associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2023-04

PERCORSO DIAGNOSTICO

PARASSITI (PROTOZOI ED ELMINTI) CON LOCALIZZAZIONE A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.



Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Parassiti (protozoi ed elminti) con localizzazione a livello del sistema nervoso centrale Rif. 2023-04.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Comitato di Studio per la Parassitologia (CoSP)

Francesco Bernieri, Valeria Besutti, Libera Clemente, Maria Grazia Coppola, Daniele Crotti, Raffaele Gargiulo, Nicola Menegotto, Ester Oliva, Luciana Petrullo, Annibale Raglio, Stefania Varani

Con il Patrocinio di SIMET e SOIPA

e la Collaborazione di ISS

ESTENSORI DEL DOCUMENTO

Francesco Bernieri

Componente del Comitato di studio per la Parassitologia (CoSP)

Fabrizio Bruschi

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Presidente della Società Italiana di Parassitologia (SoIPa)

Daniele Crotti

Libero Professionista in Parassitologia e Microbiologia Medica, Perugia

Valeria Meroni

Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

Annibale Raglio

Coordinatore del Comitato di studio per la Parassitologia (CoSP)

REVISORI INTERNI

REVISORI ESTERNI

Guido Calleri

Struttura Complessa di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino
Presidente della Societa Italiana di Medicina Tropicale e Salute Internazionale (SIMET)

Adriano Casulli

European Union Reference Laboratory for Parasites (EURLP). Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

WHO Collaborating Centre for the Epidemiology, Detection and Control of Cystic and Alveolar Echinococcosis. Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Sommario

1. INTRODUZIONE 4
2. NEUROCISTICERCOSI 6
3. ECHINOCOCCOSI CISTICA ED ALVEOLARE 6
4. PARAGONIMIASI 8
5. CENUROSI 8
6. SPARGANOSI 8
7. AMEBE A VITA LIBERA 9
8. TOXOCARIASI 10
9. NEUROTRICHINELLOSI 10
10. TOXOPLASMOSI CEREBRALE 11
11. BIBLIOGRAFIA 13

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

1. INTRODUZIONE

Le parassitosi che si localizzano a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) possono essere causa di malattia sintomatica oppure decorrere in modo asintomatico [g1][AR2](1, 2, 3).

Tutti i parassiti che colpiscono l'uomo potrebbero coinvolgere il SNC; tuttavia, l'infezione parassitaria più comune del sistema nervoso centrale è la malaria cerebrale seguita dalla neurocisticercosi. Altre infezioni relativamente frequenti sono la toxoplasmosi, l'echinococcosi [AC3]cistica ed alveolare e la schistosomiasi. [g4][AR5]

Parassiti che invece più raramente, se non eccezionalmente, possono causare encefalite, meningoencefalite e ascessi cerebrali multipli includono:

- *Entamoeba histolytica*,
- amebe a vita libera (*Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, *Naegleria fowleri*),
- *Cryptosporidium* spp. (nella criptosporidiosi disseminata),
- *Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense* (malattia del sonno o tripanosomiasi africana),
- *Angiostrongylus cantonensis* (meningite eosinofila),
- *Gnatostoma spinigerum* (gnatostomiasi),
- *Strongyloides stercoralis* (nella strongiloidiasi disseminata),
- *Trichinella spiralis* (trichinellosi),
- *Paragonimus* spp. (paragonimiasi).

Lesioni focali non cistiche si verificano nelle seguenti patologie:

- malattia di Chagas o tripanosomiasi americana (*Trypanosoma cruzi*),
- toxocariasi (*Toxocara canis, Toxocara cati*),
- paragonimiasi (*Paragonimus* spp.),
- sparganosi (*Spirometra* spp.).

Le lesioni cistiche si possono riscontrare nella cenurosi (*Taenia multiceps*).

L'ictus emorragico o ischemico può essere causato da *G. spinigerum* (gnatostomiasi), *S. stercoralis* (strongiloidiasi disseminata) e *T. spiralis* (trichinellosi).

Una malattia spinale può essere presente nella toxocariasi e nella gnatostomiasi.

Per la diagnosi di infezione da *E. histolytica* e da *Cryptosporidium* spp., di schistosomiasi e strongiloidiasi è opportuno fare riferimento al "**Percorso diagnostico delle parassitosi intestinali"** pubblicato nel sito dell'AMCLI.

Per la diagnosi di malaria, di infezione da *Trypanosoma brucei gambiense/rhodesiense* e da *Trypanosoma cruzi* è opportuno riferirsi al "**Percorso diagnostico delle parassitosi ematiche**" pubblicato nel sito dell'AMCLI.

In questo percorso saranno riportate le tecniche di diagnosi parassitologica per: cisticercosi, echinococcosi cistica ed alveolare, paragonimiasi *(Paragonimus* spp.), sparganosi (*Spirometra* spp.), cenurosi (*T. multiceps*), amebe a vita libera (*Acanthamoeba* spp., *B. mandrillaris*, *N. fowleri*), trichinellosi e toxoplasmosi.[g6][AR7]

È utile ricordare che l'eosinofilia su sangue o su liquor è un esame non parassitologico che spesso è la base del sospetto di alcune infezioni parassitarie.

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

2. NEUROCISTICERCOSI

L'agente eziologico di neurocisticercosi è *Taenia solium*.

La diagnosi di neurocisticercosi si basa sul *neuroimaging* ed è supportata da test immunodiagnostici (4, 5). Il *neuroimaging* è fondamentale per la diagnosi e fornisce dati in merito a: il numero, le dimensioni, la localizzazione e lo stadio delle lesioni, nonché l'infiammazione perilesionale.

Linee guida pubblicate dalla *Infectious Disease Society of America* (IDSA) e dall'*American Society of Tropical Medecine and Hygiene* (ASTMH) per la diagnosi di neurocisticercosi raccomandano che i pazienti vengano valutati sia con tomografia computerizzata (TC) che con risonanza magnetica (RM).

Quando i test di diagnostica per immagini neurologica non sono conclusivi, la sierologia specifica gioca un ruolo importante potendo confermare la diagnosi.

Il test western blot (WB) che utilizza antigeni parassitari purificati è il metodo di scelta per il rilevamento degli anticorpi nel siero, con una sensibilità del 98% in pazienti con più di una cisti cerebrale viva e una specificità prossima al 100%[g8][AR9]. Nei pazienti con una singola cisti cerebrale, la sensibilità diminuisce e può scendere fino al 70%. Non si riscontra alcun vantaggio nella ricerca di anticorpi con WB su liquido cefalorachidiano (LCR).

La vitalità della lesione è un fattore importante che influenza le risposte anticorpali. Se la cisti è datata e calcifica la sensibilità diminuisce anche al 30%.

Le tecniche di biologia molecolare a disposizione sono ad oggi solo *in house*. Possono essere eseguite su LCR e su biopsia (3).

3. ECHINOCOCCOSI CISTICA ED ALVEOLARE

L'echinococcosi cistica (EC) e l'echinococcosi alveolare (EA) sono due malattie clinicamente molto differenti causate da parassiti cestodi appartenenti al genere *Echinococcus*. L'EC è una malattia cronica disabilitante, a volte asintomatica, causata da un complesso di specie criptiche appartenenti a *E. granulosus sensu lato* (*s.l.*). Il complesso *Echinococcus granulosus s.l.* è attualmente suddiviso in: *Echinococcus granulosus sensu stricto* (*s.s.*) (genotipi G1 e G3); *Echinococcus equinus* (genotipo G4); *Echinococcus ortleppi* (genotipo G5); *Echinococcus canadensis* (cluster dei genotipi G6/7, G8 e G10). L'EA è una malattia cronica, spesso mortale in assenza di trattamento, causata da *E. multilocularis* (6). L'EC umana è endemica in Italia (7), in particolar modo nel centro-sud e nelle isole, mentre l'EA non è attualmente mai stata documentata nell'uomo nel nostro paese benchè un focolaio autoctono sia presente nelle volpi della regione autonoma del Trentino-Alto Adige/Südtirol. Per questa ragione il presente paragrafo si concentrerà maggiormente sull'EC.

La diagnosi di EC ed EA si basa principalmente sulle tecniche di immagine, in particolar modo sulle tecniche ecografiche per la diagnosi e follow-up dei pazienti. La tomografia computerizzata (TC) viene spesso utilizzata nel pre-operatorio per definire il numero, la localizzazione ed i rapporti delle cisti con le strutture vicine. La risonanza magnetica (RM) permette la visualizzazione delle caratteristiche delle cisti parassitarie ed è particolarmente utile per visualizzare lesioni cistiche calcificate. La TC e RM sono le tecniche migliori per la gestione clinica delle cisti cerebrali causate da *Echinococcus* spp. La radiografia viene spesso utilizzata per la diagnosi di echinococcosi ossea e

polmonare. In tutte le tecniche per immagine, la presa di contrasto delle cisti esclude la loro natura parassitaria. In base alla morfologia ecografica, le cisti di *E. granulosus s.l.* sono state classificate in stadi per la gestione clinica delle cisti non complicate. La classificazione degli stadi cistici accettata a livello internazionale è quella del *WHO-Informal Working Group on Echinococcosis* (WHO-IWGE) sviluppata per le localizzazioni addominali (8).

L'approccio sierologico può affiancare la diagnostica per immagini in caso questa non sia conclusiva, ma la sola positività sierologica non è sufficiente per porre una diagnosi definitiva. I valori predittivi delle tecniche sierlogiche dipendono molto da: numero, localizzazione (le cisti cerebrali raramente producono una risposta anticorpale), dimensione e stadio evolutivo delle cisti (9). Per questa ragione, in assenza del dato di immagine, l'applicazione di test sierologici sono quindi da prescrivere. Sono disponibili test commerciali con metodiche ELISA, WB (western blot), IHA (emagglutinazione indiretta) e ICT (test rapidi immunocromatografici). In molti laboratori vengono usati anche test *in-house*. La maggioranza di questi test utilizzano antigeni nativi variamente purificati, di solito ottenuti dal liquido cistico da cisti animali (antigene B e antigene 5 per l'EC ed Em2+ per l'EA). Più recentemente alcuni test utilizzano antigeni ricombinanti (rec-Em18 per la EA). Va inoltre evidenziata la possibile cross-reattività tra EC, EA ed in minor misura cisticercosi.

L'analisi morfologica, immunoistochimica e molecolare del materiale cistico prelevato tramite puntura, biopsia o chirurgia sono utilizzate per ottenere una diagnosi definitiva di EC o EA (10). L'eventuale presenza di protoscolici o uncini di *E. granulosus s.l.* nel liquido cistico di cisti fertili è un importante carattere diagnostico. Inoltre la presenza di una membrana cistica a struttura lamellare, acellulare, eosinofila e positiva al PAS, viene comunemente utilizzata come conferma istologica di EC. Le metodiche molecolari per la conferma di EC ed EA si basano principalmente su PCR convenzionali o qPCR utilizzando marcatori mitocondriali.

Circa l'1.5% delle localizzazioni dell'EC possono essere cerebrali (11). Nella maggior parte dei casi clinici, i siti più frequentemente coinvolti nell'EC cerebrale (ECC) sono gli emisferi cerebrali nella distribuzione dei rami terminali dell'arteria cerebrale media, di solito temporale-parietale-occipitale. Altri siti frequentemente coinvolti sono l'acquedotto di Sylvius, il cervelletto, lo spazio extradurale, lo spazio diploico delle ossa craniche, il Ponte di Varolio, lo spazio subaracnoideo e i ventricoli.

Secondo quanto descritto in letteratura, i casi di ECC si presentano con un'ampia gamma di manifestazioni cliniche, che dipendono principalmente dalla localizzazione e dalle dimensioni delle cisti. Cefalea, nausea e vomito sono i sintomi iniziali più comuni dovuti all'aumento della pressione intracranica. Altre manifestazioni cliniche sono convulsioni, atassia, emiparesi e anomalie visive, come diplopia ed emianopsia. L'aumento della pressione intracranica accompagnata da papilledema è stata descritta anche come causa di atrofia del nervo ottico e conseguente cecità. Sono stati documentati anche cambiamenti dello stato mentale, irritabilità e sindromi psicotiche.

La diagnosi differenziale di ECC con altre lesioni comprende masse simili a cisti di altra origine parassitaria (*Taenia solium* ed *Echinococcus multilocularis*), cisti aracnoidee, porencefalia, astrocitoma cistico, altri tumori cistici e ascesso cerebrale. L'assenza di presa di contrasto di parete e di edema periferico è suggestiva di ECC rispetto ad ascessi cerebrali e tumori.**[CA10]**

L'approccio chirurgico, le tecniche percutanee e il trattamento farmacologico con albendazolo sono le tre principali opzioni per la gestione clinica della ECC (12). La chirurgia è il trattamento di scelta per la rimozione chirurgica completa della cisti senza fuoriuscita del liquido cistico (potenzialmente contenente protoscolici) che potrebbe portare alla formazione di cisti figlie. La craniotomia e la successiva tecnica di Dowling-Orlando (instillazione di soluzione salina ipertonica attraverso un catetere per aumentare la pressione idrostatica intorno alla cisti ed evacuarla dalla cavità) è il trattamento di scelta per l'ECC. Tra le tecniche percutanee, la PAIR (*Puncture, Aspiration, Injection, Reaspiration*) è stata applicata a quelle cisti che non possono essere evacuate nella loro interezza (cisti in posizione profonda o in aree eloquenti) la cui rimozione potrebbe causare ulteriori deficit neurologici. Tuttavia, l'uso di agenti scolicidi (soluzione fisiologica ipertonica) per la ECC non è raccomandato poiché i suoi effetti neurotossici non sono stati studiati. Il trattamento medico con albendazolo (da 10 a 15 mg/kg al giorno) è stato applicato ai casi di ECC non operabili e come profilassi perioperatoria. È stato anche suggerito l'uso di steroidi per prevenire l'edema perilesionale indotto dal trattamento.

4. PARAGONIMIASI

La paragonimiasi è causata da trematodi del genere *Paragonimus* e ha solitamente una localizzazione polmonare spesso con clinica asintomatica o con sintomatologia aspecifica (va differenziata da una neoplasia o dalla tubercolosi) e con reperimento delle uova all'esame microscopico spesso occasionale. La localizzazione cerebrale è confermata dalla dimostrazione di anticorpi antiparassitari in conseguenza della presenza di sintomi neurologici. Il test diagnostico sierologico di riferimento utilizza una procedura di western blotting per rilevare gli anticorpi contro una proteina di 8 kD dell'adulto (3). Ad oggi non risultano test disponibili in commercio in Italia.

5. CENUROSI

La cenurosi è un'infezione causata dallo stadio larvale di metacestode (cenuro) di diverse specie di *Taenia*, tra cui *Taenia multiceps*, *T. serialis*, *T. brauni* e *T. glomeratus*. Di questi, *T. multiceps* è la specie più comunemente implicata. A differenza delle altre specie di *Taenia* (*T. saginata* e *T. solium*) che infettano l'uomo, le tenie che causano cenurosi non riescono a maturare nell'intestino e causano solo infezioni dei tessuti, anche cerebrali.

La diagnosi viene fatta con l'osservazione dei cenuri nei campioni bioptici o autoptici. I cenuri sono solitamente facilmente distinguibili dai cisticerchi per la presenza di più protoscolici. La diagnosi sierologica rimane solo sperimentale.

In caso di necessità può essere utile rivolgersi all'Istituto di Veterinaria dell'Università di Sassari dove si esegue anche un test biomolecolare.

6. SPARGANOSI

La sparganosi è causata da cestodi del genere *Spirometra*, tra cui *S. mansoni*, *S. ranarum*, *S. mansonoides, S. erinacei* e *Sparganum proliferum*.

Le immagini con TC e RM sono comunemente utilizzate nella diagnosi di sparganosi cerebrale. In entrambe le immagini e in quasi tutti i casi si osservano lesioni irregolari del parenchima cerebrale con edema perilesionale e lesione della sostanza bianca (13).

Tuttavia, il segno distintivo della sparganosi cerebrale è il cosiddetto segno di tunnel (*tunnel sign*), che può essere visto principalmente nelle immagini RM postcontrasto.

Inoltre, è possibile eseguire un'analisi sierologica su siero e su liquido cefalorachidiano con test ELISA che può risultare positivo per gli anticorpi anti-sparganosi. In Italia, per la diagnosi, è necessario rivolgersi ai centri veterinari quali l'Istituto di Veterinaria dell'Università di Sassari.

7. AMEBE A VITA LIBERA

Acanthamoeba spp. e *Balamuthia mandrillaris* sono amebe a vita libera in grado di causare encefalite amebica granulomatosa (EAG) (14).

Naegleria fowleri produce una malattia del SNC acuta, solitamente letale, chiamata meningoencefalite amebica primaria (MAP).

L'infezione da *Acanthamoeba* può essere diagnosticata rilevando trofozoiti e cisti all'esame microscopico di strisci colorati di campioni bioptici (tessuto cerebrale, pelle, cornea) o di raschiati corneali. Le colorazioni blu di lattofenolo, arancio di acridina, argento e bianco calcofluor sono state utilizzate nella diagnosi di acantamoebiasi su sezioni istologiche e campioni ambientali (ad es. lenti a contatto e il loro liquido di conservazione). Nei casi di encefalite amebica granulomatosa, i trofozoiti e le cisti si trovano solo raramente nel liquido cefalorachidiano. *Acanthamoeba* può essere coltivata da campioni clinici e ambientali in laboratorio su agar non nutriente con una soluzione salina di Page e uno strato di *Escherichia coli*.

Quando è presente un numero elevato di cisti e/o trofozoiti, come nei casi molto gravi, la diagnosi può essere possibile mediante microscopia diretta su raschiati corneali o superfici contaminate (es. custodie per lenti a contatto). In letteratura è stato descritto un numero crescente di tecniche basate sulla PCR (PCR convenzionale e in tempo reale) per il rilevamento e l'identificazione di infezioni amebiche a vita libera nei campioni clinici sopra elencati. Tali tecniche sono disponibili in selezionati laboratori diagnostici di riferimento, ad esempio l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche "Togo Rosati" di Perugia.

L'infezione da *Balamuthia mandrillaris* viene generalmente diagnosticata post mortem. Oltre all'uso di PCR e, recentemente, del sequenziamento genico, *B. mandrillaris* può essere rilevata in modo più affidabile tramite immunofluorescenza o colorazione con immunoperossidasi di campioni di tessuto.

Per le infezioni da *Naegleria fowleri* la diagnosi può essere fatta mediante esame microscopico del liquido cefalorachidiano. È possibile rilevare trofozoiti mobili su un supporto umido, e uno striscio colorato con Giemsa mostrerà trofozoiti con morfologia tipica. La PCR può essere utilizzata per rilevare la presenza di *N. fowleri* nel liquido cerebrospinale e nel tessuto cerebrale. La coltura amebica su piastre di agar non nutriente con uno strato di *E. coli* aumenta la probabilità di rilevamento con metodi microscopici.

Presso i CDC statunitensi è stata sviluppata una PCR in tempo reale per l'identificazione di *Acanthamoeba* spp., *Naegleria fowleri* e *Balamuthia mandrillaris* in campioni clinici. Questo saggio si rivolge alle sequenze geniche dell'RNA ribosomiale della piccola subunità 18S e utilizza primer distinti e sonde TaqMan per l'identificazione simultanea e la differenziazione di questi tre parassiti (14).

Per le immagini diagnostiche è utile riferirsi al sito dei CDC:

https://www.cdc.gov/dpdx/freelivingamebic/index.html

8. TOXOCARIASI

La toxocariasi nell'uomo è causata dall'infezione da larve di *Toxocara* spp., che sono comuni nematodi ascaridi dei mammiferi. Le specie zoonotiche confermate includono il nematode del cane *T. canis* (presumibilmente il più comune) e il nematode del gatto *T. cati* (frequenza non nota). Non è noto se altre specie di *Toxocara* possano infettare l'uomo (ad es. *T. malaysiensis* dei gatti). È certo che altri ascaridi di altri animali possono causare quadri simili: *Bayliascaris procionis* che causa non rari casi umani in America settentrionale, *Ascaris suum, Parascaris equorum* e ascaridi degli uccelli.

Gli esseri umani sono ospiti accidentali che si infettano ingerendo uova infette o carne/visceri poco cotti di ospiti paratenici infetti. Dopo l'ingestione, le uova si schiudono e le larve penetrano nella parete intestinale e vengono trasportate dalla circolazione a vari tessuti (fegato, cuore, polmoni, cervello, muscoli, occhi). Sebbene le larve non subiscano ulteriore sviluppo in questi siti, possono causare reazioni locali e danni meccanici che causano la toxocariasi: larva migrans viscerale (LMV) o larva migrans oculare (LMO).

La diagnosi di toxocariasi si basa principalmente su test indiretti, in particolare la sierologia, poiché le larve sono intrappolate nei tessuti e non facilmente rilevabili morfologicamente. Mentre la visualizzazione delle larve nelle sezioni istologiche fornisce una diagnosi inequivocabile, la probabilità di rilevare una larva in un campione bioptico è bassa. Poiché negli esseri umani le larve non si sviluppano in adulti, un esame delle feci non rileverebbe alcun uovo di *Toxocara*.

Sia per LMV che per LMO, una diagnosi presuntiva si basa su segni clinici, storia di esposizione compatibile (ad es. storia di esposizione a cuccioli/gattini o comportamenti di pica/geofagia), risultati di laboratorio (inclusa l'eosinofilia) e la rilevazione di anticorpi contro *Toxocara*. Il test più comunemente utilizzato per la diagnosi sierologica è il western blot, che permette di rilevare positività di anticorpi per proteine a basso peso molecolare (LMW) più specifici e ad alto peso molecolare (HMW) meno specifici. [g11][AR12]

9. NEUROTRICHINELLOSI

La neurotrichinellosi, termine più corretto rispetto a neurotrichinosi (15), rappresenta la più grave complicanza della trichinellosi nell'uomo, insieme alla miocardite, che può causare anche l'exitus; essa è causata soprattutto da processi di vasculite e reazioni infiammatorie di tipo granulomatoso.

La complicanza si verifica quando la specie responsabile dell'infezione è *Trichinella spiralis* e in quei casi in cui il numero di larve muscolari ingerite è particolarmente elevato (almeno 1000 larve per grammo di muscolo). Il danno sembra essere diretto, ossia di tipo meccanico da parte delle larve *migrant newborn* che invadono i tessuti, prima di rientrare nei vasi sanguigni, o rimanendovi intrappolate; può anche essere indiretto a causa dei livelli elevati di eosinofili, i cui prodotti di degranulazione come l'*eosinophil-derived neurotoxin* (EDN) e la *major basic protein* (MBP) sono citotossici sia per le cellule endolteliali che per i neuroni stessi.

Encefalopatia, disturbi neuromuscolari ed interessamento oculare rappresentano le più comuni manifestazioni di neurotrichinellosi, essendo la prima quella che può essere fatale.

La diagnosi si basa sull'*imaging* (TC o RM) che mostra ipodensità nodulari multifocali in soggetti sierologicamente positivi, in un contesto di esposizione o consumo di carne cruda o poco cotta di suini (o di animali selvatici).

È possibile effettuare un test sierologico altamente specifico sul siero mediante western blot. La ricerca nel liquor di anticorpi non è vantaggiosa, per cui la rachicentesi a tal fine non è giustificata. Solo la biopsia muscolare può dare la diagnosi di certezza.

10. TOXOPLASMOSI CEREBRALE

Toxoplasma gondii, agente eziologico della toxoplasmosi, ha uno spiccato tropismo per il sistema nervoso. Questo protozoo può infatti rimanere sotto forma di cisti cerebrali durante tutta la vita dell'ospite in una fase di latenza una volta superata la fase acuta dell'infezione.

Nel caso della toxoplasmosi congenita, in cui l'infezione viene contratta attraverso la trasmissione verticale di una prima infezione dalla madre al feto, si possono verificare calcificazioni cerebrali e conseguente idrocefalo. Attualmente questo tipo di infezioni gravi, grazie allo screening in gravidanza e al trattamento precoce di madre e neonato, si osservano raramente nel nostro paese.

Contrariamente a quello che accade nel paziente normoergico, nel paziente immunocompromesso (pazienti con HIV/AIDS, sottoposti a trapianto, pazienti con tumori o altre patologie con interessamento del sistema immunitario o in trattamento con farmaci biologici) (16, 17, 18), la toxoplasmosi costituisce una patologia grave che può portare a morte. In questi pazienti si manifesta soprattutto a carico del sistema nervoso, ma può avere anche altre localizzazioni. Si tratta in genere di una riattivazione di un'infezione latente dovuta alla rottura delle cisti piuttosto che una prima infezione, con un rischio diverso a seconda della categoria di pazienti.

Nei pazienti con AIDS la toxoplasmosi è la causa più comune di lesioni cerebrali espansive soprattutto in quelli con un basso numero di CD4, anche se l'incidenza di encefalite toxoplasmica è diminuita drasticamente con l'utilizzo dell'HAART e della profilassi per *Pneumocystis jirovecii*. In questi pazienti riveste una grande importanza la diagnostica per immagini, infatti TC e RM possono evidenziare lesioni peculiari caratterizzate da un *enhancement* a volte in diagnosi differenziale con linfomi cerebrali o tubercolomi.

Nei pazienti con AIDS, la neurotoxoplasmosi è di solito dovuta a riattivazione. Diventa quindi molto importante avere un controllo sierologico al primo accesso. Quasi sempre in corso di riattivazione si assiste ad un aumento del titolo di IgG antitoxoplasma spesso accompagnato da una positivizzazione di IgA in assenza di IgM e con alta avidità.

Nel sospetto di una riattivazione cerebrale, la diagnosi è confermata mediante l'utilizzo di PCR su liquido cefalorachidiano, su biopsie cerebrali o su sangue periferico (19).

Nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, il rischio può essere dovuto sia a una infezione primaria, soprattutto nel caso di *mismatch* (donatore positivo, ricevente negativo), sia a una riattivazione.

I pazienti con *mismatch* dovrebbero essere tutti sottoposti a profilassi. La diagnosi in questi casi si basa sul rilevamento di IgG e/o IgM di neosintesi e sull'innalzamento dei titoli anticorpali. La diagnosi definitiva è comunque confermata con PCR su liquor e sangue periferico.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, la categoria più a rischio è quella dei riceventi sieropositivi con donatore sieronegativo e caratterizzata da una grave riattivazione senza una adeguata risposta cellulo-mediata (20).

È quindi fondamentale un follow-up sierologico ed è consigliata anche l'esecuzione di PCR settimanali su sangue periferico, soprattutto nel momento di maggior immunosoppressione. In questi pazienti infatti non sempre è possibile la profilassi farmacologica che può risultare mielotossica.

Altri esami di laboratorio utili ai fini diagnostici sono:

- western blot comparativo, altamente sensibile, che permette di evidenziare anticorpi di neosintesi nel liquor rispetto al sangue periferico;
- IGRA in grado di evidenziare la capacità di una corretta risposta cellulo mediata.

In tutti i casi la risposta alla terapia (di solito pirimetamina, sulfadiazina e acido folinico) risulta tanto più efficace quanto più precocemente viene somministrata e costituisce un'ulteriore conferma della diagnosi.

Pazienti	Clinica	Campioni da analizzare in PCR	Diagnosi con PCR positiva
Immunocompromessi a rischio di riattivazione: -Trapiantati di midollo ematopoietico - HIV - Tumori - Immunodeficienze acquisite e congenite	Sierologia positiva e immunodeficienza grave Sierologia che si negativizza in immunodeficienza grave	Sangue periferico Liquor Biopsie	Toxoplasmosi disseminata Neurotoxoplasmosi Toxoplasmosi polmonare
Infezione primaria *Mismatch* in trapianto di organo solido (Donatore+ Ricevente-)	Febbre Sierologia negativa e trapianto di organo solido da donatore positivo	Sangue periferico Biopsie	Toxoplasmosi disseminata
Pazienti immunocompromessi con segni di infezione aspecifici	Febbre e sintomi correlati all'organo coinvolto	Sangue periferico Liquor Biopsie BAL	Toxoplasmosi disseminata Neurotoxoplasmosi Sospetto e diagnosi di toxoplasmosi Diagnosi di toxoplasmosi polmonare

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

11. BIBLIOGRAFIA

1. Garcia H H, Nath A, Del Brutto O H Parasitic Infections of the Nervous System Semin Neurol, 2019 Jun;39(3):358-368
2. Garcia H H Parasitic Infections of the Nervous System Continuum (Minneap Minn). 2021 Aug 1;27(4):943-962.
3. Carpio A Romod M L, Parkhousef R. M. E., Shortg B , Tarun D Parasitic diseases of the central nervous system: lessons for clinicians and policy makers Expert Review of Neurotherapeutics 2016 VOL. 16, NO. 4, 401–414
4. Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, White AC Jr, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, Vasquez CM, Salgado P, Gilman RH, Garcia HH Parasitic diseases of the central nervous system: lessons for clinicians and policy makers Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis J Neurol Sci 2017;372:202–210
5. White AC Jr, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, Garcia HH, Nash TE. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Clin Infect Dis 2018, Apr3:66(8) 1159-63
6. Casulli A. Recognising the substantial burden of neglected pandemics cystic and alveolar echinococcosis. Lancet Glob Health. 2020 Apr;8(4):e470-e471.
7. Casulli A, Abela-Ridder B, Petrone D, Fabiani M, Bobić B, Carmena D, Šoba B, Zerem E, Gargaté MJ *et al*. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEmE project. Lancet Infect Dis. 2023 Mar;23(3):e95-e107.
8. Brunetti E, Kern P, Vuitton DA; Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop. 2010 Apr;114(1):1
9. Manzano-Román R, Sánchez-Ovejero C, Hernández-González A, Casulli A, Siles-Lucas M. Serological Diagnosis and Follow-Up of Human Cystic Echinococcosis: A New Hope for the Future? Biomed Res Int. 2015;2015:428205
10. Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, Müller N. Laboratory Diagnosis of *Echinococcus* spp. in Human Patients and Infected Animals. Adv Parasitol. 2017;96:159-257
11. Casulli A. Primary cerebral cystic echinococcosis in a child from Roman countryside: source attribution and scoping review of cases from the literature. 2023. Plos Neglected Tropical Diseases. Submitted
12. Stojkovic M, Junghanss T. Cystic and alveolar echinococcosis. Handb Clin Neurol. 2013;114:327-34.
13. Yang E, Jonathan L, Patel v Diagnosis and management of cerebral sparganosis: An uncommon parasitic infection of the brain Radiol case Rep 2022 Jun; 17(6): 1874–1880.
14. Qvarnstrom Y, Visvesvara GS, Sriram R, da Silva Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris*, and *Naegleria fowleri*. A J Clin Microbiol 2006;44(10):3589-3595
15. Bruschi F., Dupouy-Camet J. Trichinellosis. 2022 In: Bruschi F. Ed. Helminth infections and their impact on Global Public Health, 2nd Edition, Springer-Nature, Cham, Switzerland, pp. 351-396.

16. Bondarenko A V, Katsapov A D, Gavrylov AV, Didova TV, Nahornyi I. Immunodiagnostic of cerebral toxoplasmosis depending on permeability of blood brain barrier. A Wiad Lek. 2020;73(2):285-88
17. Robert MG, Brenier-Pinchart MP, Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: recent advances and a look to the future. 2021 Expert Rev Anti Infect Ther 2021 Dec 19 (12) :1529-1542
18. Elsheikha H M, Marra M C, Xhing-Quan Z. Epidemiology, pathofisiology, diagnosis and management of cerebral toxoplasmosis 2021 Clin Microbiol Rev 34 (1) :115-119
19. Marra M C The neurology of HIV infection 2018 in Handbook of Clinical Neurology Vol152 B.J. Brew ed. Elsevier B.V. :117-122
20. Decembrino N, Comelli A, Genco F, Vitullo A, Recupero S, Zecca M, Meroni V Toxoplasmosis diseases in paediatric hematopoietic stem cell transplantation do not forget it still exist 2017 Bone Marrow Transplant Sep; 52 (9) :1326-29

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore