

# TOXOPLASMOSIS \*

Prof. MICHAEL J. HOGAN \*\*  
(San Francisco)

**N**UESTRO conocimiento sobre la toxoplasmosis y su agente etiológico ha avanzado rápidamente en los últimos años. Considerado recientemente, dedicados a la epidemiología, patogenia, diagnóstico y manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis. El ciclo biológico del toxoplasma ha sido estudiado a fondo.

## TOXOPLASMA

*Morfología.* — El toxoplasma es clasificado como protozoario, aunque su exacta posición en este subreino no es conocida. Mide de cuatro a siete micras de longitud, por dos a cuatro micras de anchura (figura 1). Es movable, tiene forma de semiluna, terminando en un extremo en punta y siendo redondeado el extremo opuesto. El núcleo está situado cerca de la terminación redondeada. No han sido demostrados órganos de locomoción.

La microscopia electrónica mues-

tra que los toxoplasmas extracelulares difieren sólo ligeramente de los situados dentro de las células o de los enquistados. Los toxoplasmas enquistados exhiben vacuolas en su citoplasma (fig. 2). Los organismos intracelulares proliferantes pero no enquistados tienen un citoplasma más tenue, más granuloso.

Poseen una membrana citoplasmática simple o doble pero no una verdadera pared celular (fig. 3).

Las estructuras más interesantes son un grupo de filamentos, fuertemente osmofílicos, que nacen del conoide que existe cerca de su base y se extienden dentro del citoplasma hacia o más allá del núcleo. Estos filamentos divergen como las aristas de una sombrilla (figura 3 Tox.). En el plano transversal, dichos filamentos son circulares. En sección longitudinal, rematan en el conoide por un extremo y van incrementando su volumen hacia el extremo posterior, terminando frecuentemente en forma bulbosa. Gustafson y colabo-

\* Conferencia extraordinaria pronunciada en la Real Academia de Medicina de Barcelona, en la Sesión del día 7-IV-65.

\*\* De la Fundación Francis I. Proctor, para la Investigación en Oftalmología y del Departamento de Oftalmología del Centro Médico de la Universidad de California, San Francisco, California. Este trabajo ha sido parcialmente patrocinado por donaciones para investigación del Departamento de Salud Pública USA. NB 01099, NB 00044, NB 00786.

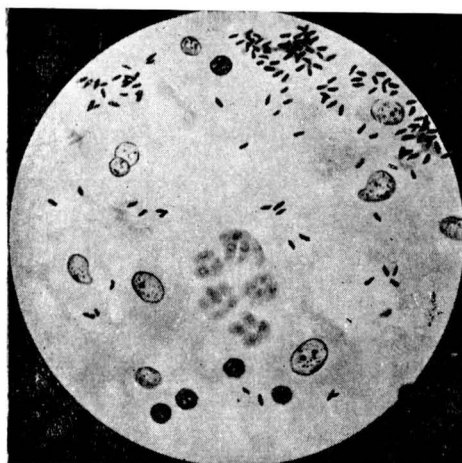


Fig. 1. — Toxoplasma extracelular en la retina humana.

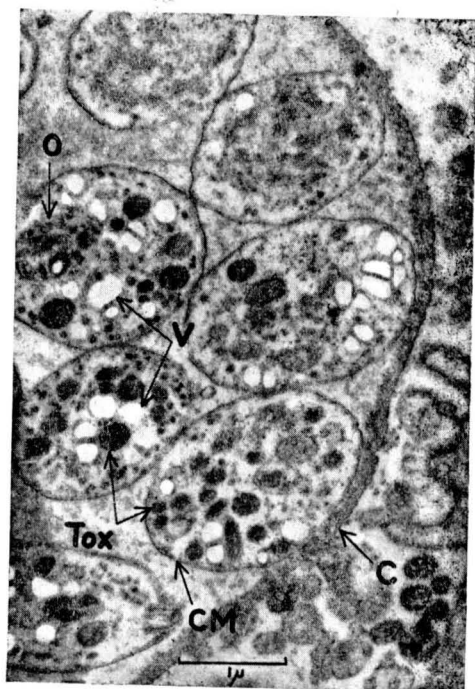


Fig. 2. — Toxoplasmas enquistados (Tox). C: pared quística. O: Organelas. V: vacuolas.

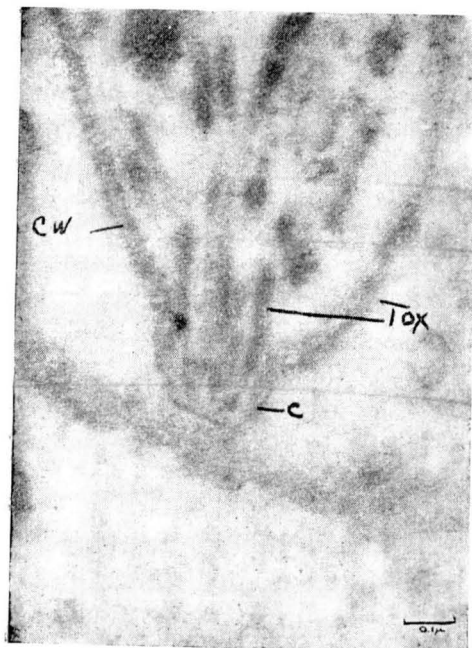


Fig. 3. — C. W.: Pared celular doble. C: corioide. Tox: toxonemas.

radores denominaron estas estructuras *Toxonemas*. Su función, realmente, es desconocida. Pudieran servir como órganos de locomoción o, tal vez, desempeñar algún papel en la nutrición del organismo.

Recientemente, nosotros hemos podido demostrar, mediante la microscopía electrónica, que el toxoplasma forma una verdadera pared quística dentro de las células, en cultivo de tejido (fig. 2 C). Cultivos apropiados permiten al parásito formar quistes dentro del citoplasma de las células afectadas (figura 4). La pared se forma al cabo de siete a diez días y parece ser derivada del propio toxoplasma. Los organismos enquistados están vivos; nosotros hemos inoculado a ratones cultivos de nueve semanas de edad, ocasionándoles la muerte.

*Cultivo en tejidos.* — El toxoplasma es uno de los parásitos más adaptables, creciendo bien en casi

ción para la célula huésped (fig. 5). La rápida proliferación del parásito conduce a la producción de



Fig. 4. — Quiste ectoplásmico, con su pared quística, en cultivo de tejido.



Fig. 5. — P: parásitos. Invasión intracelular de parásitos en cultivo de tejido.

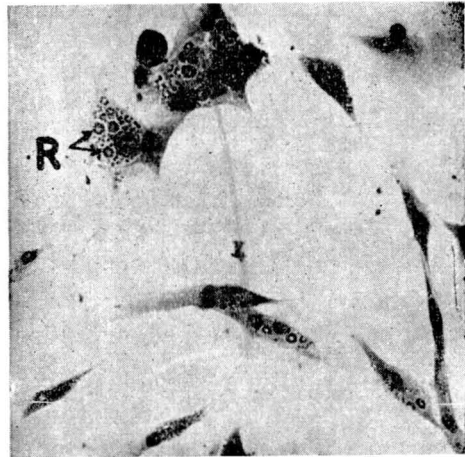


Fig. 6. — R: rosetas. Formación de rosetas por el toxoplasma en el cultivo de tejido.

cualquier tipo de célula. Uno o más organismos pueden invadir una célula sin aparente perturba-

ción para la célula huésped (fig. 5). La rápida proliferación del parásito conduce a la producción de muchos pares de ellos. Los organismos se dividen, principalmente, por un proceso llamado *endodiogé-*

*nesis*. En este proceso hay una doble yema de crecimiento, a partir de la región nuclear. La continua proliferación, en cultivo de tejido, conduce a la formación de rosetas (figura 6) y puede conducir a la formación de quistes. Una célula puede contener de una a cuatro de las mencionadas rosetas. Bajo ciertas condiciones, los organismos que han proliferado formando rosetas, evolucionan originando quistes. Estos forman estructuras esféricas conteniendo de ocho a quinientos organismos. Los toxoplasmas, en estas estructuras, son más pequeños y se tiñen con mayor intensidad. Rápidamente se forma a su alrededor una pared definida. Subsiguientemente, una proliferación ocurre en algunos quistes que eventualmente pueden contener hasta tres mil parásitos, llegando a medir hasta setenta micras.

*Virulencia.* — La virulencia del toxoplasma ha sido estudiada por varios autores, entre ellos nosotros. Han sido aisladas un gran número de cepas de virulencia variable, procedentes de personas y de animales. Se han realizado detallados estudios para observar los efectos del toxoplasma en huevos fecundados, en cultivo de tejidos y en animales de experimentación. El efecto sobre ratones es la prueba que usualmente se efectúa para determinar la virulencia del toxoplasma. La cepa *RH* que es completamente virulenta, mata al animal del quinto al séptimo día cuan-

do los organismos son inyectados por vía peritoneal. Si los toxoplasmas no matan al ratón o son difíciles de aislar, la cepa es considerada como relativamente menos virulenta. No son conocidas las razones que explican los diversos grados de virulencia que se manifiestan en los toxoplasmas.

### CLINICA DE LA TOXOPLASMOSIS

Está, hora, bien establecido que las manifestaciones de las infecciones toxoplasmáticas pueden desarrollarse en el período prenatal y postnatal, cuando la infección es adquirida en el útero; asimismo, que el cuadro clínico de la toxoplasmosis congénita aguda es visto con menos frecuencia que las formas menos aparentes de esta enfermedad. La razón de la constante participación ocular en la toxoplasmosis congénita y la rareza de la misma en la toxoplasmosis adquirida, parece ser debida a la mayor susceptibilidad del sistema nervioso adulto. Un factor adicional de importancia, es que la mayoría de las corio-retinitis toxoplásmicas de tipo adquirido en niños y adultos no están asociadas con una infección general clínicamente aparente, ya sea en el período de manifestación inicial o posible de recoger en la historia clínica del paciente. Todos estos factores necesitarían una mejor explicación, pero los conocimientos que tenemos en la actualidad no

nos permiten aún aclarar más la epidemiología y patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, ciertos hechos ya están emergiendo como resultado de los estudios de este organismo, tales como su conducta en huéspedes humanos y en animales.

### TOXOPLASMOSIS CONGENITA

Las características de la infección toxoplasmática intrauterina, que se manifiestan en el recién nacido, dependen de varios factores.

1. *Período del embarazo en el que ocurre la infección.* — La infección, en los primeros estadios, provoca una grave enfermedad en el feto, con aberraciones en su desarrollo y, a menudo, con aborto inevitable. Infecciones tardías causan defectos tisulares menos severos, pero que se manifestarán en alteraciones funcionales.

2. *La naturaleza y virulencia de los organismos.* — Las variadas cepas de toxoplasma son biológicamente idénticas, pero varían grandemente en su virulencia. Es posible que muchas de las infecciones toxoplasmáticas no reconocidas o poco aparentes hayan sido producidas por cepas que poseen virulencia relativamente baja.

3. *La cantidad de organismos introducidos en el feto por vía materna.* — Si los organismos que

proceden de la pared uterina entran a la circulación fetal en estado de pseudoquistes, la inoculación se hace en pequeña cantidad. En tal caso el feto tiene más posibilidades de superar la infección.

4. *El efecto de los anticuerpos maternos.* — Si la madre tiene anticuerpos protectores, éstos son transferidos al feto y le confieren cierto grado de protección. Estos anticuerpos circulantes están presentes en el recién nacido hasta los seis meses de edad.

Una de las manifestaciones oculares más comunes es la corio-retinitis. Puede ser detectada en varias formas:

1. Como signo de una enfermedad general aguda, que está caracterizada por encéfalo-mielitis e inflamación visceral.

2. Puede ser observada cualquier tiempo después, cuando el niño desarrolla una *eso- o exotropía*, debida a lesión en la región macular.

3. Puede ser descubierta por el oftalmólogo en su consultorio o por la maestra en la escuela, cuando comprueban que la agudeza visual es defectuosa en uno o en ambos ojos.

4. El niño o el adulto pueden quejarse de repentinamente de oscurecimiento de la visión. Al examen, exhiben cambios característicos de la toxoplasmosis congénita en ambos

ojos, con recurrencia de la enfermedad en un ojo, usualmente adyacentes a una lesión focal de corio-retinitis ya curada.

La corio-retinitis aguda en la toxoplasmosis congénita se desa-

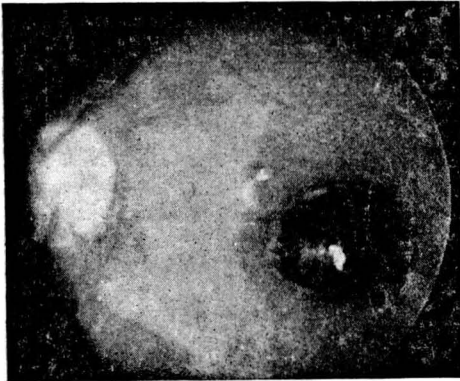


Fig. 7. — Ojo derecho: corio-retinitis curada en un caso de toxoplasmosis de tipo congénito.

rolla generalmente en ambos ojos, afecta al polo posterior, especialmente alrededor de la papila óptica y exhibe densa exudación vítreo (figs. 7 y 8). En este estadio pueden visualizarse pequeñas lesiones satélites de las lesiones principales (fig. 9). Entre las secuelas observamos cataratas y membranas cicloticas.

Otras manifestaciones oculares de la toxoplasmosis congénita son las desviaciones oculares de diversos tipos: nistagmus, microftalmia, glaucoma, edema de papila y atrofia óptica.

### Diagnóstico

El diagnóstico no es difícil si se encuentra un recién nacido o un

infante, con una enfermedad general aguda que compromete el sistema nervioso central y los ojos. La prueba del azul de metileno y la de fijación del complemento llegarán a ser positivas a títulos altos tres o cuatro semanas después del comienzo de la enfermedad. Dichas pruebas continúan siendo de gran valor hasta los diez años de edad. Los organismos pueden ser aislados del líquido céfaloraquídeo, de la sangre, o de tejidos obtenidos por biopsia, completando así el diagnóstico. La prueba de hemoaglutinación es útil y puede reemplazar a la prueba de sero-inhibición tintorial, ya que tiene la ventaja de no necesitar toxoplasmas vivos para efectuar

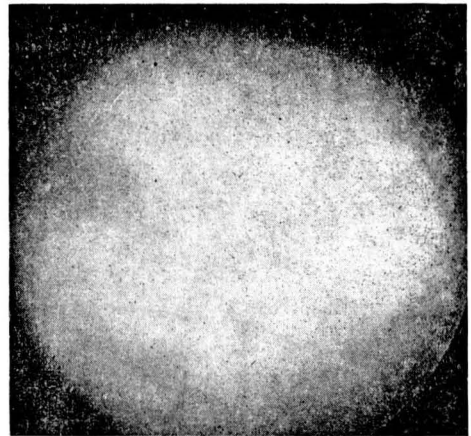


Fig. 8. — Ojo izquierdo: retinitis aguda en el paciente de la figura anterior.

cada evaluación. La prueba de los anticuerpos fluorescentes presenta también actualmente un gran futuro.

### Terapéutica

Las infecciones agudas generales con participación ocular parecen responder satisfactoriamente sólo si la terapéutica es administrada precozmente, en los primeros tres a cinco días. Es probable que una vez establecida la infección, las drogas no son lo suficientemente antitoxoplasmáticas para

### TOXOPLASMOSIS OCULAR EN ADULTOS

En los primeros trabajos sobre toxoplasmosis no había certidumbre de si la toxoplasmosis general adquirida estaba asociada con lesiones oculares. Fueron publicados algunos pocos casos en los que había cambios en los ojos. El descu-

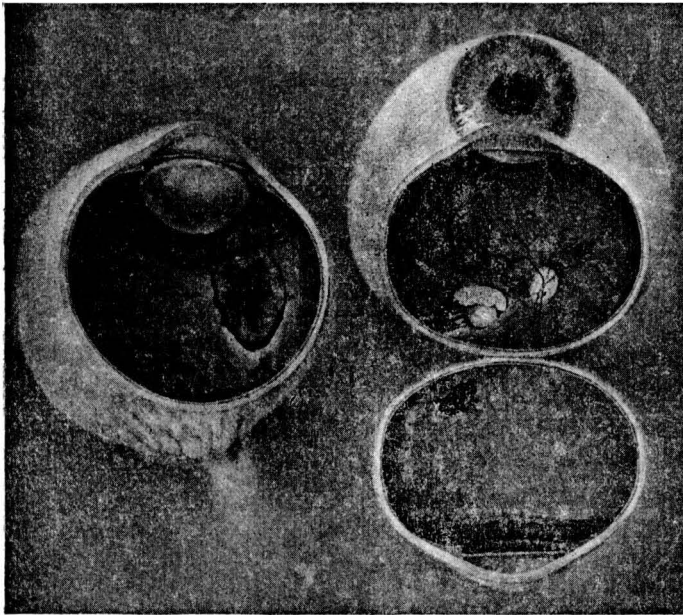


Fig. 9. — Focos, curados, de toxoplasmosis congénita con lesiones satélites.

dominarla. Infecciones subagudas y recurrentes responden asimismo de manera variable y es difícil establecer una serie en la que los resultados terapéuticos sean válidos. Una terapéutica intensiva con *Daraprim* y sulfadiazina en nuestros casos, no nos ha impresionado favorablemente acerca de su efectividad.

brimiento de cincuenta y dos ojos conteniendo toxoplasmas efectuado por la Dra. Wilder en 1952, obligó a tener en cuenta la enfermedad que produce tantas infecciones oculares. Una revisión de trabajos muestra que todos los ojos enucleados con toxoplasmosis presentan un cuadro bastante característico, que puede detectarse



clínicamente en los ojos del enfermo.

No pensemos que, aunque todos los ojos enucleados tienen un cuadro severo de toxoplasmosis, no sea posible que haya formas me-

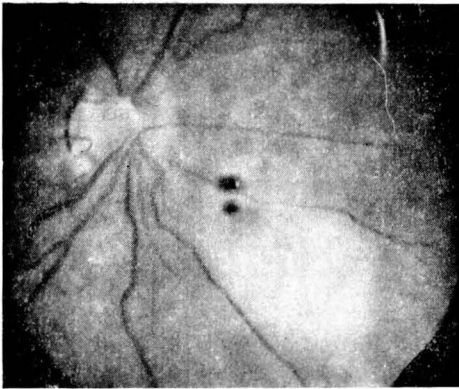


Fig. 10. — Retinitis en toxoplasmosis aguda generalizada.

nos severas y que, por lo tanto, no conduzcan a la enucleación. No se ha comprobado este hecho, pero hay evidencias circunstanciales de que tales cuadros clínicos existen, conforme lo demostraremos.

Estudios en pacientes con enfermedades infecciosas, tales como procesos febriles de etiología desconocida y síndromes semejantes a la mononucleosis infecciosa, muestran que la toxoplasmosis no es una enfermedad rara. Comúnmente ocurre entre los jóvenes en los últimos años de la enseñanza secundaria o en los primeros años universitarios; los toxoplasmas pueden ser aislados frecuentemente de los ganglios linfáticos de estos pacientes y la infección va asociada con un brusco incremento

del título en la prueba de Sabin y Feldman. Algunos estudiantes no sólo tienen una prueba positiva a los anticuerpos heterofílicos, sino también al azul de metileno, y los toxoplasmas pueden ser aislados de sus ganglios linfáticos.

A pesar de la frecuencia de este tipo de toxoplasmosis, nosotros hemos comprobado que la lesión ocular es bastante rara.

La afectación ocular sobreviene largo tiempo después que el período agudo ha pasado. Está, generalmente, asociada con un título bajo a la prueba de sero-inhibición tintorial y relacionado con un alza anamnésica de dicho título. Algunos autores han postulado que la

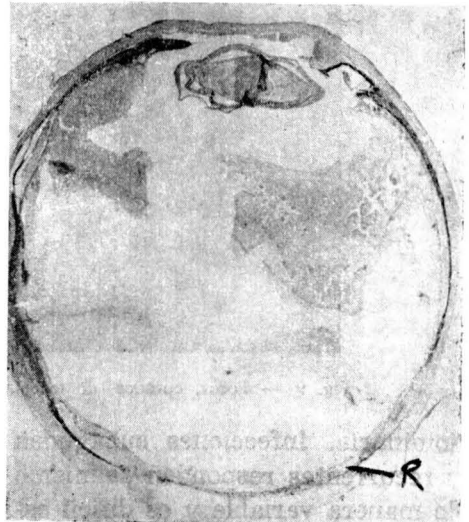


Fig. 11. — Retinitis necrosante (R).

enfermedad es debida a una respuesta alérgica al toxoplasma repentinamente liberado desde los quistes retinianos o al antígeno toxoplasmático que se filtra desde los

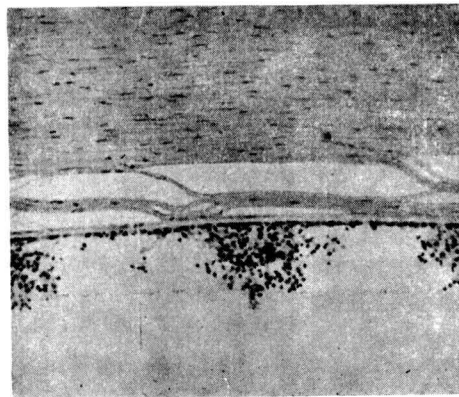
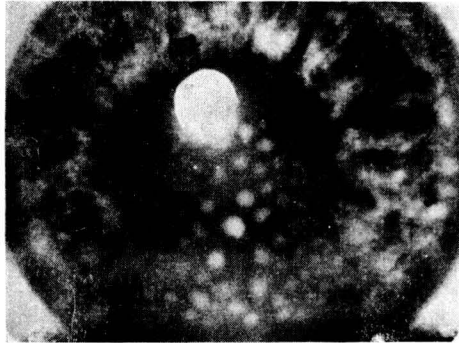


quistes. ¿Cómo podríamos explicar, en otro caso, infecciones de los ojos en personas adultas con ausencia de enfermedad general o historia clínica de infección?

Jacobs ha demostrado que puede existir parasitemia intermiten-

Pueden ocurrir varias formas de toxoplasmosis ocular en adultos:

1. Retinitis aguda asociada con enfermedad general aguda (figura 10).
2. Retinitis recurrente, habitualmente con coroiditis.



Figs. 12 y 13. — Precipitados lardáceos corneales en un caso de retinitis causada por toxoplasmosis.

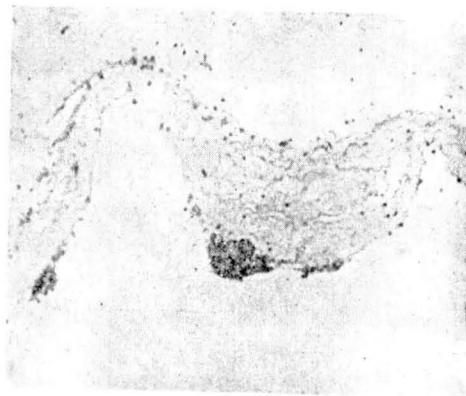
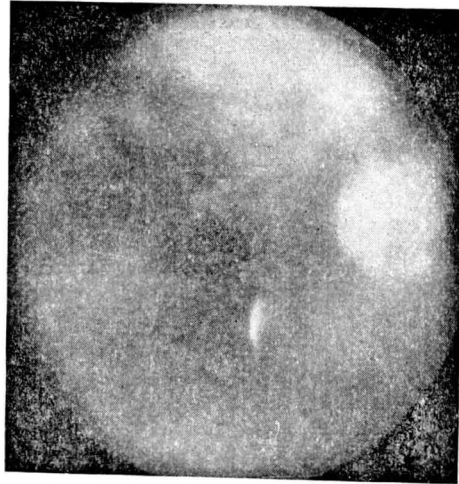
te en pájaros y algunos otros animales hasta un año después de la infección original. Nosotros sabemos también, por estudios serológicos y clínicos, que la infección toxoplasmática puede producir sólo síntomas mínimos.

3. Endoftalmitis aguda.
4. Panoftalmitis no supurativa.

Una vez que los toxoplasmas han ganado acceso a la economía, se alojan en la retina que es el tejido ocular más susceptible. Ocurre una retinitis necrosante aguda

(figura 11), con inflamación secundaria granulomatosa en el tejido uveal adyacente y reacción del polo anterior del ojo en forma de iridociclitis granulomatosa (figs. 12 y 13). Las lesiones retinianas provo-

o anterior. Recurrencias adyacentes al antiguo foco de coroido-retinitis pueden producirse y, de hecho, son bastante frecuentes. La enfermedad dura de tres a doce meses y cura dejando una densa ci-



Figs. 14 y 15. — Aspecto del vítreo en una observación de retinitis debida a la toxoplasmosis. Depósitos lardáceos sobre la limitante posterior del vítreo.

can densa exudación en el vítreo, dificultando el examen del fondo ocular (figs. 14 y 15). Generalmente es afectado sólo un ojo y la lesión puede ser posterior, ecuatorial

o anterior. La sero-reacción es positiva solamente en el suero no diluido. Hay numerosos quistes de toxoplasma en la retina. La sero-reacción no es tan importante para el

diagnóstico como las observaciones clínicas y oftalmoscópicas.

#### Terapéutica

Debe administrarse Daraprim, setenta y cinco miligramos cada 24 horas y sulfonamida triple, dos a cuatro gramos diarios. Esta dosis es indicada para los pacientes que tienen de dos a cuatro días de enfermedad y ha de ser continuada durante 3 semanas. Luego, la sulfaterapia es discontinuada y el Daraprim se reduce a 25 miligramos diarios, durante dos a seis meses. Después del segundo día de tratamiento, usualmente administramos córtico-esteroides (Prednisona), a dosis de 60 a 80 miligramos diarios a las ocho de la mañana. Los casos observados por primera vez después de 4 a 7 días de evolución, generalmente no responden a ninguna terapia; en tales casos usamos distinta dosificación, comenzando con Daraprim y córtico-esteroides durante dos o tres semanas.

Las lesiones que comprometen la mitad nasal del ojo o la retina anterior, generalmente no son tratadas.

La aureomicina ha sido efectiva en muchos casos, aun en animales de experimentación. La 2-sulfanilamino-5-metoxi-piridina (Bayrena) recientemente ha sido encontrada

tan efectiva como el Daraprim y la sulfadiazina, en infecciones experimentales.

La fotocoagulación rara vez evita las recidivas. Al menos que se use cuidadosamente, puede provocar el desprendimiento de la retina. Usada correctamente puede, en algunos pocos casos, ayudar a curar.

#### RESUMEN

1. El toxoplasma es un protozooario parásito, capaz de infectar una gran variedad de huéspedes y células. Produce rosetas y quistes en las células parasitadas. Se divide principalmente por endodiogénesis. Su virulencia es variable. Asimismo, la inmunidad a la infección toxoplasmática varía. La hipersensibilidad, posiblemente, juega un papel importante en las recidivas de las infecciones determinadas por los toxoplasmas.

2. La toxoplasmosis ocular congénita pasa, generalmente, desapercibida en el nacimiento y es descubierta cuando se presentan recidivas.

3. La toxoplasmosis ocular en adultos ocurre en el 1 % de las infecciones generales agudas. Por otra parte, puede aparecer, también, como una enfermedad espontánea con patogenia desconocida.