

## **TITOLO DEL PROGETTO: Toxoplasmosi: fattore di rischio per la sordità?**

**RESPONSABILE DEL PROGETTO:** Prof. Antonio Cesarani

**RICERCATORI:** Fabio Calabrese, Federica Di Berardino, Eliana Filipponi

### **1) DESCRIZIONE DEL PROGETTO**

#### **SORDITA' INFANTILE**

Nella vita intrauterina, in epoca neonatale, nella prima e seconda infanzia, l'apparato uditivo del bambino può andare incontro a vari processi patologici che possono alterare in modo più o meno marcato la sua normale *funzionalità* e con essa la sua capacità di interagire con il mondo esterno.

Possiamo distinguere le cause in due gruppi fondamentali: *ereditarie ed acquisite*, queste ultime a loro volta possono essere distinte in *prenatali, perinatali e postatali*.

*Le prenatali* possono avere cause *infettive* (parassitarie e virali) o *tossiche* (esogene o endogene); *le perinatali* possono essere riferite ad *ipossia o ittero*; *le postatali* possono invece essere *infettive, traumatiche o tossiche*.

Alcuni autori, differendo leggermente da tale classificazione, usano il termine di «sordità congenita» comprendendo in essa, oltre alle *embriopatie* e alle *forme genetiche*, anche *l'anossia e l'ittero neonatale*. Sembra in realtà difficile separare con certezza i momenti patologici intervenuti nel periodo prenatale da quelli manifestatisi alla nascita. Se ci riferiamo, ad esempio, alla sordità da asfissia neonatale, riconosciamo che questa può essere provocata da un fattore intercorso in epoca fetale; ugualmente *l'iperbilirubinemia* che si manifesta alla nascita, può avere il suo momento *eziopatogenetico* in periodo prenatale. È quindi comprensibile come non sia sempre possibile stabilire con certezza, se un danno uditivo è intervenuto prima della nascita o nei momenti immediatamente successivi. Chiaramente in questi casi, tanto più tardiva sarà la diagnosi, tanto più problematico risulterà il risalire alla causa sicura della sordità.

Le sordità infantili di tipo *ereditarie* possono essere distinte in *Non sindromiche e Sindromiche*.

*Le Non sindromiche* sono *recessive* in circa l'80% dei casi, *dominanti* nel 10-15% dei casi, *X-linked* in circa il 3% dei casi e *mitocondriali* in meno del 1% dei casi.

Tra le cause acquisite prenatali emergono per importanza un gruppo di agenti infettivi, con caratteristiche molto simili, che costituiscono il cosiddetto complesso **TORCH: Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes e altre forme virali**.

Considerando che il nostro studio farà riferimento in particolare alla toxoplasmosi è opportuno fare comunque un cenno alla principale causa del **complesso TORCH: Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus ed Herpes Virus**. Tra queste il *Citomegalovirus (CMV)* è degno di nota per essere responsabile all'incirca del 25% delle forme di sordità infantili ed è la prima causa di sordità infantile non genetica. Si rende causa di forme di tipo *percettivo neurosensoriale*, classicamente progressive con ipoacusia, non sempre presente alla nascita; infatti, circa nel 25% dei casi, l'ipoacusia insorge dopo i 12 mesi. In particolare se è sintomatica alla nascita e c'è alto titolo virale si avrà ipoacusia bilaterale grave nel 50% dei casi (Rivera ed altri, Pediatrics 2002), mentre se è asintomatica alla nascita il rischio di ipoacusia bilaterale grave si riduce a 8 casi su 100.

Nell'ambito del discorso sull'ipoacusia, consideriamo normali i soggetti con udito tra 0-20 dBHL, con ipoacusia lieve quelli tra 20-40 dBHL, con ipoacusia media quelli tra 40-70 dBHL, con ipoacusia grave quelli tra 70-90 dBHL e con sordità profonda quelli superiori a 90 dBHL. In pratica i soggetti normoacusici sono quelli i cui i messaggi verbali sono percepiti correttamente senza alcun problema di comunicazione; i soggetti con ipoacusia lieve sono quelli in cui c'è la normale comprensione della struttura portante del linguaggio ma perdita della capacità di discriminazione fine per quanto concerne i tempi verbali, le relazioni semantiche e sintattiche e la struttura complessa delle frasi; i soggetti con ipoacusia di grado medio sono quelli in cui vi è compromissione soprattutto della percezione e della comprensione dei messaggi verbali, il bimbo pronuncerà poche frasi, scarsamente articolate e strutturalmente scompagnate, dando luogo ad alterazione dell'espressione con dislalie; i soggetti con ipoacusia grave sono quelli in cui è possibile solo la comprensione di alcune parole con la perdita del fluire verbale e della struttura della frase; infine i soggetti con ipoacusia profonda sono quelli in cui vi è l'assenza della percezione di qualsiasi suono.

Le ipoacusie possono essere classificate in funzione di vari parametri:

- *In rapporto tra età e acquisizione del linguaggio:*

1. **forme prelabiali** (che si manifestano in soggetti con meno di 1 anno);
2. **forme perilabiali** (che si manifestano in soggetti di età compresa tra 1 e 3 anni di vita);
3. **forme postlabiali** (dopo i 3 anni di vita).

- *Per sede:*

1. **trasmissive:** quando c'è un'alterata trasmissione meccanica e vibratoria del suono, per un ostacolo sito tra orecchio esterno e staffa;
2. **percettive o neurosensoriali:** distinte a loro volta in: **cocleari**, quando c'è una alterata trasformazione del suono in stimolo nervoso, **retrococleari**, quando c'è un alterato trasporto dello

stimolo nervoso o della sua elaborazione in sensazione, e miste, per la presenza in contemporanea delle due componenti.

Risulterà ovvio che gli effetti della sordità sullo sviluppo del linguaggio ed il conseguente handicap che ne deriverà, sono maggiori per le forme ad insorgenza più *precoce* e minori per quelle ad insorgenza più *tardiva*. La riabilitazione dovrà essere prevalentemente *uditiva* nelle forme tardive, mentre nelle precoci dovrà essere *cognitivo-linguistica*.

Guardando i dati sull'*incidenza/prevalenza* delle *ipoacusie* nel nostro Paese si può affermare che in Italia 1,1-1,2 neonati su 1000 sono affetti da *ipoacusia bilaterale grave o profonda*; 1,8-3 neonati su 1000 hanno *ipoacusia neurosensoriale moderata*; 2,1-2,3 bambini su 1000 al raggiungimento dei 5 anni, hanno una perdita *bilaterale dell'udito* (il dato sale drasticamente a 12 su 1000 nei paesi in via di sviluppo). Dati questi che rendono conto della grande diffusione di questo problema nel nostro paese.

## FATTORI DI RISCHIO

Secondo *le linee guida del Joint Committee on infant hearing del 2007* i fattori di rischio per la sordità infantile sono molteplici e possiamo così riassumerli:

- Familiarità, per sordità neurosensoriale congenita o preverbale;
- Infezioni congenite, è il caso della toxoplasmosi, ossia la patologia che verrà da noi presa in esame, e delle altre malattie facenti capo al complesso TORCH, quali Citomegalovirus, Rosolia ed Herpes virus;
- Malformazioni cranio-facciali a livello ad esempio di mandibola ed orecchio esterno;
- Peso alla nascita inferiore ai 1500 gr o prematurità grave;
- Ittero con bilirubinemia superiore ai 20 mg/dl o che ha richiesto EXT;
- Farmaci ototossici, come aminoglicosidici somministrati per più di 5 giorni o diuretici utilizzati in combinazione con aminoglicosidici;
- Meningoencefaliti;
- Ventilazione meccanica con durata superiore ai 4 giorni consecutivi;
- Punteggio di Apgar2 0-4 al primo minuto e 0-6 al quinto minuto;
- Sindromi/cromosomopatie associate a deficit uditivo.

Determinare se il neonato appartenga o meno ad una di queste cosiddette categorie a rischio è fondamentale in quanto, in questi soggetti, vengono eseguiti test più approfonditi e ripetuti nel tempo.

## TOXOPLASMOSI

Visto che lo scopo di questa tesi è quello di porre in relazione in maniera particolare *l'infezione da Toxoplasmosi* con lo sviluppo di ipoacusia nei neonati è opportuno fare un breve approfondimento su questa malattia, sulle sue caratteristiche generali, il suo comportamento biologico e le sue modalità di trasmissione.

La Toxoplasmosi è una cosiddetta *zoonosi*, cioè una malattia degli animali, ma che in determinate circostanze può essere trasmessa all'uomo.

*Un piccolo protozoo, il Toxoplasma Gondii*, è la causa di questa parassitosi che riconosce nel gatto l'ospite definitivo e nell'uomo (oltre che in altri animali a sangue caldo) uno degli ospiti intermedi accidentali. Il parassita vive nel tratto intestinale del gatto, che si infetta cibandosi di carne di piccoli roditori, oppure può essere parassitato dalla madre durante la gravidanza.

Il gatto rappresenta l'animale serbatoio per la riproduzione del protozoo in quanto, solo nel suo intestino il toxoplasma svolge il suo ciclo di riproduzione sessuata.

Le *ovocisti* vengono emesse con le feci del gatto e possono essere ingerite da un altro animale o rarissimamente dall'uomo, i quali rappresentano quindi suoi ospiti intermedi (in quanto in essi non si svolge la fase di riproduzione sessuata).

Una recente ricerca ha dimostrato che la coabitazione tra gatti e uomo non è un fattore di rischio importante per l'infezione di Toxoplasma nell'uomo, ma che è molto più pericoloso cibarsi di carni crude o poco cotte (specie di agnello), di insaccati, di verdure lavate male o di latticini non pastorizzati. Sempre nell'ambito del discorso sui fattori di rischio per l'infezione umana c'è da aggiungere che nel gatto cittadino, soprattutto quello casalingo, le fonti di infezione sono rare in quanto da una parte la pulizia previene il contatto con roditori potenzialmente infetti, mentre dall'altra l'uso di alimenti per gatti preconfezionati ne limita il contatto con le carni crude o mal cotte, di conseguenza il gatto diventa sempre meno una fonte di trasmissione della malattia per l'uomo.

In ogni caso dobbiamo ricordare che il gatto parassitato è capace di eliminare anche 100.000 *oocisti* (cioè le uova del parassita) per ogni grammo di feci, ma una tale massiva eliminazione non dura più di 10-15 giorni ed è più frequente nei gatti giovani di età compresa tra le 8 e le 20 settimane.

Dopo l'ingestione di materiale infetto, nel piccolo intestino del gatto, si liberano microrganismi che colonizzano le cellule intestinali e si moltiplicano attivamente dentro di esse. Tutto questo procede finché vengono prodotte le oocisti che sono eliminate dall'animale all'esterno con le feci. Queste, per poter contagiare (sia altri gatti che l'uomo), richiedono da 1 a 5 giorni di tempo, trascorsi i quali chi inghiottirà queste formazioni verrà a sua volta contagiato. Questo ciclo, così come descritto, è tipico ed esclusivo del gatto e dei felidi in genere ed è definito come "*ciclo intestinale*".

Il “ciclo extraintestinale”, invece, si può verificare in tutti gli ospiti: gatti, cani, roditori selvatici, conigli, suini, ecc., uomo incluso. Dopo aver introdotto le oocisti si liberano i microrganismi che, invece di colonizzare e permanere nell'intestino, si diffondono a tutto l'organismo. Assistiamo pertanto alla formazione di cisti che possono localizzarsi ovunque: nei muscoli, negli organi viscerali, nel cervello, nel cuore, nella retina ed in caso di gravidanza anche nel feto.

Se l'infestazione viene contratta durante la gravidanza i toxoplasmi sono in grado di localizzarsi nella placenta e successivamente diffondersi al feto. In questi casi la colonizzazione placentare può portare all'aborto, mentre quella fetale alla nascita di soggetti malformati. I danni al feto sono maggiori se la malattia viene contratta nella prima metà della gravidanza.

Il *Toxoplasma Gondii* è in grado di parassitare l'ospite senza manifestare alcun sintomo di malattia e questa sembra, almeno nel cane e nel gatto, la regola.

Anche nell'uomo la malattia decorre nella maggior parte dei casi in modo asintomatico; in pochi soggetti, soprattutto se immunodepressi a causa di altre patologie, compaiono una linfadenopatia laterocervicale, iperpiressia, cefalea, mialgie e raramente manifestazioni esantematiche di tipo maculo-papulare.

Nella toxoplasmosi si riconoscono due modalità di infezione: mediante contagio indiretto o diretto.

Il primo avviene mangiando carni di animali infetti crude o poco cotte; oppure verdure e legumi non ben lavati, contaminati con le feci del gatto.

Il contagio diretto assume invece grande importanza nella trasmissione dalla madre al feto per via transplacentare, quando la madre subisce l'infezione per *la prima volta* in gravidanza. Infatti, in caso di reinfezioni, la presenza di anticorpi materni impedisce il passaggio dell'agente patogeno dalla gestante al feto. È quindi importante tenere sempre presente che una donna non può partorire più di un bambino con toxoplasmosi congenita.

Il problema perciò si pone per quel 30% circa di donne che hanno raggiunto l'età fertile senza aver contratto la malattia. Ora, se l'infezione materna avviene nel primo trimestre di gravidanza, la frequenza di trasmissione all'embrione è piuttosto rara (inferiore al 20%) ma le conseguenze sono estremamente gravi: morte dell'embrione o plurimalformazioni. Se avviene nel secondo o terzo trimestre, la percentuale di rischio aumenta fino a raggiungere il 65-70%, ma solitamente la fetopatia è meno grave, con prevalenza di forme *subcliniche* sfumate. In quest'ultimo caso comunque è sempre possibile l'eventuale comparsa a distanza di mesi, di lesioni oculari evolutive (*corioretinite*) o di lesioni dell'apparato uditivo.

La toxoplasmosi quale possibile causa di sordità infantile è stata sospettata da molto tempo, anche se i casi descritti in letteratura sono pochi. In realtà la difficoltà di una diagnosi clinica di tale malattia,

spesso asintomatica, ha reso in molti casi estremamente difficile attribuire, con ragionevole certezza, a tale condizione patologica alcune sordità infantili congenite o acquisite nella prima infanzia.

*Il danno uditivo può essere dovuto tanto a lesioni periferiche (calcificazioni del legamento spirale e della stria vascolare) quanto a lesioni delle vie acustiche centrali o delle aree corticali (encefalopatia diffusa).*

Da un punto di vista della profilassi si rende indispensabile, in epoca antecedente la gravidanza, un esame sierologico per individuare le donne che non hanno ancora contratto l'infezione e che sono quindi prive di anticorpi specifici. In modo schematico possiamo confermare che la presenza di IgG specifiche indica un'infezione pregressa e che quindi il soggetto è «protetto» da eventuali reinfezioni. Per contro, la presenza di anticorpi della classe IgM, indica un'infezione recente e quindi uno stato di pericolo. L'assenza tanto di IgG quanto di IgM, indica che si è suscettibili a una prima infezione (cioè quella effettivamente capace di potersi trasmettere al feto, con l'effetto di poter determinare una eventuale malformazione, compresi i fenomeni di ipoacusia che sono oggetto di trattamento di questo elaborato) e quindi le gestanti dovranno ripetere tali controlli mensilmente e comunque effettuare profilassi preventiva al fine di ridurre al minimo la possibilità di contrarre il parassita.

La prevenzione è estremamente importante, infatti, secondo uno studio della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, **circa il 45% delle sordità acquisite in epoca prenatale sono essenzialmente dovute agli agenti del gruppo TORCH.** In particolare la toxoplasmosi in gravidanza è contratta da 6 donne su 1000 e la frequenza di infezione congenita è di circa 2 per 1000 nati vivi.

I sintomi sono variabili e possono essere presenti alla nascita o comparire nei mesi o anni successivi. Identico discorso vale anche per l'infezione da *citomegalovirus*.

La profilassi preventiva della Toxoplasmosi eventualmente consigliabile a donne in stato di gravidanza è la seguente:

- Evitare le carni crude o poco cotte (in quanto possono contenere gli stadi intermedi del parassita che sono ugualmente infettanti per l'uomo). Cuocere le carni ad una temperatura maggiore di 66° C per essere certi di eliminare il parassita; il congelamento è capace di diminuire sensibilmente il numero degli organismi vitali, ma non è in grado di neutralizzarli completamente e quindi anche le carni congelate vanno ben cotte.
- Lavare con cura le mani dopo manipolazione di carne cruda e prima dei pasti.
- Ridurre entro i limiti del possibile i contatti con animali, specie i gatti, anche se domestici. Lavare con cura le mani dopo essere stati a contatto con animali.
- Lavare accuratamente frutta e verdura.

- Evitare i contatti con la lettiera dei gatti e con i loro escrementi (questo perché per infettarsi l'uomo deve ingerire le oocisti eliminate dal gatto, cosa che può avvenire ad esempio per contaminazione delle mani durante la pulizia della lettiera); se indispensabile, usare guanti e pulire la vaschetta ogni giorno riempiendola con acqua bollente per 5 minuti al fine di uccidere il parassita.
- Alimentare i gatti solo con carni secche, ben cotte o con gli alimenti per animali in commercio.
- Lavare con cura le mani ogni volta che si fa del giardinaggio o si viene a contatto con la buca della sabbia in cui giocano i bambini; i recinti all'aperto contenenti sabbia vanno tenuti coperti quando i bambini non vi giocano.
- Bere solo latte pastorizzato.
- Prestare attenzione a mosche e scarafaggi in quanto possono essere vettori di cisti e quindi portare contagio.

Per la Toxoplasmosi esiste anche una terapia specifica nel caso la prevenzione non abbia funzionato, ossia la somministrazione di *pirimetamina*<sup>5</sup> associata a *sulfamidici* (come ad esempio la *sulfadiazina*). Durante il primo trimestre di gravidanza si sostituisce la *pirimetamina* (sostanza che è teratogena e quindi potenzialmente capace di determinare malformazione nell'embrione di varia entità e gravità) con la *spiramicina*<sup>6</sup>. In ogni caso è opportuno somministrare *acido folinico*<sup>7</sup> per tutta la durata del trattamento.

La cura durante la gravidanza e nel primo anno di vita, riduce in modo significativo il presentarsi a lungo termine di conseguenze per il bambino, anche a livello di funzionalità uditiva.

## 2) OBIETTIVI

Lo scopo di questa ricerca è quello di comprendere quanto incida l'infezione da toxoplasma nella manifestazione della sordità infantile.

A tale scopo verranno prese in esame le cartelle cliniche di 116 soggetti di ambo i sessi nei quali il contatto con l'agente patogeno era stato precedentemente accertato e, tramite la valutazione degli esiti degli screening uditivi e della valutazione audiologica a cui sono stati sottoposti, verificheremo l'eventuale ipoacusia e la sua entità.

## TEMPI DI ESECUZIONE

Reclutamento: gennaio – febbraio 2014

Visite: marzo – dicembre 2014

Costruzione database e inserimento dei dati: gennaio – ottobre 2015

Analisi dei dati e redazione articolo scientifico: novembre – dicembre 2015

Pubblicazione articolo: 2016

## LUOGO DI ESECUZIONE

U.O. Audiologia – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Via Pace 9, Milano

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Del Bo Massimo, Giaccai Fabio, Grisanti Giorgio, *Manuale di audiologia terza edizione*, Masson, pp. 35-40, 134-141, 168-242, 251-255, 260-273, 418-438.
- 2) Cesarani Antonio, *Audiometria pratica – casi clinici*, Omega edizioni, Torino, 2012, pp. 15-17 e 61-65
- 3) De Filippis Ciccone A., *Nuovo manuale di logopedia*, Trento, Edizioni Erixon, 1998, pp. 248-260 e 275-289.
- 4) Del Bo M., Cippone De Filippis A., *La sordità infantile grave – Prospettive mediche e metodi di rieducazione* (collana medico-psico-pedagogica diretta da Giovanni Bollea), Armando Editore, Roma, 1993.
- 5) *LIBRO BLANCO SOBRE HIPOACUSIA, Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos*, Coordinatori: Prof. Jaime Marco dott. Sagrario Matéu, CODEPEH per MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.
- 6) Pampiglione – Canestri Trotti, *Guida allo studio della parassitologia quarta edizione*, Società editrice Esculapio, Bologna, 1999, pp. vv. relative alla toxoplasmosi.
- 7) Galletti C., Carfi F., Pennica F. e Siclari S., Ipoacusia e toxoplasmosi, *N. Clinica Orl.*, vol. 33, 1981, pp. 153-155.
- 8) Battaglia P., *Patologia cocleo-vestibolare nella toxoplasmosi*, *Acta Orl Italica*, vol. 1, 1981, pp. 29-35.
- 9) British National Formulary, *Guida all'uso dei farmaci quarta edizione*, Lavis, Agenzia italiana del farmaco, 2007, pp. vv. relative ai farmaci citati.



10) Beswick R, Driscoll C, Kei J. Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review. *Ear Hear.* 2012 Nov-Dec; 33(6):745-56.

11) Jakubíková J, Kabátová Z, Pavlovcinová G, Profant M: Newborn hearing screening and strategy for early detection of hearing loss in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009, 73:607-12.

12) Joint Committee on Infant Hearing; American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics.* 2000;106 :798– 817

13) Joint Committee on Infant Hearing: Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007, 120(4):898-921