasaulyje gali sirgti apie 2 milijardus žmonių [1]. Žmonėms, turintiems normaliai funkcionuojančią imuninę sistemą, ši infekcija nepavojinga, žmogus pasveiksta savarankiškai, o infekcinė liga nepasireiškia jokia klinika. Ši infekcija žymiai pavojingesnė žmonėms, kurių imuninė sistema nusilpusi. Priežastis, dėl kurios į šią infekciją reikia žiūrėti labai rimtai, yra užsikrėtimas nėštumo metu. Parazitas gali sukelti reikšmingų neigiamų pasėkmių vaisiui, įgimta toksoplazmozė gali sukelti sunkią akių ar neurologinę ligą [2].

## 2. Metodika

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant PubMed ir ScienceDirect duomenų bazes. Analizuoti moksliniai straipsniai pagal raktinius žodžius ir jų kombinacijas: toksoplazmozė nėštumo metu, epidemiologija, diagnostika, gydymas. Išnagrinėtos 22 publikacijos.

## 3. Rezultatai

### 3.1 Etiologija ir epidemiologija

*T. gondii* parazitų dauginimasis apima sudėtingus procesus, kai nelytinis parazitų dauginimasis vyksta įvairiuose žinduolių ir paukščių audiniuose, o lytinis dauginimasis vyksta kačių ir kačių šeimos atstovų virškinamajame epitelyje [3,4]. Dažniausiai katės šiuo parazitą užsikrėčia prarydamos neapdorotą kito gyvūno mėsą arba ,retais atvejais, prarydamos oocistus, esančių kitų kačių išmatose [5]. Užsikrėtusios katės paprastai yra asimptomės ir po 1-2 savaičių

kartu su savo išmatomis pradeda išskirti nesporuliuotas oocistas. Oocistos geriausiai išsilaiko šiltomis ir drėgnomis sąlygomis, todėl jos puikiai išgyvena sodo dirvoje, kačių smėlio dėžėje ar kraike [6,7]. Per kelių dienų ar savaičių bėgį oocistos sporuliuojasi ir tampa užkrečiamos, todėl per virškinamąjį traktą gali užkrešti antrinį šeimininką. Prarytos oocistos išskiria sporozoidus, kurie virsta aktyvia parazito forma tachizoitais. Tachizoitai yra aptinkami ūminės infekcijos metu ir gali įsiskverbti į šeimininko ląsteles, ir jose daugintis sukeldami parazitėmiją. Tachizoitai 3-10 dienų plačiai pasklidę cirkuliuoja šeimininko organizme iki kol virsta bradizoitais audiniuose suformuodami cistas. Šios cistos išlieka latentinės infekcijos metu ir aktyvuojasi tik susilpnėjus imuninei sistemai [3,4]. Ūmios infekcijos parazitėmijos fazėje parazitai gali prasiskverbti per placentą ir paveikti vaisių sukeldami įgimtą toksoplazmozę. Didėjant placentos brandai didėja ir placentos praeinamumas, todėl vertikalaus parazito perdavimo rizika didėja su lyg gestaciniu amžiumi [8]. Prancūzijoje atlikto tyrimo metu stebėta, kad motinai aktyvia toksoplazmozės forma susirgus iki 12 nėštumo savaitės, įgimtos naujagimio toksoplazmozės infekcijos tikimybė buvo < 10 %, susirgus 19 nėštumo savaitę tikimybė buvo 20 %, 28 savaitę – 52,3 %, 39 savaitę – 70 % [9]. Įgimtos toksoplazmozės sunkumas priklauso nuo vertikalaus infekcijos perdavimo laiko, todėl vėlesniu gestaciniu periodu perduota infekcija pasireiškia mažesniu pakenkimu vaisiui [15]. Tipiniai įgimta toksoplazmoze sergančių naujagimių ypatumai: chorioretinitas, hidrocefalija, intrakranijinė kalcifikacija, traukuliai. Neretai įgimta toksoplazmoze sergantys naujagimiai yra asimptomiai, tačiau iki 85 % naujagimių su laiku

išsivysto klausos sutrikimas ir protinis atsilikimas [20]. Pasaulyje kasmet pranešama apie 201 000 įgimtos toksoplazmozės atvejų [13].

Toksoplazmozės infekcijos paplitimas varijuoja skirtingose šalyse ir regionuose. Jungtinėse Amerikos Valstijose 6 metų ir vyresnių gyventojų tarpe *T. gondii* buvo užsikrėtę 11 % populiacijos [10]. Didžiausias infekcijos paplitimas siekia regionuose, kuriems būdingas karštas, drėgnas klimatas, žemas aukštis. Skaičiuojama, kad Indijoje, priklausomai nuo regiono, *T. gondii* paplitimas gali varijuoti nuo 5 iki 80 % procentų [11]. Didesnis infekcijos dažnis stebimas šalyse, kuriose kultūriškai dažniau valgoma žalia mėsa (Prancūzija 55 %), taip pat Lotynų Amerikoje ir Subsacharinėje Afrikos dalyje, kur kultūriškai auginama daug kačių, o klimato sąlygos tinkamos oocistoms išgyventi [12,6].

Daugumai nėščių moterų (> 90 %), užsikrėtusių *T. gondii* infekcija, nepasireiškia jokie akivaizdūs klinikiniai simptomai, tačiau įmanoma stebėti karščiavimą, naktinį prakaitavimą, kaklo limfadenopatiją, raumenų skausmą, bendrą nuovargį, hepatosplenomegaliją [14]. Nėščiosioms, kurių imunitetas nusilpęs, nauja ūminė arba suaktyvėjusi lėtinė *T. gondii* infekcija gali sukelti sunkų encefalitą, miokarditą, pneumoniją, hepatitą [15].

### 3.2 Diagnostika

Rutininės mažos rizikos moterų patikros neturėtų būti atliekamos. Atranka kelia daug iššūkių, todėl labai svarbu atsižvelgti į ištyrimo kaštus, rizikos veiksnius, tinkamų diagnostinių tyrimų prieinamumą, santykinai mažą ūminių infekcijų dažnį, mažą atrankos jautrumą ir gydymo veiksmingumą nėštumo metu. Daugumoje šalių,

kur toksoplazmozės infekcijos dažnis yra mažas, atlikti visuotinę patikrą yra nerekomenduojama. Atranka rekomenduojama moterims priklausančioms rizikos grupei (pvz. žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV)) arba vaisiaus ultragarsinio ištyrimo metu aptikus sklaidos defektų [15].

### 1) Serologija

*T. gondii* infekciją galima įtarti ir nustatyti atliekant serologinius motinos kraujo tyrimus. Serologinės patikros nėštumo metu programos buvo sukurtos tokiose šalyse kaip Prancūzija, Austrija ir Vokietija [16,17]. Sunkiausia serologinio tyrimo dalis – diferenciacija tarp ūminės ir lėtinės toksoplazmozės, nes vaisius šia infekcija užkrečiamas tik tuo atveju, jei moteris pirminę infekciją įgijo nėštumo metu [19]. Jei IgG ir IgM yra neigiami, tai rodo, kad infekcijos nėra arba, kad infekcija yra dar labai ūmioje fazėje. Jei tyrimo metu aptinkamas teigiamas IgG ir neigiamas IgM, tai rodo seną infekciją. Jei ir IgG, ir IgM rezultatai yra teigiami, tai rodo arba ūmią infekcijos stadiją arba klaidingai teigiamą tyrimo rezultatą. Jei yra įtariama ūminė infekcija, rekomenduojama tyrimą kartoti po 2-3 savaičių pertraukos. Taip pat gali būti atliekami specialūs papildomi tyrimai IgG antikūnų afinitetui nustatyti. Afiniteto testas matuoja IgG prisijungimo prie toksoplazmozės antigeno stiprumą. Daugeliu atvejų nuo infekcijos pradžios afinitetas yra linkęs judėti nuo mažo iki didelio, taigi, jei afinitetas yra didelis, tai rodo, kad infekcija yra įvykusi ne mažiau 5 mėnesių iki tyrimo atlikimo dienos [15,18].

### 2) Polimerazių grandininė reakcija (PGR)

PGR ištyrimas *T. gondii* infekcijai nustatyti yra atliekamas tiriant amniono skystį, kuris

išgaunamas atliekant amniocentezę. Amniocentezė turėtų būti atliekama, jei yra diagnozuota pirminė motinos infekcija, taip pat, jei serologiniais tyrimais negalima patvirtinti arba atmesti ūminės infekcijos, ir, jei vaisiaus ultragarsinio ištyrimo metu yra aptinkami patologiniai radiniai. Amniocentezė turėtų būti atliekama nuo ūminės toksoplazmozės infekcijos įtarimo praėjus ne mažiau kaip 4 savaitėms ir neturėtų būti atliekama, kai nėštumo laikotarpis yra trumpesnis nei 18 savaičių [15].

### 3.3. Gydymas

Esant diagnozuotai pirminei motinos toksoplazmozei, tačiau amniono skysčio PGR tyrimui esant neigiamam, skiriamas makrolidų grupės antibiotikas spiramicinas. Šis antibiotikas naudojamas vaisiaus profilaktikai ir padeda užkirsti kelią parazitų plitimui per placenta iš motinos vaisiui. Spiramicinas skiriamas po 1 g per burną kas 8 valandas iki nėštumo pabaigos arba iki 18 nėštumo savaitės esant didelei vaisiaus infekcijos rizikai [21].

Jei PGR tyrimo metu patvirtinama vaisiaus infekcija, skiriamas gydymas pirimetaminu ir sulfadiazinu. Pirimetaminas yra folio rūgšties antagonistas sinergistiškai veikiantis kartu su sulfamidais. Pirimetaminas sukelia grįžtamąjį nuo dozės priklausantį kaulų čiulpų slopinimą, todėl turėtų būti vartojamas kartu su folio rūgštimi. Pirimetaminas neturėtų būti naudojamas pirmojo trimestro metu dėl savo teratogeninio poveikio [21]. Tyrimais įrodyta, kad pirimetamino ir sulfadiazino derinys sumažina greitai proliferuojančių tachizoitų augimą ir sunaikina parazitų infekuotas šeimnininko ląsteles [22]. Pirimetamino ir sulfadiazino derinys yra 8 kartus veiksmingesnis

už pavienį šių vaistų veikimą ir šiuo metu yra laikomas auksiniu gydymo standartu [22].

### 4. Išvados

Toksoplazmozė yra infekcinė liga, kurią sukelia parazitinis pirmuonis *Toxoplasma gondii*. Ūminė toksoplazmozės forma paprastai besimptomė ir praeina savaime, o lėtine toksoplazmozės forma pasaulyje serga apie 2 milijardai žmonių. Parazitinė liga ypač pavojinga nėščioms moterims, nes vertikaliu perdavimo keliu gali užkrėsti vaisių ir sukelti sklaidos defektus, o vėliau ir įgimtą toksoplazmozę. Rekomenduojama taikyti diagnostinius atrankos metodus moterims priklausančioms padidintos rizikos grupėms. Plačiausiai naudojamas diagnostinis toksoplazmozės tyrimas yra serologija. Serologiniu tyrimu patvirtinus ūminę toksoplazmozę reikalingas amniono skysčio tyrimas PGR metodu. Esant diagnozuotai pirminei motinos toksoplazmozei, tačiau amniono skysčio PGR tyrimui esant neigiamam, skiriamas gydymas spiramicinu. Esant PGR tyrimu patvirtintai vaisiaus infekcijai skiriamas gydymas pirimetaminu ir sulfonamidais.

### Literatūros šaltiniai:

1. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021 Feb;51(2-3):95-121. doi: 10.1016/j.ijpara.2020.11.001. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33347832.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004 Jun 12;363(9425):1965-76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X. PMID: 15194258.
3. Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite

- to bradyzoite conversion. *Parasitol Res.* 2010 Jul;107(2):253-60. doi: 10.1007/s00436-010-1899-6. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20514494; PMCID: PMC3327608.
4. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol.* 2010 Apr;26(4):190-6. doi: 10.1016/j.pt.2010.01.009. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20202907.
5. Dubey JP, Lindsay DS, Lappin MR. Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009 Nov;39(6):1009-34. v. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.08.001. PMID: 19932360.
6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol.* 2001 Aug 15;154(4):357-65. doi: 10.1093/aje/154.4.357. PMID: 11495859.
7. Jones JL, Krueger A, Schulkin J, Schantz PM. Toxoplasmosis prevention and testing in pregnancy, survey of obstetrician-gynaecologists. *Zoonoses Public Health.* 2010 Feb;57(1):27-33. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01277.x. Epub 2009 Sep 10. PMID: 19744302.
8. Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Dec;255:44-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33075679.
9. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1223-31. doi: 10.1093/cid/cit032. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362291.
10. *Centers for Disease Control and Prevention.* (n.d.). <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>
11. Singh S. Mother-to-child transmission and diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Indian J Med Microbiol.* 2003 Apr-Jun;21(2):69-76. PMID: 17642985.
12. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ.* 2000 Jul 15;321(7254):142-7. doi: 10.1136/bmj.321.7254.142. PMID: 10894691; PMCID: PMC27431.
13. Leeper C, Lutzkanin A 3rd. Infections During Pregnancy. *Prim Care.* 2018 Sep;45(3):567-586. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.013. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30115342.
14. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1510-1525. doi: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):405. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2016 Feb;127(2):405. PMID: 26000539.
15. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):e687-e693. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036. PMID: 30103893.

16. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):27-32. doi: 10.1097/INF.0b013e318134286d. PMID: 18162934.
17. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct 12;7(10):e1000351. doi: 10.1371/journal.pmed.1000351. PMID: 20967235; PMCID: PMC2953528.
18. Teimouri A, Mohtasebi S, Kazemirad E, Keshavarz H. Role of *Toxoplasma gondii* IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug 24;58(9):e00505-20. doi: 10.1128/JCM.00505-20. PMID: 32321784; PMCID: PMC7448626.
19. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66. doi: 10.1086/590149. PMID: 18624630.
20. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1993 Mar;7(1):107-37. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80149-x. PMID: 8513640.
21. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;47(4):554-66. doi: 10.1086/590149. PMID: 18624630.
22. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):320-44. doi: 10.1590/s0074-02762009000200029. PMID: 19430661; PMCID: PMC2735102.