



# **Toxoplasmosis**

**Dres . ME Solana y G. 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.

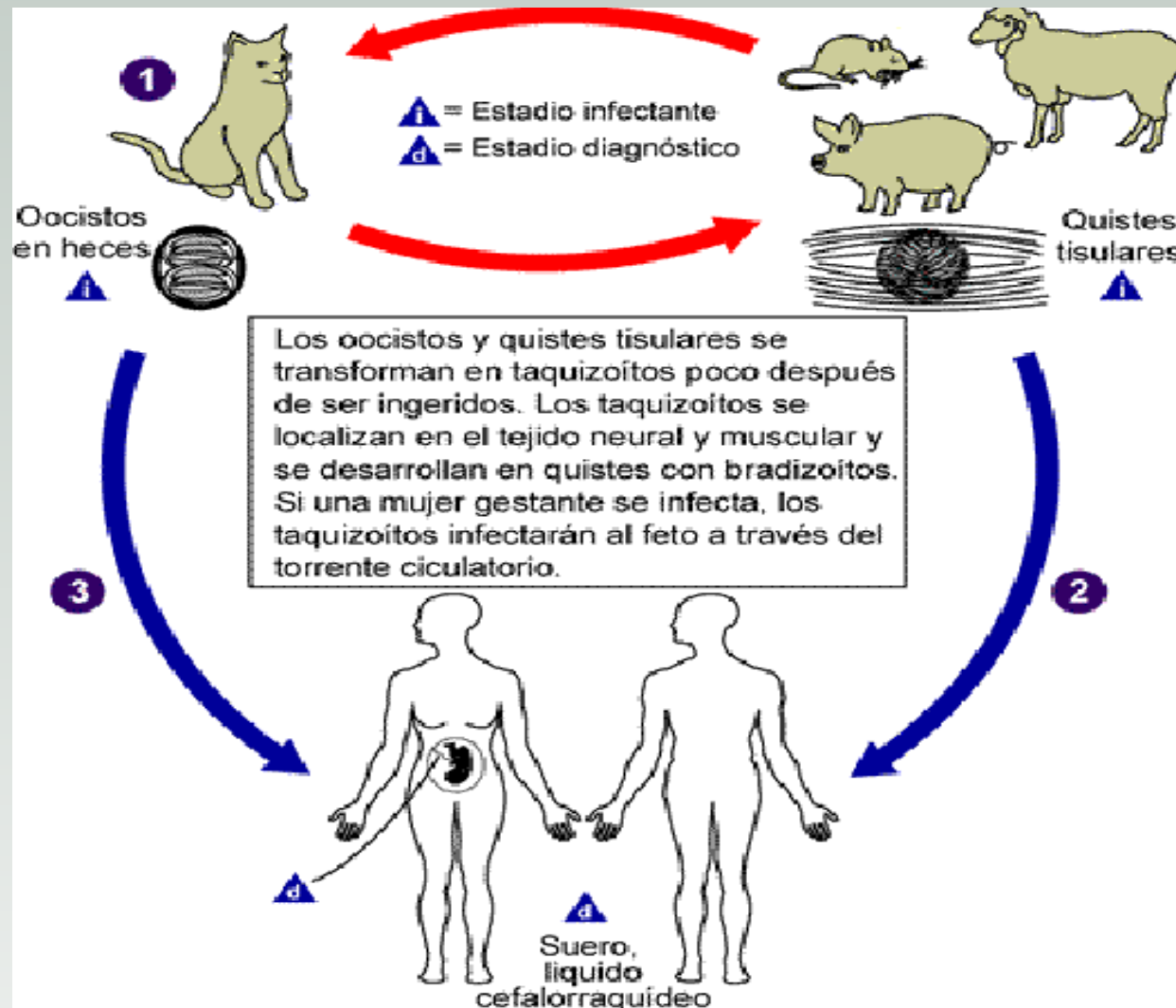
# Contenidos

- 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 transmisión por consumo de carnes.
- 1970. Frenkel y col. describen completamente el ciclo evolutivo de *T. gondii*.



# Aspectos Históricos

## La patología

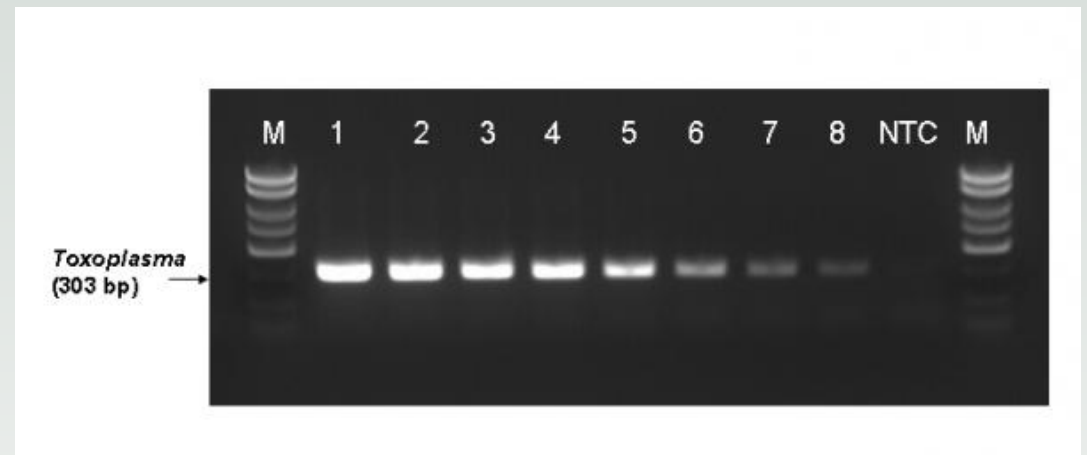
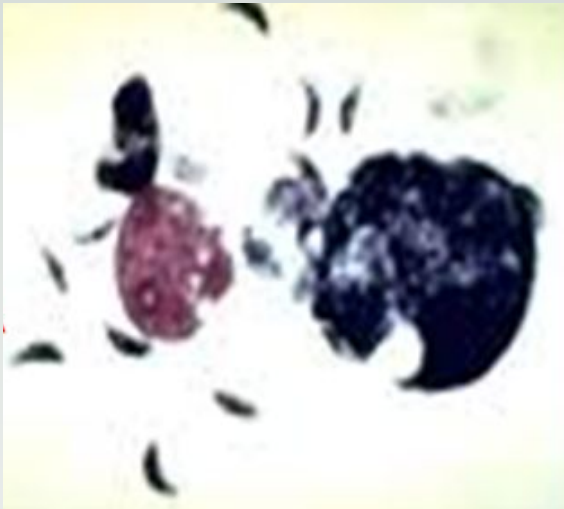
- 1913. Castellani realiza la primera descripción en el humano de un caso de fiebre prolongada asociada a hepatoesplenomegalia (lo designa *T. pyrogenes*)
- 1923. Janku (Praga, República Checa) describe el primer caso de de toxoplasmosis ocular en un niño de un año con meningoencefalitis asociada a hidrocefalo 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.



# 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 (ooquistes mueren).

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

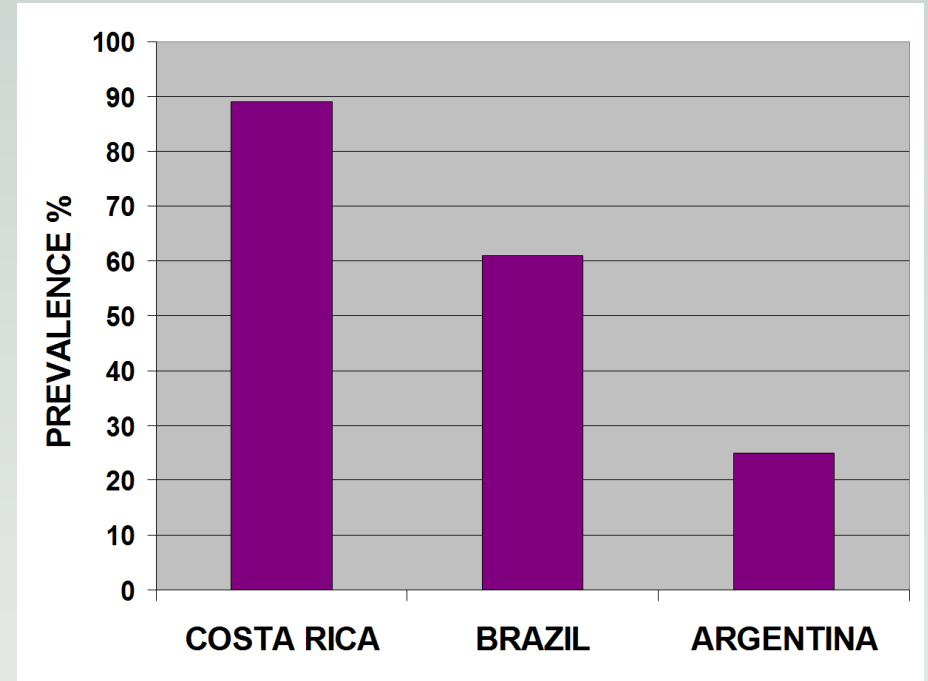
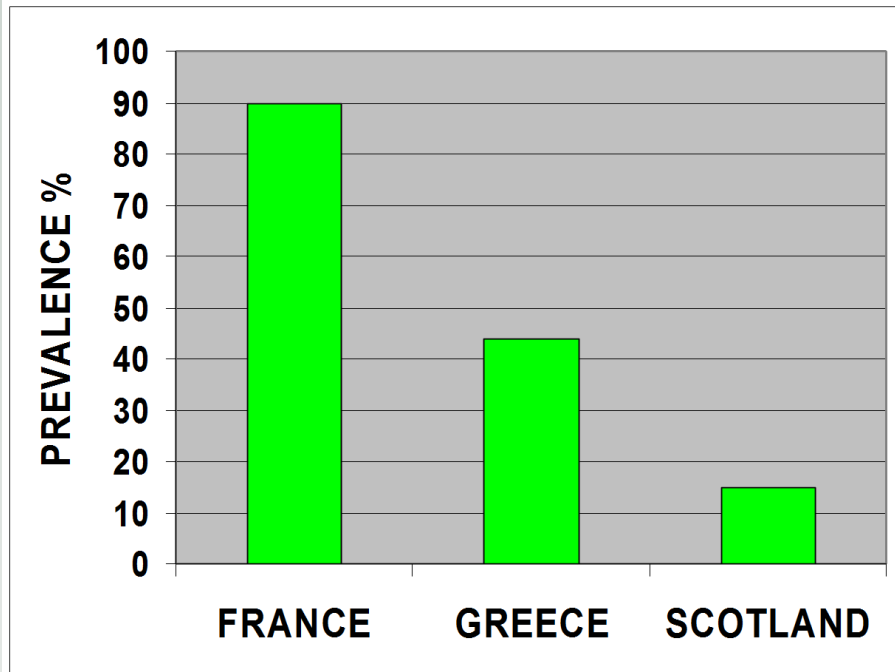
Regiones con alto consumo de carne inadecuadamente cocida: alta prevalencia.

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

Prevalence of *T.*

Country	Sample	Size (absolute number)	Seroprevalence (%)
<b>Asia</b>			
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%
<b>Oceania</b>			
Austria	Pregnant women		35.0%
<b>Europe</b>			
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%
<b>South America</b>			
Brazil	Pregnant women	487	68.37%
<b>North America</b>			
Canada	Adults	917	59.8%
Mexico	Adults	214	33.2%
<b>Africa</b>			
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 ooquistes

## Efecto de los desinfectantes sobre ooquistes:

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 <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup>	33	24 h	No	Kutić and Wilkerhauser (1993)
Tincture of Hibisept <sup>c</sup>		24 h	No	Kutić and Wilkerhauser (1993)
Iosan-G <sup>d</sup>	0.02	24 h	No	Kutić 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 <sup>2</sup>		Yes/No	Wainwright et al. (2007b)
	40 mJ/cm <sup>2</sup>		Yes/No	Dumetre et al. (2008)

<sup>a</sup> Undiluted household ammonia.

<sup>b</sup> Aldesol, a solution for disinfection, contains 5 g benzalchoniumchloride, 6 g glutaraldehyde, and 8 g gloxal in 100 g of solution.

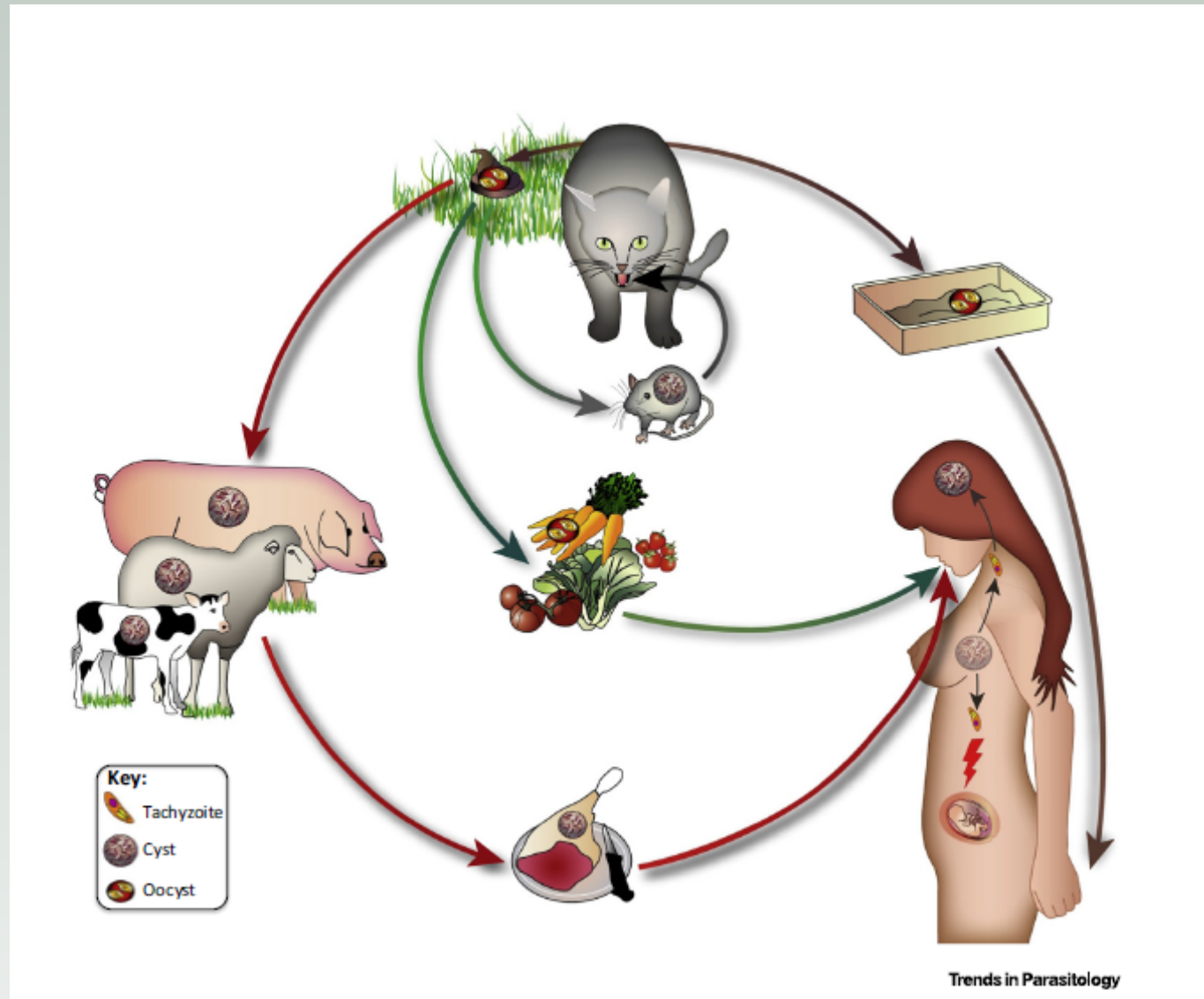
<sup>c</sup> Hibisept tincture contains 0.5 g chlorhexidine gluconate in 70% ethanol in 100 ml of tincture.

<sup>d</sup> Iosan-G granulate contains 99 g of sodium dichloroizicyanurate-dihydrate in 100 g granulate.

<sup>e</sup> Modified from Dubey (2004).

# Profilaxis?

*Toxoplasmosis*



# Profilaxis

*Toxoplasmosis*

- 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 gral
- ✓ 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 manifiesta entre la 2ª y 3ª 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 *Toxoplasmosis*

## 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.

### Inmunocomprometidos

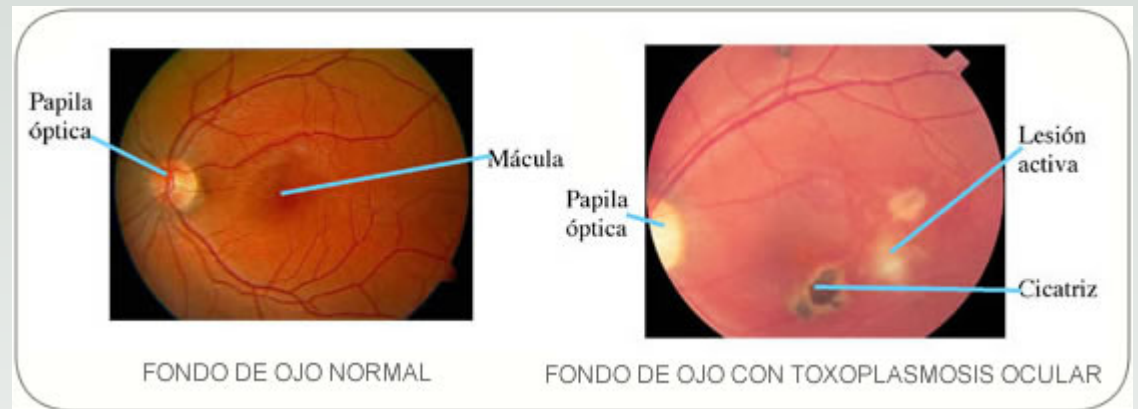
- Bilateral, multifocal, severa
- Puede asociarse con masas ocupantes de SNC.
- Parálisis ocular, nistagmo, alteración del campo visual.

# Toxoplasmosis ocular III

- Edema de papila
- Uveítis posterior
- Vitritis
- 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: Linfadenopatías; fiebre; astenia; mialgias.

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

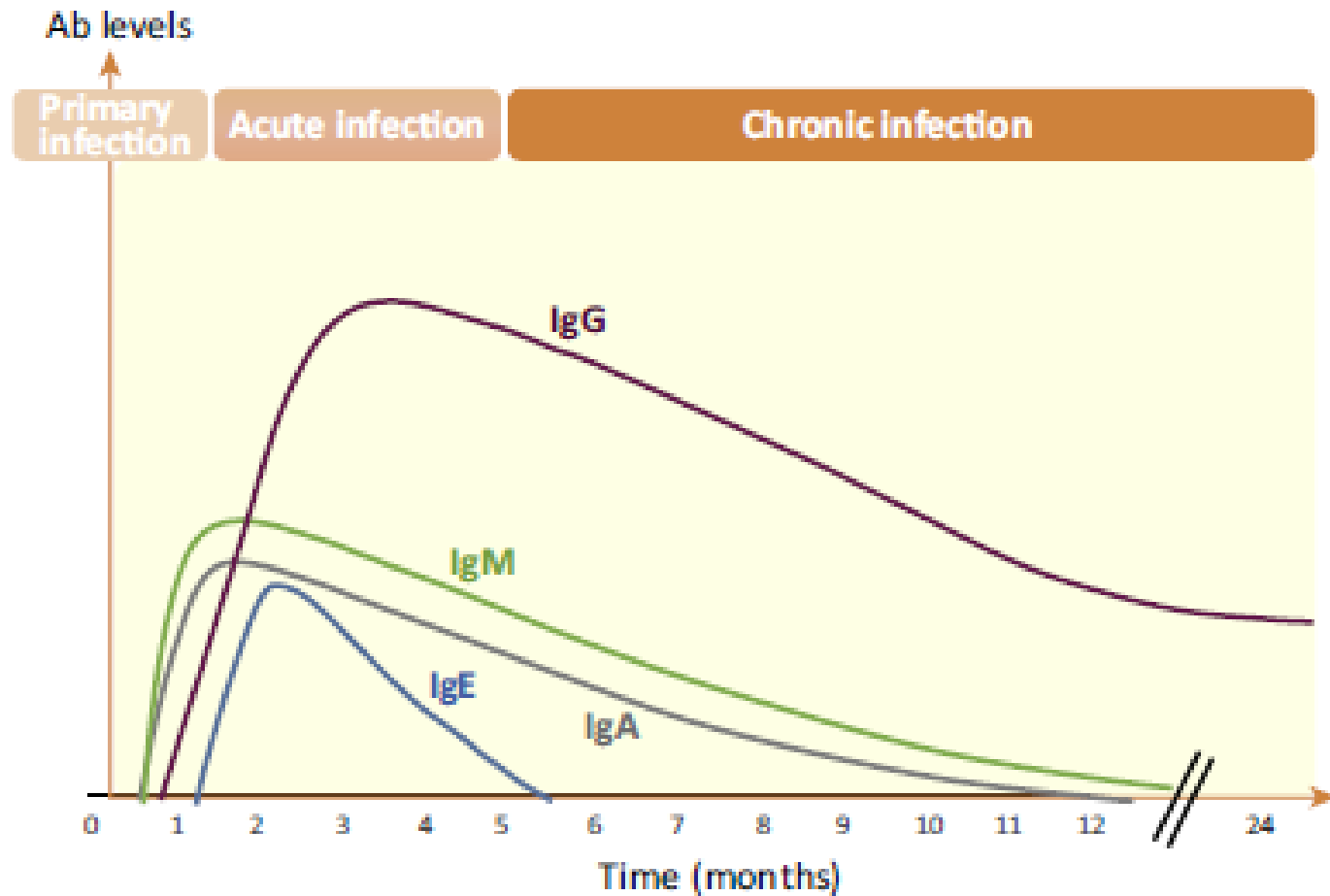
- Descartar el riesgo de infección congénita en mujeres con infección previa al embarazo
- Brindar medidas profilácticas a mujeres no inmunes
- Detectar seroconversión durante el embarazo y ofrecer tratamiento para evitar transmisión congénita (seguimiento y diagnóstico prenatal)

El diagnóstico y seguimiento es diferente en cada país  
Pocos países tienen programas de diagnóstico prenatal y tratamiento



# CINETICA DE ANTICUERPOS

*Toxoplasmosis*



Trends in Parasitology, June 2016, Vol. 32, No. 6

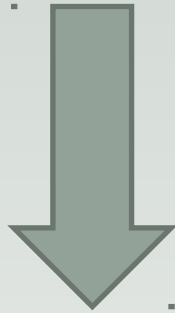
- IgM puede persistir hasta 18 meses pi
- IgM puede **NO** detectarse en reactivaciones de inmunocomprometidos, infección congénita y situaciones atípicas de inmunocompetentes

## Métodos de *screening*:

ELISA

HAI (no recomendable)

Aglutinación de partículas



CENTRO DE SALUD

## Métodos confirmatorios:

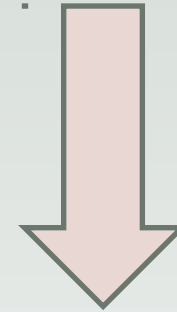
Sabin-Feldman

ISAGA

IFI

Test de avidéz

Western-blot



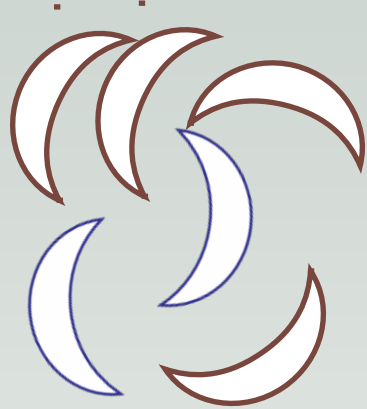
CENTRO DE REFERENCIA

# Sabin - Feldman

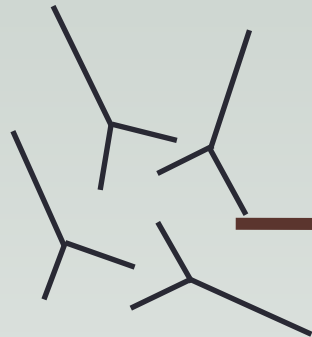
*Toxoplasmosis*

## IgG

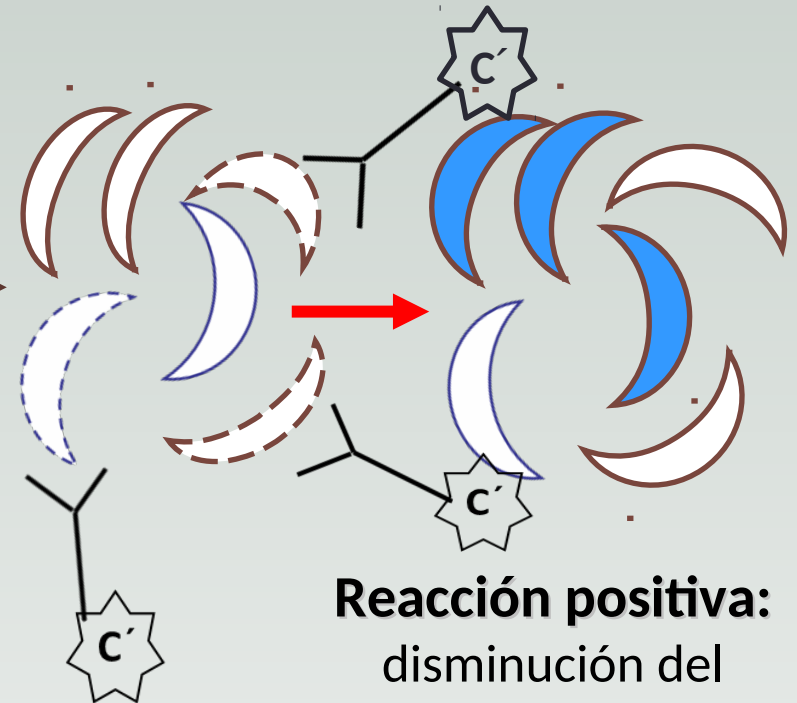
C' + colorante vital



Taquizoítos vivos



IgG anti-toxoplasma en suero del paciente

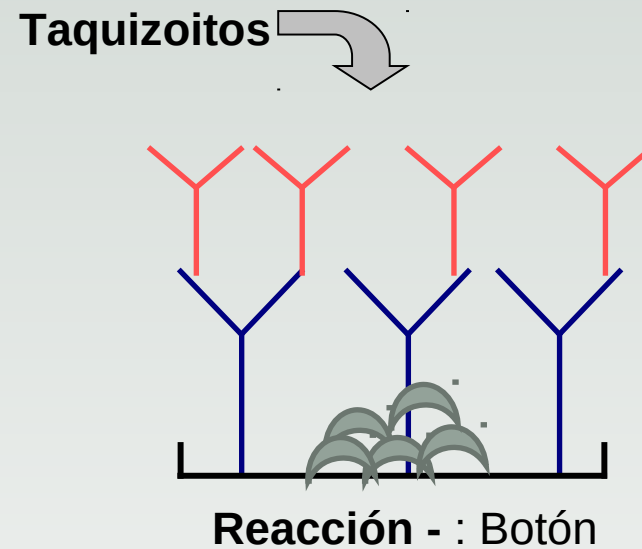
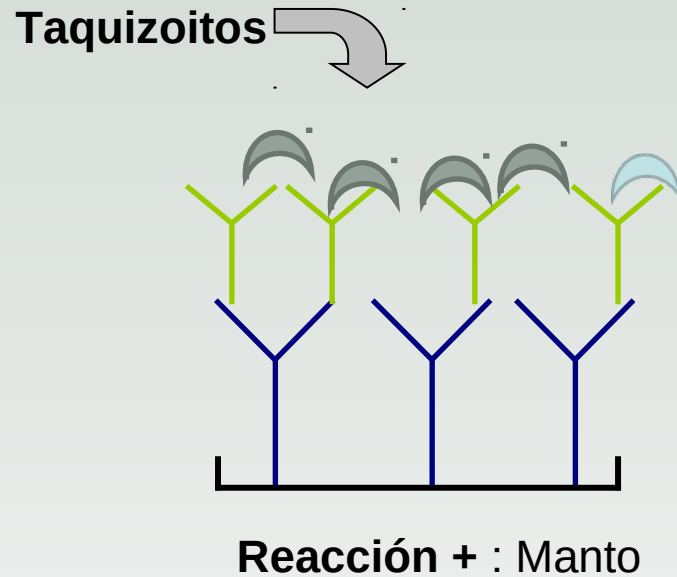
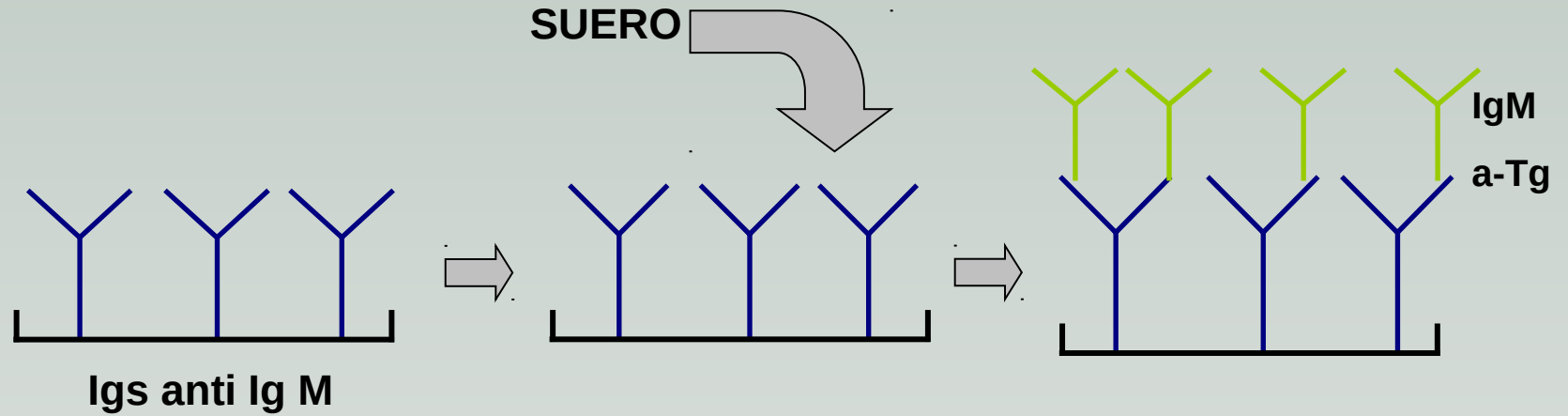


**Reacción positiva:**

disminución del  
número de  
taquizoitos  
coloreados

# ISAGA Ig M

*Toxoplasmosis*



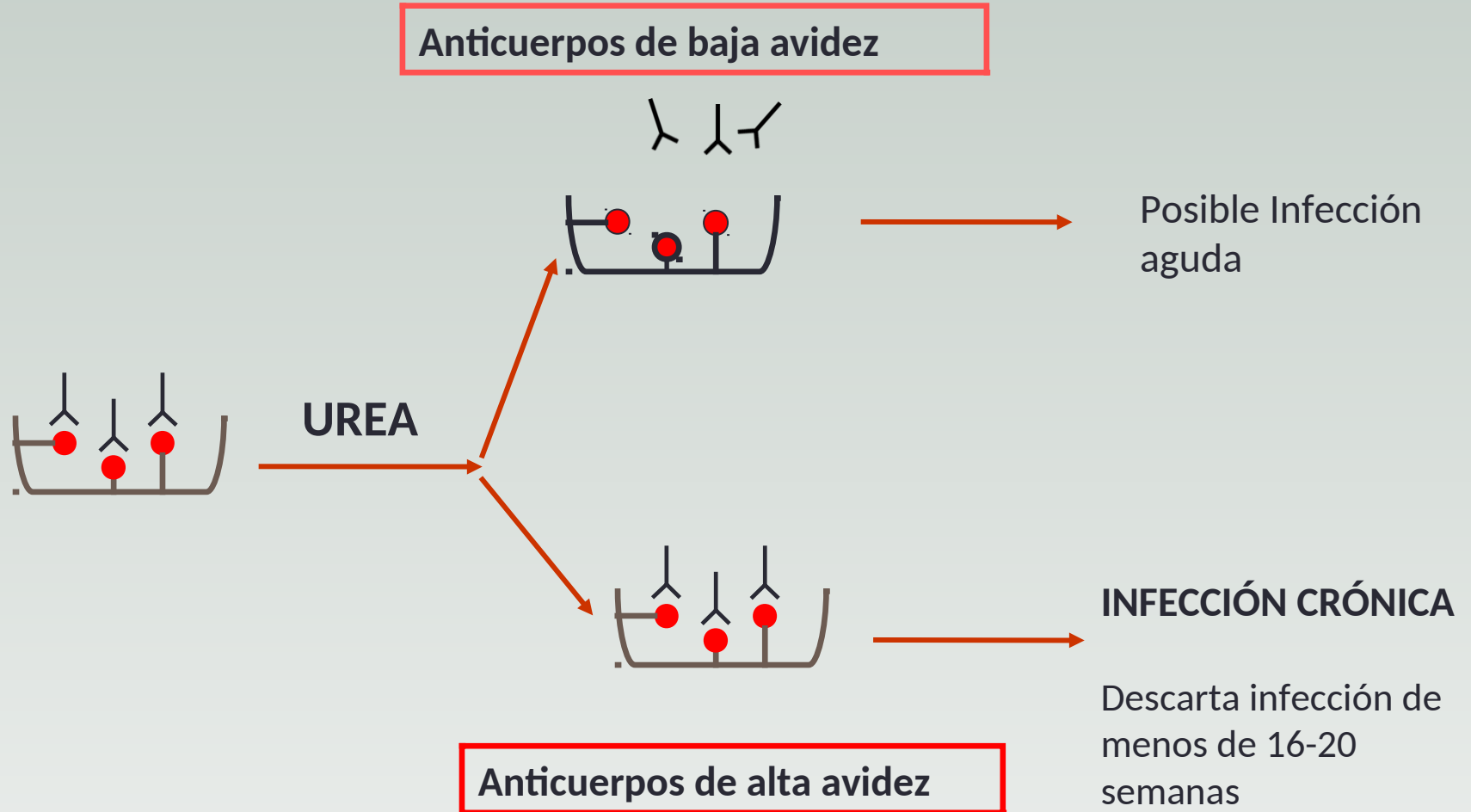
## Criterios de *probable* infección aguda

**IgM positiva**

**IgG alta o en ascenso**



# Test de avidez

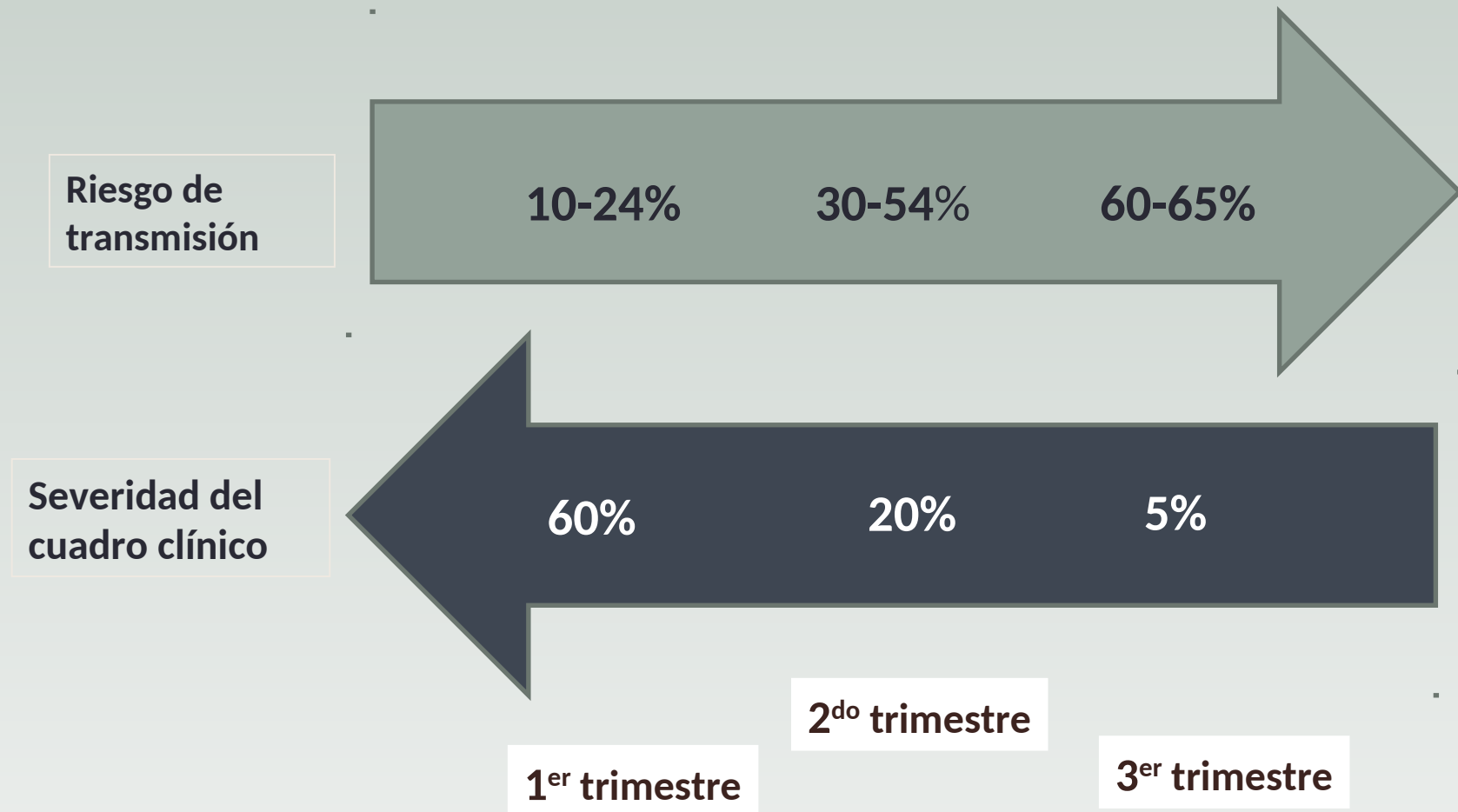


# Toxoplasmosis congénita II

- 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**





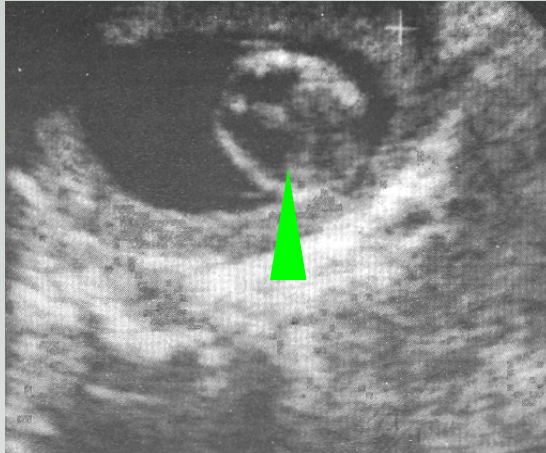
# Toxoplasmosis congénita III

- 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, linfadenopatía, vómitos, diarrea, rash cutáneo, neumonitis, etc
- Tardías: estrabismo

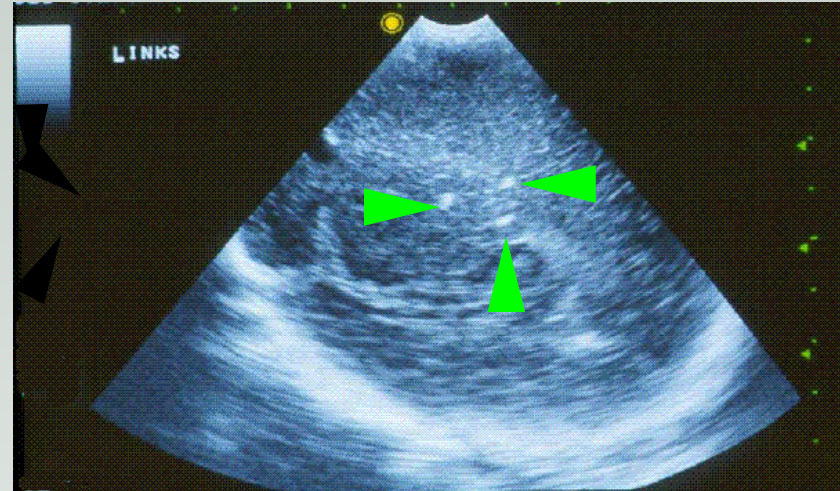
# Toxoplasmosis congénita

## Tríada de Sabin

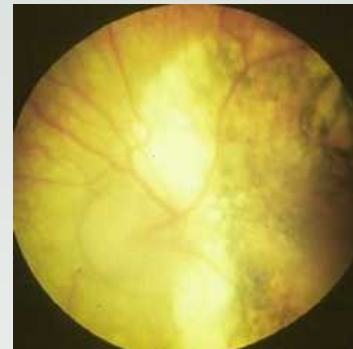
Hidrocefalo



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+

**INFECCIÓN CONGÉNITA**

IgM -  
IgA -

Confirmar IgG después de los  
seis meses

Persistencia de IgG a los 12 meses

**INFECCIÓN CONGÉNITA**

# Toxoplasmosis e Inmunosupresión

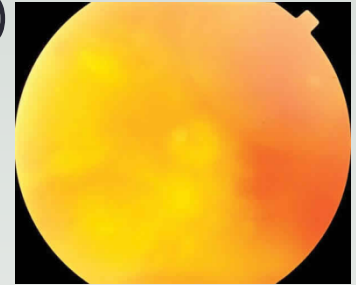
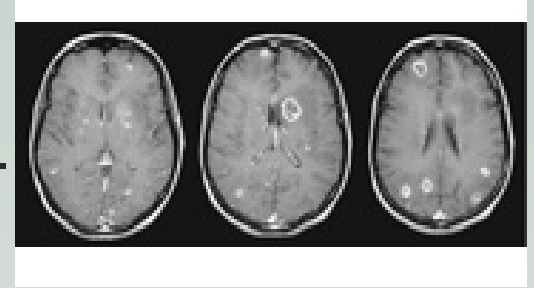
Asociada a reactivación secundaria  
a:

- 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\*

### Método

Giemsa, H&E, IHQ, PCR

qPCR

### Toxoplasmosis probable

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

### 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