



Toxoplasmosis

Dra. ME Solana y GA. Mirkin
Profesores Regulares Adjuntos

Departamento de Microbiología,
Parasitología e Inmunología

Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires



Objetivos

Abordar la toxoplasmosis desde un punto de vista integral, definiendo y reconociendo:

- La importancia epidemiológica y las estrategias de profilaxis de la toxoplasmosis.
- Los factores predisponentes a la enfermedad.
- Las formas clínicas más frecuentes.
- Los criterios y metodologías diagnósticas.

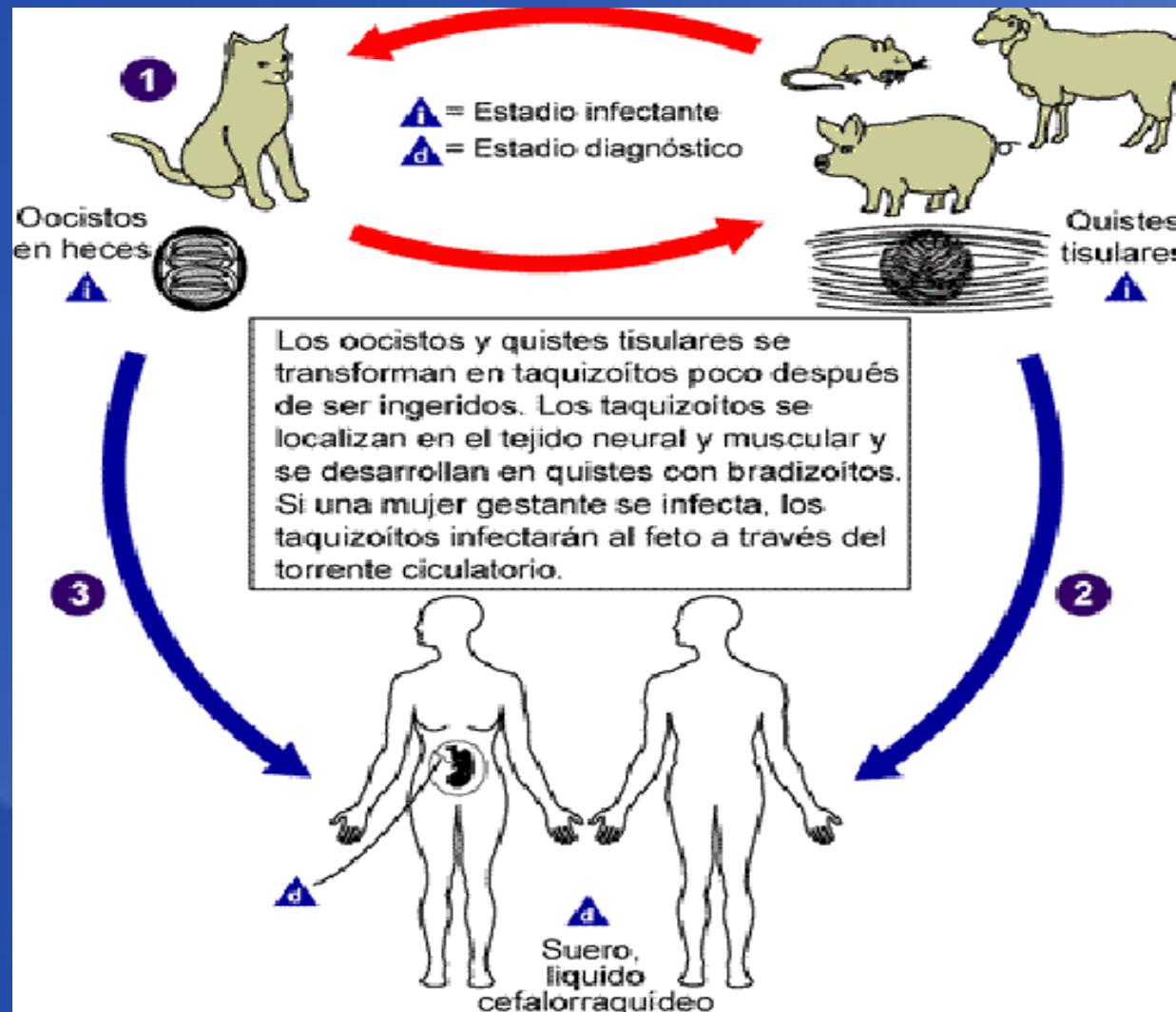
Contenidos

- Agente causal y transmisión de la toxoplasmosis.
- Un poco de historia: el agente causal, la patología y el diagnóstico.
- Relevancia epidemiológica de la enfermedad.
- Nociones de profilaxis.
- Grupos en riesgo: manifestaciones clínico-patológicas y abordaje diagnóstico.

Agente causal y ciclo biológico

- *Toxoplasma gondii* (Apicomplexa, Eucoccidia).
- Hospederos definitivos: felinos.
- Hospederos intermediarios: aves y mamíferos.
- Fuentes de infección: alimentos, suelo contaminado, sangre.
- Vías de transmisión: oral, transplacentaria, transplantes.
- Estadios infectantes: bradizoítos (quiste tisular), esporozoitos (ooquistes) y taquizoítos.

Ciclo biológico



Aspectos Históricos

El descubrimiento

- 1908. Nicolle y Manceaux en Túnez, descubren *T. gondii* en un pequeño roedor, *Ctenodactylus gundi*. Simultáneamente en Brasil, Splendore lo encuentra en conejos.
- 1965. Desmonts y col. comprueban la trasmisión por consumo de carnes.
- 1970. Frenkel y col. describen completamente el ciclo evolutivo de *T. gondii*.



Aspectos Históricos

La patología

- 1913. Castellani realiza la primera descripción en el humano de un caso de fiebre prolongada asociada a hepatoesplenomegalia (lo designa *T. pirogenes*)
- 1923. Janku (Praga, República Checa) describe el primer caso de toxoplasmosis ocular en un niño de un año con meningoencefalitis asociada a hidrocéfalo y coriorretinitis.
- 1937. Wolf, Cowen y Paige describen la toxoplasmosis congénita.
- 1940. Pinkerton y Weinman describen la toxoplasmosis en adultos.
- 1942. Sabin describe la tríada característica de la infección congénita.
- 1985. Brady y col. realizan los primeros estudios sobre toxoplasmosis y SIDA.



© AAP



SCIENCEPHOTOLIBRARY



Aspectos Históricos

El diagnóstico

- 1948. Sabin y Feldman desarrollan la prueba serológica del colorante (Dye test).
- 1981. Desmonts y col. desarrollan un ISAGA para el diagnóstico de toxoplasmosis aguda.
- 1989. Burgs y col. desarrollan una PCR para el diagnóstico de toxoplasmosis



Toxoplasmosis

¿Por qué tenerla en cuenta?

- Sólo en EEUU, el costo sanitario de criar niños con infección congénita fue de U\$S 5,3 mil millones (1993).
- Es la primera causa de muerte por encefalitis en pacientes con SIDA.

Epidemiología

- Distribución cosmopolita.
- Prevalencia en humanos: 25-65%.

TRANSMISIÓN

Climas fríos y/o secos: desfavorables (ooquistas mueren).

Climas (sub)tropicales y húmedos: favorables (ooquistas sobreviven).

Regiones con alto consumo de carne inadecuadamente cocida: alta prevalencia.

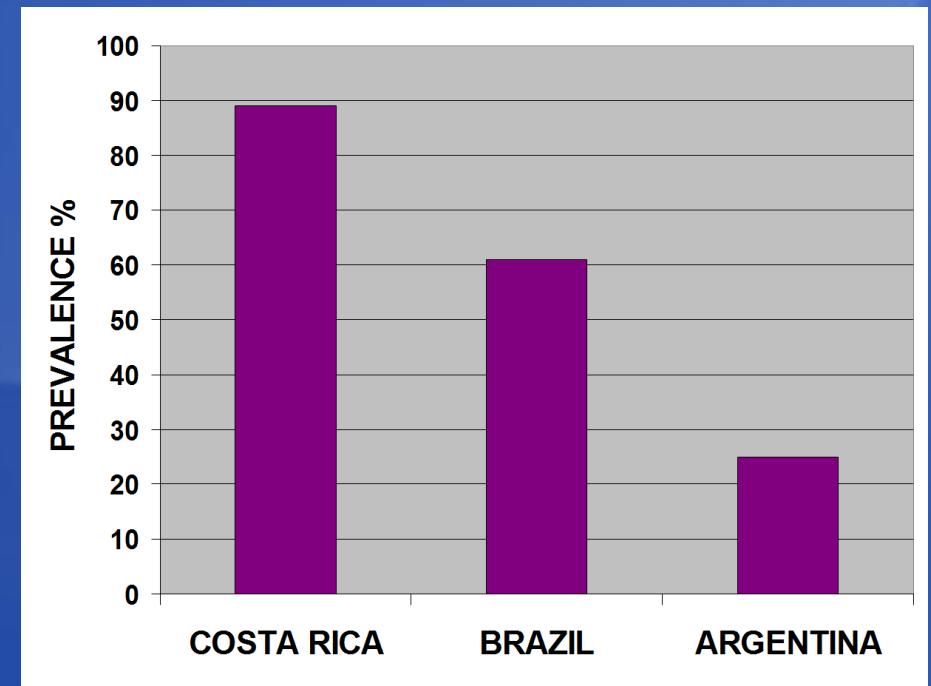
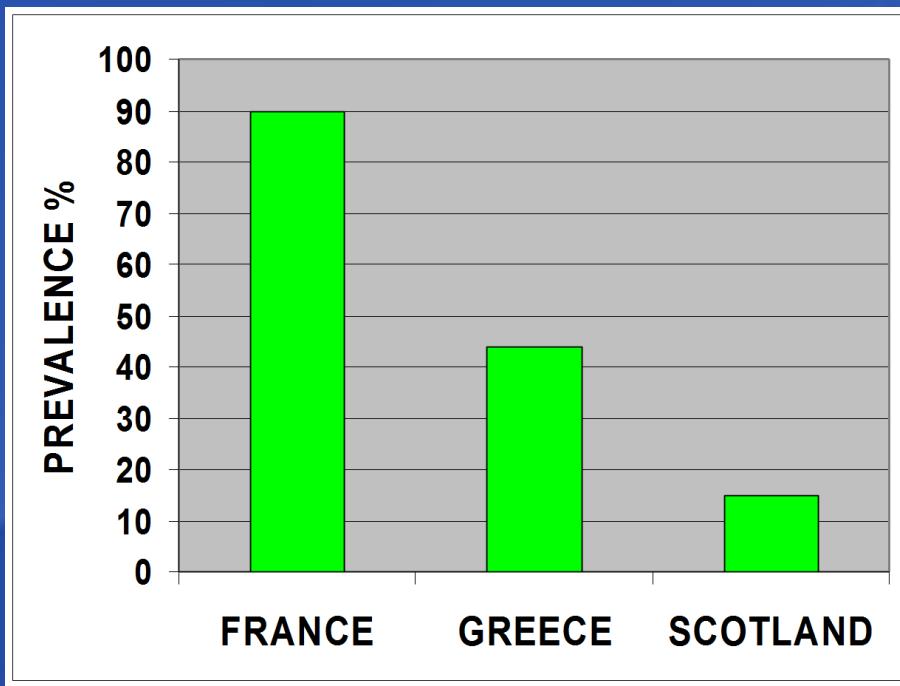
En niños de 0- 4 años la prevalencia se asocia a infección por ooquistas.

Prevalence of T.

osis

Country	Sample	Size (absolute number)	Seroprevalence (%)
Asia			
Taiwan	Blood donors	1783	9.30%
China	Pregnant women	3014	7.13%
Korea	Residents	2150	8.0% (Seoul), 11.3% (Jeju-do)
Thailand	Pregnant women	760	25.0%
Kyrgyzstan	Rural and urban residents	1960	6.2% vs. 19.0% (rural vs. urban)
Lebanon	Females	1371	55%
Iran	Women of reproductive age	2794	15.1% (Jewish), 25.4% (Bedouins), 2.3% (Arabic)
Turkey	Pregnant women	NA	43.9%
Oceania			
Austria	Pregnant women		35.0%
Europe			
Netherlands	General population	5541	26.0%
France	Rural population	273	47.0%
Norway	Pregnant women	1922	9.3%
Croatia	Pregnant women		44.0% vs. 25.4% (rural vs. urban)
Poland	Pregnant women	55	51.0%
South America			
Brazil	Pregnant women	487	68.37%
North America			
Canada	Adults	917	59.8%
Mexico	Adults	214	33.2%
Africa			
Ethiopia	Pregnant women	201	83.6%
Nigeria	Adults	180	23.9%
Ethiopia	Pregnant women	288	85.4%
Egypt	Pregnant women	323	67.5%

Prevalencia: asociación al consumo de alimentos o condición ambiental



Eficiencia de infección según estadio parasitario

GATO (Huésped definitivo):

BRADIZOITO (dosis infectante=1)
ESPOROZOITO (dosis infectante=1000)

HUMANO (Huésped intermediario):

ESPOROZOITO > BRADIZOITO> TAQUIZOITO

Seroprevalencia mundial en gatos: 30-40%



Sólo 1% libera **MILLONES** de ooquistas

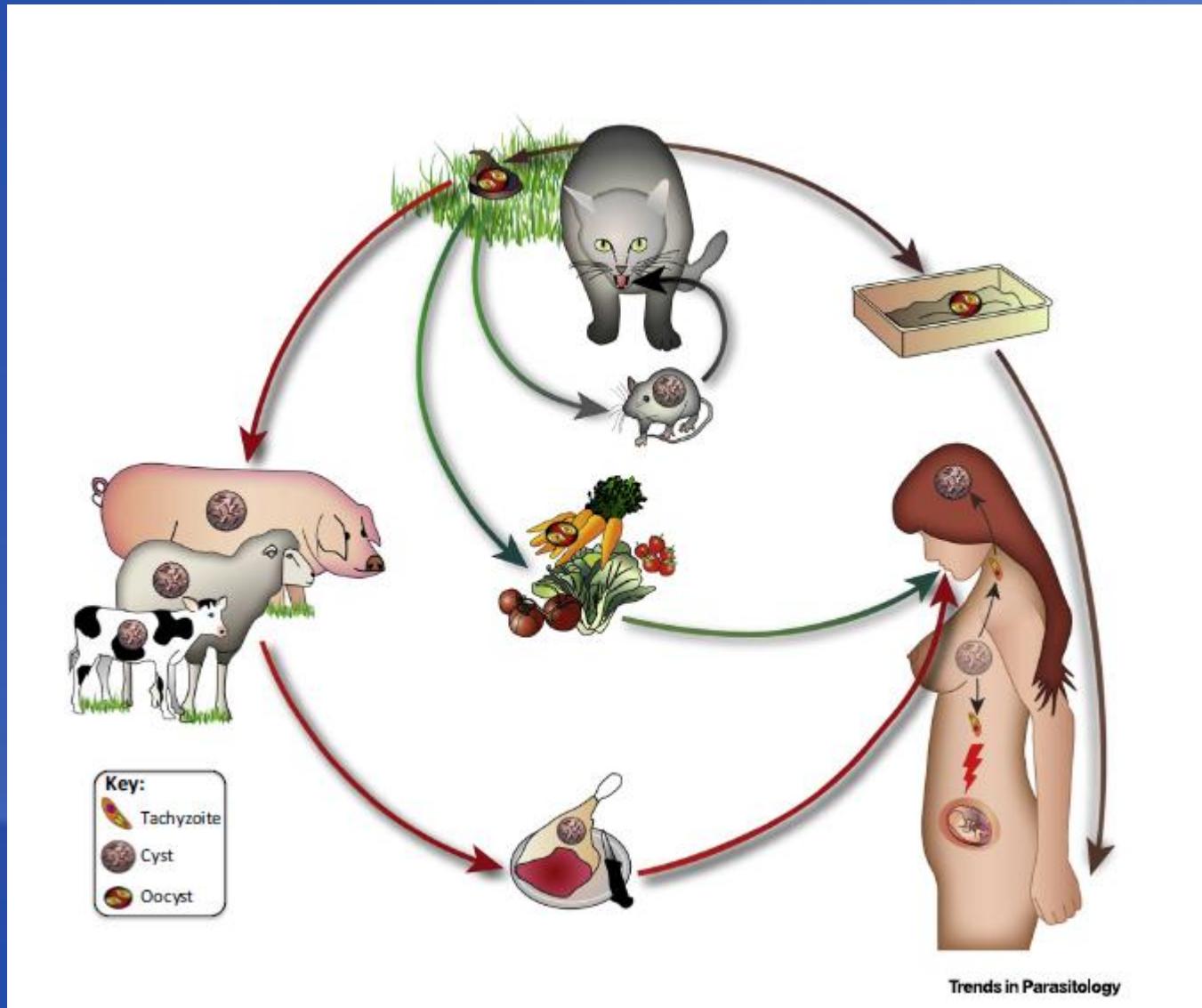
Efecto de los desinfectantes sobre ooquistas:

Reagent	Concentration (%)	Duration of treatment	Killed	References
Formalin	10	48 h	No	Ito et al. (1975)
Sulfuric acid + dichromate	63/7	30 min	No	Dubey et al. (1970)
	63/7	24 h	Yes	
Ethanol + acetic acid	95/5	1 h	No	Dubey et al. (1970)
	95/5	24 h	Yes	
Ammonium hydroxide	5.0	10 min	No	Dubey et al. (1970)
	5.0	30 min	Yes	Dubey et al. (1970)
Sodium hypochlorite (Purex)	6.0	24 h	No	Dubey et al. (1970)
Sodium lauryl sulfate	0.1	24 h	No	Dubey et al. (1970)
Cetyl trimethyl ammonium	0.1	24 h	No	Dubey et al. (1970)
Tween 80	0.1	24 h	No	Dubey et al. (1970)
Ammonia ^a , liquid	5.5	1 h	No	Frenkel and Dubey (1972)
	5.5	3 h	Yes	Frenkel and Dubey (1972)
Tincture of iodine	2.0	10 min	No	Frenkel and Dubey (1972)
	2.0	3 h	Yes	Frenkel and Dubey (1972)
	7.0	10 min	Yes	Frenkel and Dubey (1972)
Aldesol ^b	33	24 h	No	Kutičić and Wilkerhauser (1993)
Tincture of Hibisept ^c		24 h	No	Kutičić and Wilkerhauser (1993)
Izosan-G ^d	0.02	24 h	No	Kutičić and Wilkerhauser (1993)
Drying at relative humidity	19	11 days	Yes	Frenkel and Dubey (1972)
	0	2 days	No	Frenkel and Dubey (1972)
Lomasept	1	1 h	No	Ito et al. (1975)
		3 h	Yes	Ito et al. (1975)
Neo Kurehasol	5	24 h	No	Ito et al. (1975)
Paracetic acid	5	48 h	Yes	Ito et al. (1975)
Chlorination of water	100 mg/L	24 h	No	Wainwright et al. (2007a)
Ozone treatment of water	6 mg/L	12 min	No	Wainwright et al. (2007a)
	9.4 mg/L	20 min	No	Dumetre et al. (2008)
Ultraviolet irradiation	>500 mJ/cm ²		Yes/No	Wainwright et al. (2007b)
	40 mJ/cm ²		Yes/No	Dumetre et al. (2008)

^a Undiluted household ammonia.^b Aldesol, a solution for disinfection, contains 5 g benzalconiumchloride, 6 g glutaraldehyde, and 8 g gloxal in 100 g of solution.^c Hibisept tincture contains 0.5 g chlorhexidine gluconate in 70% ethanol in 100 ml of tincture.^d Izozan-G granulate contains 99 g of sodium dichloroizicyanurate-dihydrate in 100g granulate.^e Modified from Dubey (2004).

Profilaxis?

Toxoplasmosis



Profilaxis

- Congelación y/o cocción de productos cárnicos (quistes tisulares).
- Lavado adecuado/cocción de hortalizas (ooquistes).
- Segregación de productos cárnicos y vegetales.
- Segregación de utensilios de cocina.
- Pasteurización (taquizoíto).
- Adecuado manejo/disposición de excretas felinas (ooquistes).
- Higiene (lavado de manos, eliminación de vectores mecánicos).
- Controles serológicos pre-transplante (dador/receptor) y post-transplante (receptor).
- Control serológico de gestantes y monitoreo/tratamiento de la embarazada primoinfectada.

Asignaturas pendientes:

- ✓ Nuevos métodos de detección para determinar contaminación ambiental (brote por contaminación de agua?)
- ✓ Establecer la sobrevida o métodos de inactivación del parásito en “lechos” comerciales para gatos
- ✓ Nuevos tratamientos antiparasitarios para gatos
- ✓ Desarrollo de una vacuna a organismos muertos segura y barata para gatos domésticos y de la calle
- ✓ Manejo de la población de gatos de la calle y/o disminución de la contaminación del ambiente con ooquistes

- ✓ Métodos para discriminar la fuente de infección del humano
- ✓ Test diagnósticos para gatos con enfermedad clínica
- ✓ Educación /enseñanza de toxoplasmosis en el ambiente profesional y público en general
- ✓ Factores que afectan la virulencia de los distintos genotipos de *T. gondii*
- ✓ Papel de la genética del hospedador sobre la infección por *T. gondii*
- ✓ Estudio de la interrelación entre la infección crónica por *T. gondii* y el comportamiento humano

Signos y Síntomas

- Inmunocompetentes: Predominantemente, asintomática. Ocasionalmente, síndrome gripal con adenopatías, astenia, adinamia.
- Neonatos/inmunocomprometidos: hepatitis, neumonitis, ceguera y desórdenes neurológicos.

Toxoplasmosis ocular I

- Causa más frecuente de coriorretinitis y uveítis posterior (35-50%).
- Se manifesta entre la 2^a y 3^{ta} décadas de vida.
- Puede ser secuela de infección congénita.

Síntomas

- Visión borrosa
- Flotadores
- Dolor
- Metamorfosis
(distorsión)
- Fotofobia

Diagnósticos Diferenciales

- Meningitis, gonorrea, TB.
- Herpes, CMV
- Toxocariosis, oncocercosis, loasis.

Toxoplasmosis ocular II

Presentación según grupo en riesgo

Adultos inmunocompetentes

- Unilateral, indolora, unifocal.
- Visión buena si no hay compromiso de la mácula.

Neonatos

- Uveítis posterior.
- 75-80% con coriorretinitis bilateral (85%)
- Severa. $\frac{2}{3}$ mácula comprometida.
- Microftalmia, vitritis, glaucoma, parálisis ocular.

Immunocomprometidos

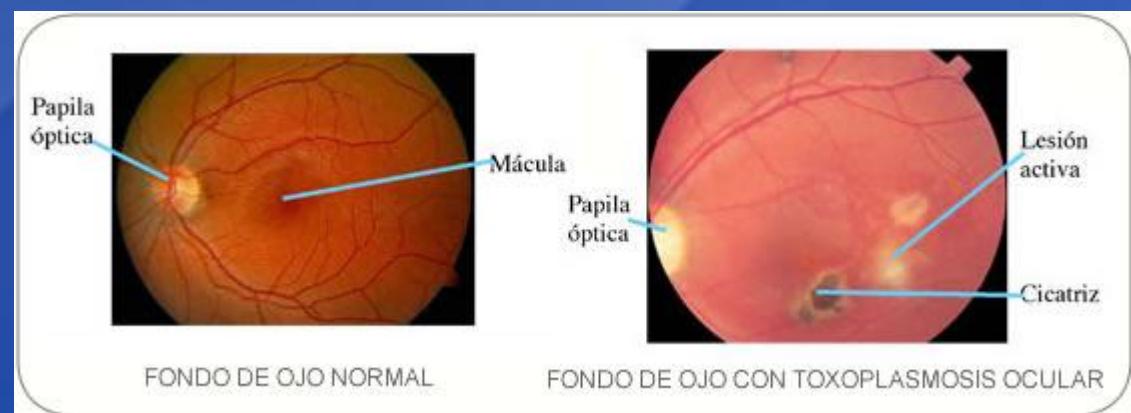
- Bilateral, multifocal, severa
- Puede asociarse con masas ocupantes de SNC.
- Parálisis ocular, nistagmo, alteración del campo visual.

Toxoplasmosis ocular III

- Edema de papila
- Uveítis posterior
- Vítritis
- Lesión peripapilar blanquecina con bordes difusos (copo de algodón).
- Vasculitis adyacente.

Diagnóstico

- Clínico (oftalmológico).
- PCR en humor acuoso



Toxoplasmosis congénita I

- 35 a 40 % de las mujeres susceptibles contraen la enfermedad en la edad reproductiva.
- La seroconversión durante la gestación ocurre en alrededor de 8 % de estas pacientes.
- La gestante es sintomática sólo en un 5 % de los casos: Linfoadenopatías; fiebre; astenia; mialgias.

¿ Para qué se realiza el *screening* serológico en la mujer embarazada?

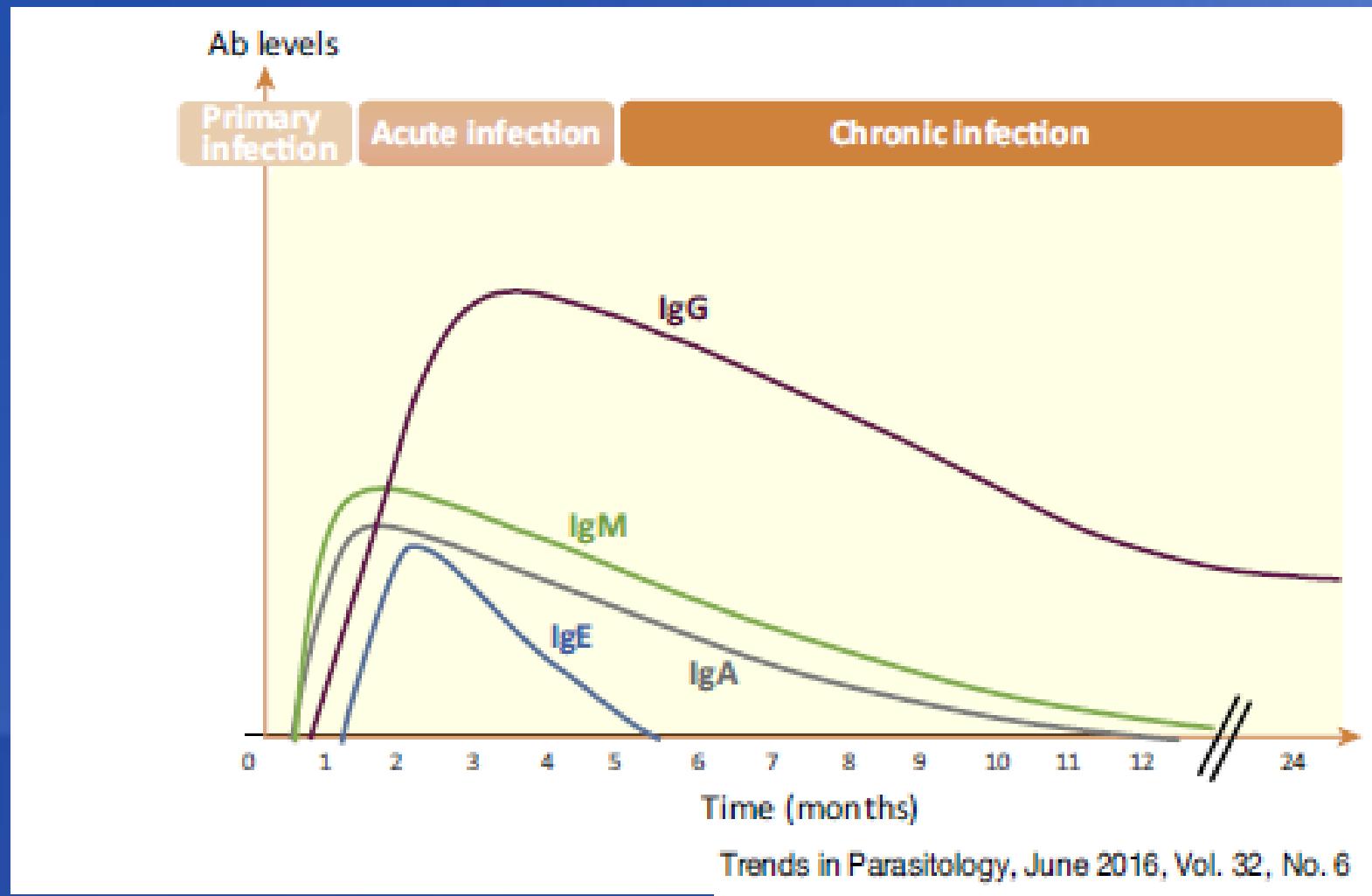
- Descartar el riesgo de infección congénita en mujeres con infección previa al embarazo
- Brindar medidas profilácticas a mujeres no inmunes
- Detectar seroconversión durante el embarazo y ofrecer tratamiento para evitar transmisión congénita (seguimiento y diagnóstico prenatal)

El diagnóstico y seguimiento es diferente en cada país

Pocos países tienen programas de diagnóstico prenatal y tratamiento

CINETICA DE ANTICUERPOS

Toxoplasmosis



- IgM puede persistir hasta 18 meses pi
- IgM puede **NO** detectarse en reactivaciones de inmunocomprometidos, infección congénita y situaciones atípicas de inmunocompetentes

Métodos de *screening*:

ELISA

HAI (no recomendable)

Aglutinación de partículas



CENTRO DE SALUD

T...osis

Métodos confirmatorios:

Sabin-Feldman

ISAGA

IFI

Test de avidez

Western-blot

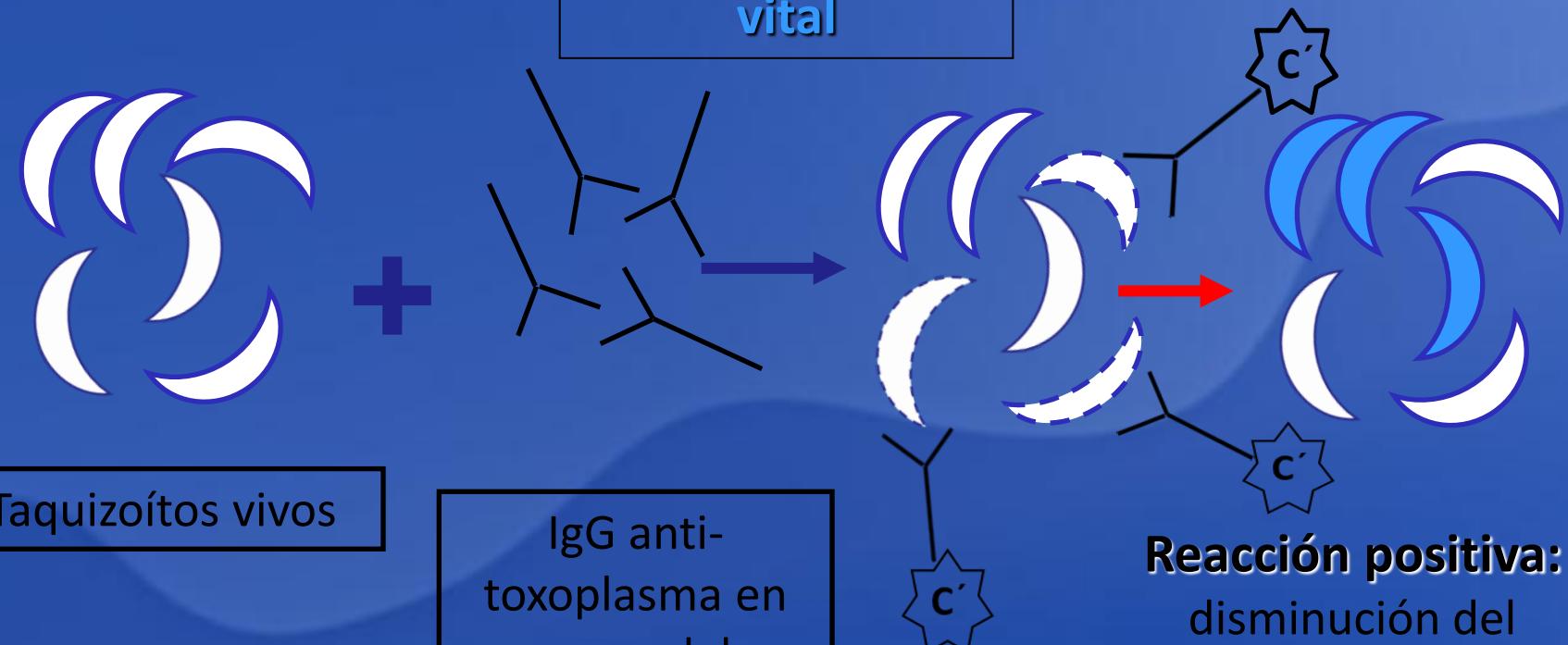


CENTRO DE REFERENCIA

Sabin – Feldman

Toxoplasmosis

IgG



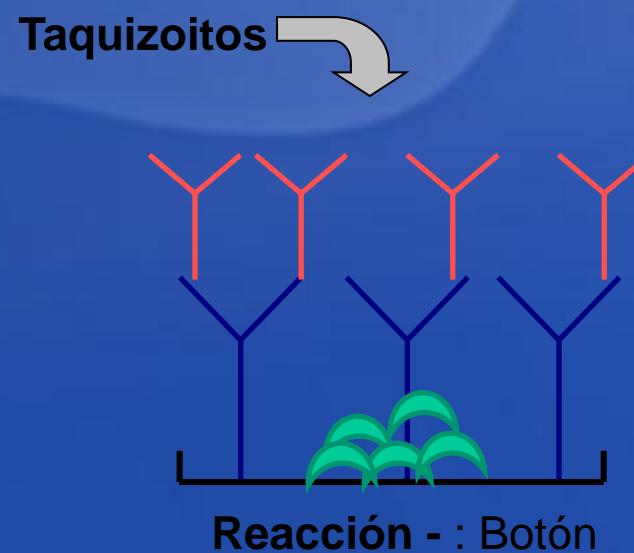
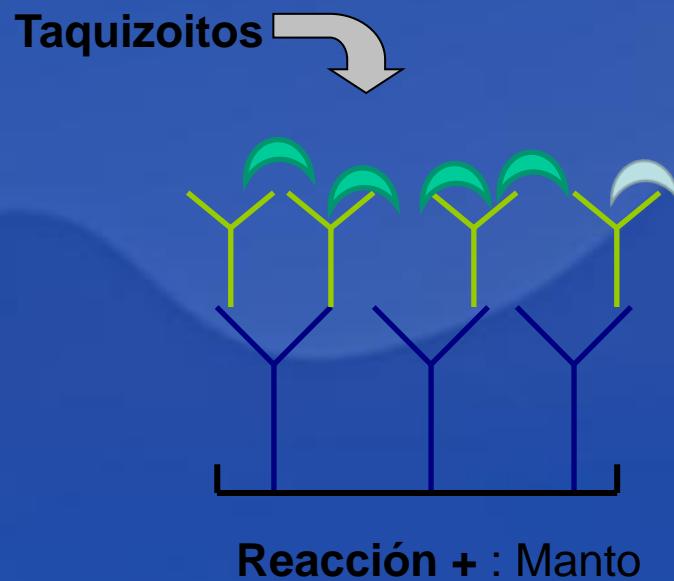
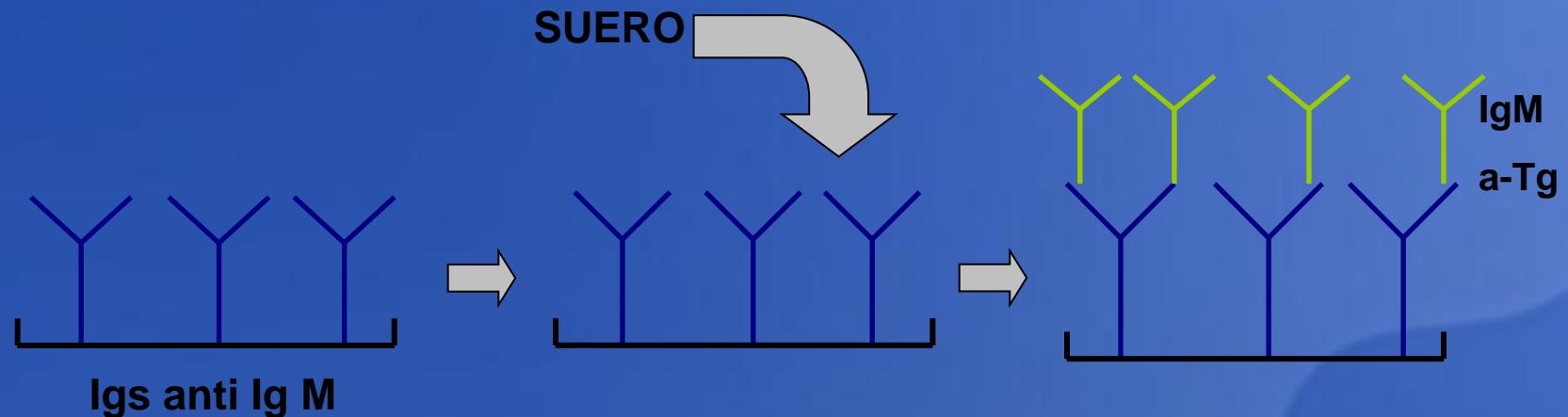
Taquizoítos vivos

IgG anti-toxoplasma en suero del paciente

Reacción positiva:
disminución del
número de
taquizoitos
coloreados

ISAGA Ig M

Toxoplasmosis



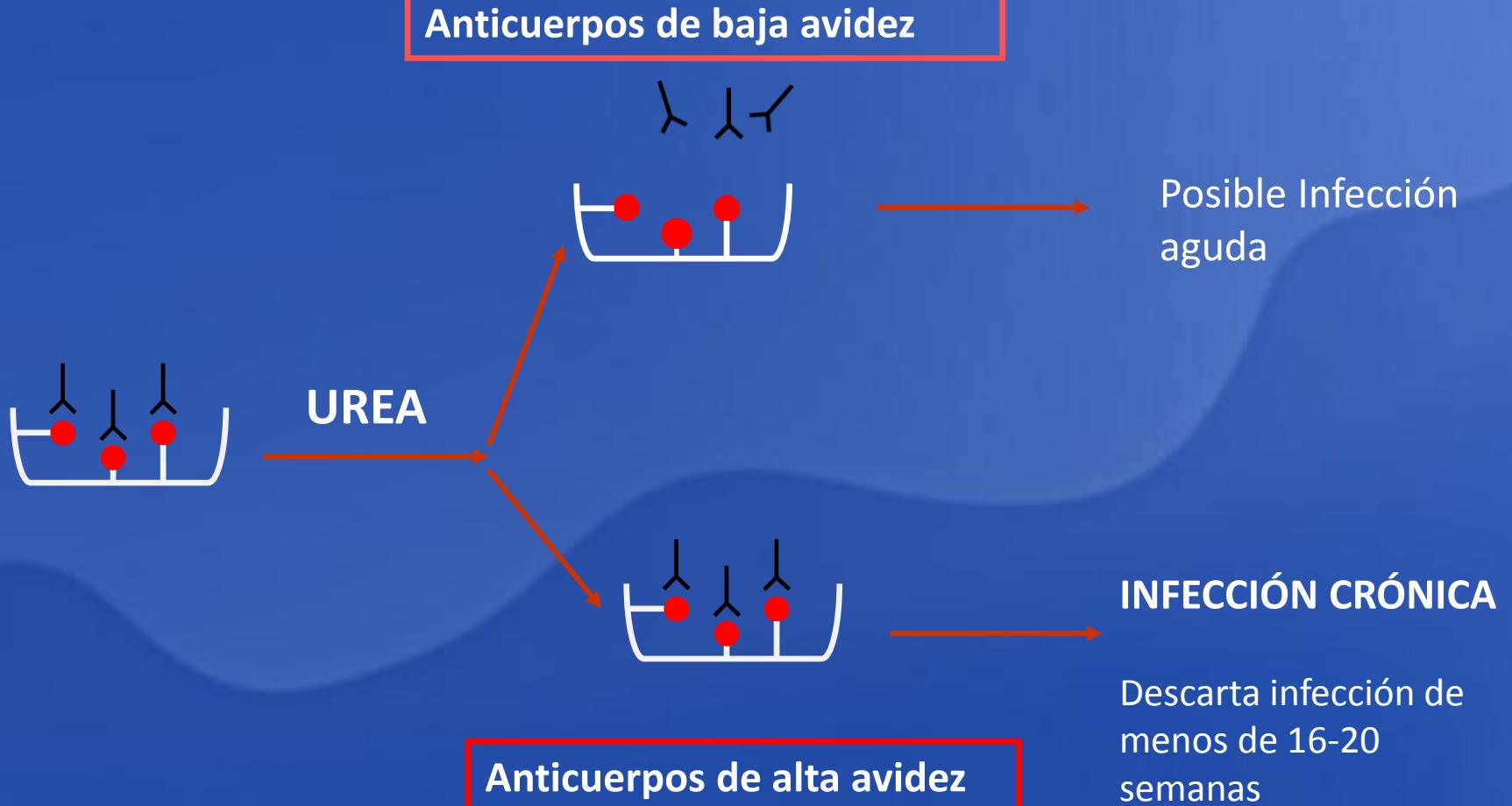
Criterios de *probable* infección aguda

IgM positiva

IgG alta o en ascenso



Test de avidez

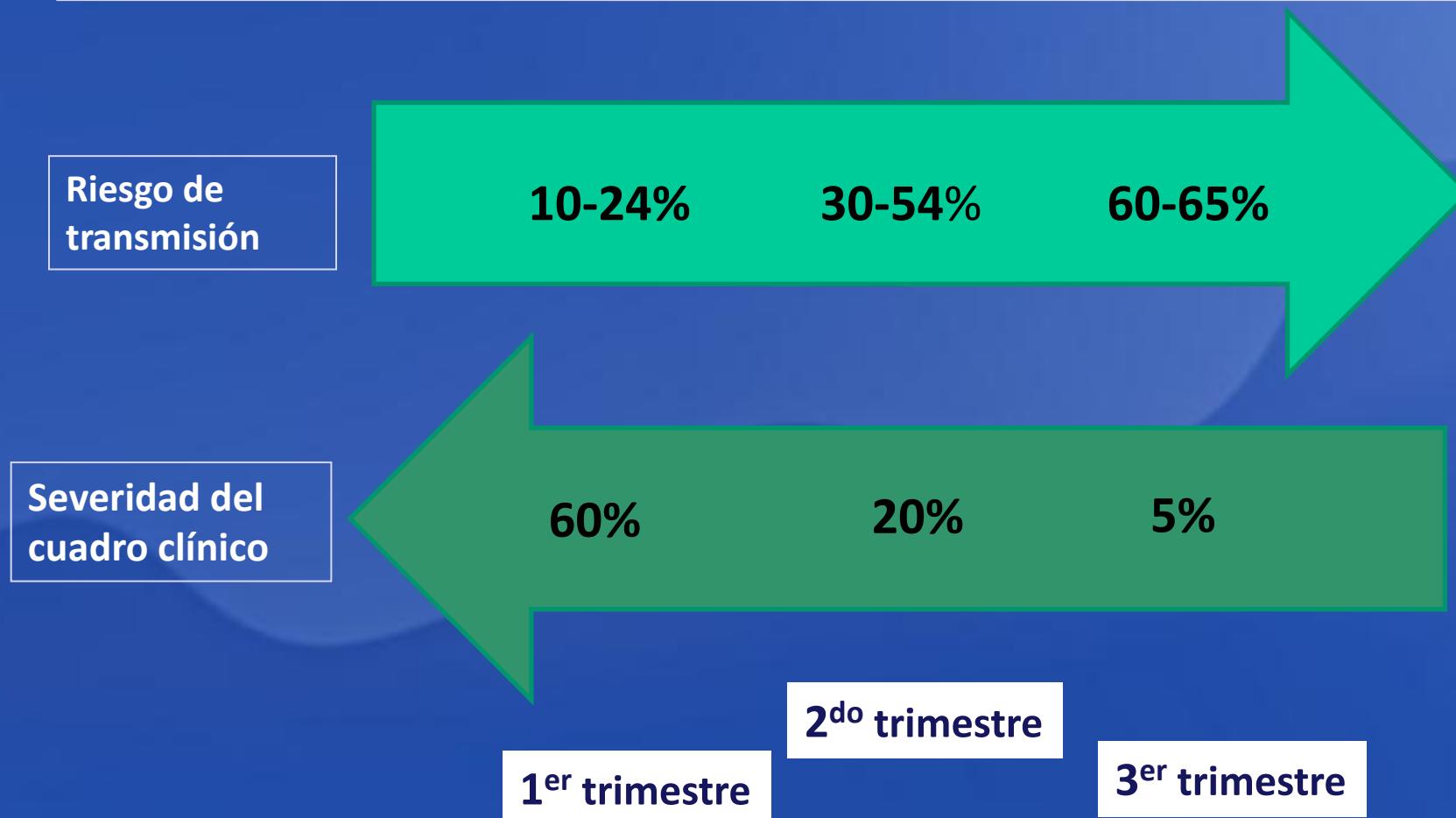


Toxoplasmosis congénita II

- Si la gestante seroconvierte durante la gestación...
- Consenso (2008): Seguimiento ultrasonográfico intraútero (diagnóstico/pronóstico):
 - Dilatación ventricular asimétrica.
 - Zonas hiperecoicas en parénquima cerebral.
 - Calcificaciones cerebrales (ocasional).
 - Engrosamiento de la placenta.
 - Hepatoesplenomegalia.
 - Ascitis.

TOXOPLASMOSIS CONGENITA

La severidad del cuadro clínico depende de la etapa de desarrollo fetal en que se adquirió



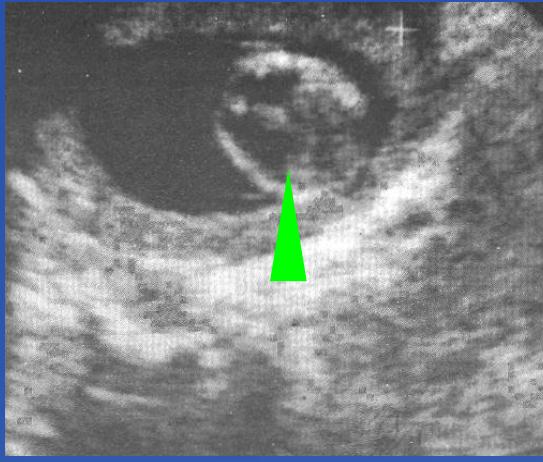
Toxoplasmosis congénita III

- Asociada a infección primaria MATERNA durante la gestación
- A nivel mundial la incidencia de toxoplasmosis congénita es de 2-10 por 10000 nacidos vivos. En Bs As, 0.5 por 10000
- El 75% de RN con infección congénita son **ASINTOMÁTICOS**
- Manifestaciones neonatales:
 - Neurológicas: calcificaciones intracraneales, convulsiones, microcefalia o hidrocefalia, coriorretinitis, microftalmos, atrofia del nervio óptico, glaucoma, etc.
 - **Triada de SABIN:** coriorretinitis, calcificaciones cerebrales e hidrocefalia
 - Otros: Hepatoesplenomegalia, ictericia, linfoadenopatía, vómitos, diarrea, rash cutáneo, neumonitis, etc
- Tardías: estrabismo

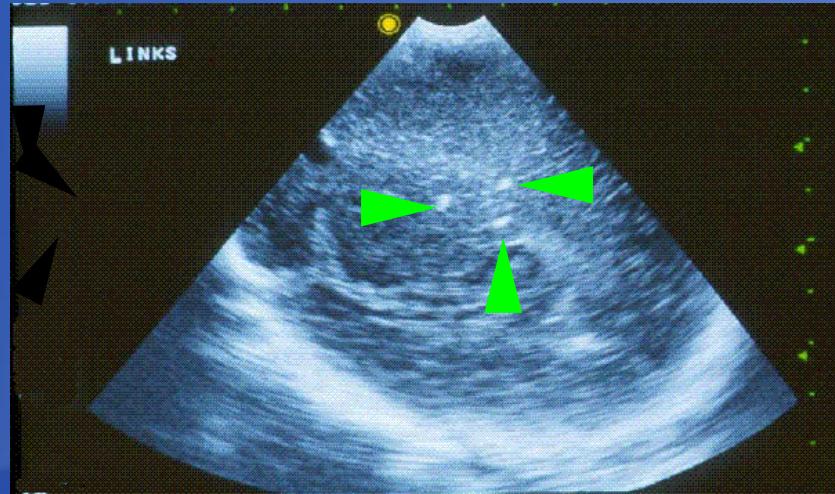
Toxoplasmosis congénita

Tríada de Sabin

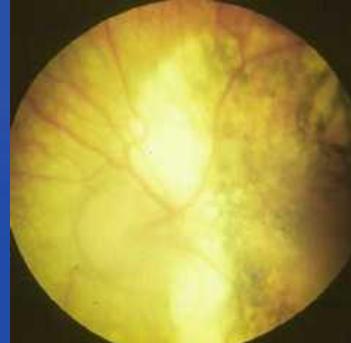
Hidrocéfalo



Calcificaciones



Coriorretinitis



Toxoplasmosis congénita IV

- La afectación fetal es variable.
- A nivel mundial la incidencia de toxoplasmosis congénita es de 2-10 % nacidos vivos.
- Pero sólo alrededor de un 15 % manifiestan enfermedad clínica.
- El 75 % restante no presenta manifestaciones clínicas evidentes al nacer pero...
- ...pueden llegar a manifestarse varios años después.

Toxoplasmosis congénita V

Consenso Argentino de Toxoplasmosis (2008)

Seguimiento de hijo asintomático (gestante con infección aguda):

- Ecografía cerebral.
- Examen ocular.
- Serología R.N. (IgA, IgM) y hasta el año (IgG).

DIAGNOSTICO de infección congénita (en el neonato)

Toxoplasmosis

- ✓ Detección IgM / IgA en suero por ISAGA/ELISA

Muestra: suero del neonato
de más de 10 días de vida

Pruebas: Detección de IgG; IgM e IgA

IgM +

IgA+

IgM -

IgA -

INFECCIÓN CONGÉNITA

Persistencia de IgG a los 12 meses

INFECCIÓN CONGÉNITA

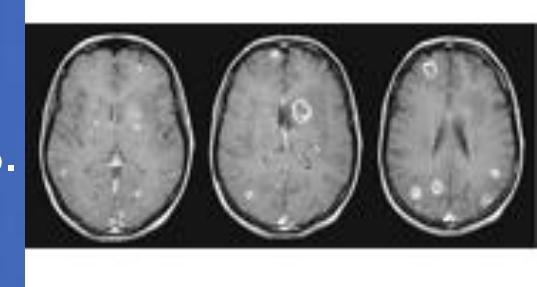
Toxoplasmosis e Inmunosupresión

Asociada a reactivación secundaria
a:

- Desarrollo de SIDA.
- Terapia inmunosupresora post-transplante

Toxoplasmosis e Inmunosupresión Infección por HIV

- REACTIVACIÓN.
- Compromiso focal del SNC.
- EEUU: 3-15%. Europa (algunos países)/África: 50-75%.
- Aparición en etapas tardías de la infección viral.
- Desarrollo abrupto. Sin tto.: coma en días/semanas.
- Neumonitis. Tos no productiva, disnea, malestar pectoral, fiebre.
- Coriorretinitis (lesiones bilaterales, difusas y multifocales)
- Diagnóstico diferencial: otras infecciones del SNC en pacientes con SIDA (P.ej.: TB, CMV, Chagas). Neumonía intersticial por *P. jirovecii*.



Personas inmunocomprometidas (HIV):

Riesgo de reactivación en pacientes con recuento de CD4 <100

- La serología es un elemento orientador
- Los pacientes seronegativos con bajo recuento de CD4 requieren seguimiento
- La respuesta favorable al TTO en pacientes serorreactivos refuerza el diagnóstico
- Los síntomas neurológicos junto a imágenes sugestivas en ausencia de serología raramente corresponden a infección

Reactivación : Aumento de IgG y/o IgM

**SOLO LA PCR EN BIOPSIA CEREBRAL O LCR CONFIRMA DIAGNOSTICO
(baja sensibilidad)**

Toxoplasmosis e Inmunosupresión

Transplantes

- Órgano sólido y CMMO.
- REACTIVACIÓN. Raramente, primoinfección.
- Miocarditis, Neumonitis, compromiso del SNC.
- Inicio (mediana): 2 meses post-transplante.
- Rango: <30 d (10%) a >100 d (15–20%).

Toxoplasmosis e Inmunosupresión

Diagnóstico

Muestra

Biopsia SNC, BAL, HA

Sangre*

Toxoplasmosis probable

- Evidencia clínica/radiológica.
- PCR positiva en sangre, LCR o BAL.
- Sin evidencia histológica.

Método

Giems, H&E, IHQ, PCR

qPCR

Toxoplasmosis confirmada

- Todo lo anterior.
- Con evidencia histológica.

* qPCR negativa: VPN alto

Resumen y Conclusiones

- La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria cosmopolita.
- Su distribución se asocia a las formas de transmisión y a la resistencia de los estadios infectantes.
- Quistes tisulares y ooquistes son responsables de la transmisión por vía oral. La transmisión transplacentaria es debida al pasaje de taquizoítos.
- El agente causal tiene como hospederos definitivos a felinos; mamíferos y aves son hospederos intermediarios.

- La mayoría de los individuos infectados es asintomática.
- Los grupos en riesgo incluyen: Los fetos en desarrollo en gestantes primoinfectadas y pacientes inmunocomprometidos.
- Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis son variadas e incluyen: compromiso oftalmológico y de SNC, neumonitis, hepatitis y miocarditis
- El abordaje diagnóstico es de rutina indirecto en individuos inmunocompetentes y directo en el caso de pacientes inmunocomprometidos