

Revisiones

Toxoplasmosi al immunocompetent. Toxoplasmosi congènita

G. Verger*

La toxoplasmosi és una infecció produïda per un protozoo, el *Toxoplasma gondii*. Si bé, ara s'en parla més d'ella perquè és una infecció greu i freqüent en els malalts de la SIDA,¹ les manifestacions a les persones immunocompetents són mal conegudes malgrat que és una infecció molt freqüent i quan afecta a una embarassada pot donar manifestacions fetals greus.^{2, 3} Ens ocuparem doncs aquí de la toxoplasmosi a les persones immunocompetents i especialment de la toxoplasmosi de l'embarassada. La incidència d'aquesta infecció determinada per estudis serològics és en les persones adultes del ordre del 55 al 80% depen del àrea geogràfica estudiada.

L'home i els animals es contagien a partir dels ooquistes que expulsen amb la femta els moixos (que són osts definitius) o al menjar carn d'animals infectats que alberguen en els seus teixits quistes tissulars. Per tant, les formes de contagi més freqüents són el contacte directe amb els moixos o amb productes per ells contaminats (aliments vegetals, o bé amb terres o plantes, tal com es dona a les labors agrícoles i de jardineria) i al ingerir carn crua o poc cuita de molts animals domèstics. Altres formes de contaminar-se són la transplacentària (toxoplasmosi congènita)

i per transfusió sanguínia que és rara. La infecció aguda o primoinfecció es manifesta de forma variable, emperò en general lleu, pot ésser completament assintomàtica o be donar lloc a una mononucleosi infecciosa amb adenopaties de les regions cervicals o més generalitzades i aparició a la sang perifèrica de limfomonocits. No acostuma a haver febre alta, ni angines, exantema, hepatitis, esplenomegalia, etc. Són més rares encara la meningitis, encefalitis, miocarditis, etc. Aquesta forma aguda correspondria a la disseminació dels trofozoïts. La forma crònica o latent seria secundària al reforçament de la immunitat i al enquistament del parasit en els múscles i el sistema nerviós. Si la persona afectada no sofreix un derrumbament de la seva immunitat la infecció romandrà sub-clínica tota la vida. Les manifestacions clíniques de la toxoplasmosi crònica en l'individu immunocompetent són per tant quasi inexistentes encara que s'ha descrit i precisament a Espanya com a causa de pericarditis exudativa crònica.⁴ Si una dona embarassada presenta la primoinfecció durant o poc temps abans de quedar embaraçada (fins a dos mesos i excepcionalment fins a 6 mesos)³⁻⁶ podran els trofozoïts atravesar la placenta i infectar al fetus. Malgrat tot, la freqüència de la infecció i les manifestacions que presenta el fill depenen del moment en que l'embarassada s'infecta. Si la infecció és durant el primer trimestre o poc temps abans el percentatge de fetus infectats és relativament baix (6 a 17%) en canvi les manifestacions que apareixen en aquests casos són freqüents i greus. Al revés passa en cas de que l'embarassada adquireixi la primoinfecció en el tercer trimestre del embaràs en el qual cas la majoria de fetus (85%) sofreixen l'infecció però aquesta adquireix una forma subclínica la immensa majoria de les vegades. Les manifestacions més freqüents de la malaltia toxoplàsmica del fetus i nadó són: abort i mort fetal, hidrocefàlia, microcefàlia, calcificacions cerebrals, encefalitis greus, convulsions, alteracions del L.C.R., lesions oculars, hepatoesplenomegalies, icterícia, anèmia, eosinofília, petequies. En alguns

* Cap de Malalties Infeccioses.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
(Barcelona)

casos el nen pot neixer aparentment normal i desenvolupar més tard alteracions clíniques; retard mental, epilèpsia, coriorretinitis. Davant qualsevol de les manifestacions citades s'ha de fer el diagnòstic diferencial amb altres infeccions que si afecten la mare son capaços de provocar trastorns similars: rubeola, infeccions per virus del grup herpes, virus de la immunodeficiència humana, listeria, sífilis i tuberculosi principalment. L'embaràs d'una dona que hagi passat la toxoplasmosi mesos o anys abans de la gestació no presenta pràcticament perill pel fill i, més encara, el seu estat immunitari impedirà la parasitemia i per tant la infecció del fetus. Tampoc està demostrada la relació entre la toxoplasmosi crònica i l'abort habitual, encara que hi ha autors que aconsellen un tractament antitoxoplasma a les dones amb història d'aborts i serologia de toxoplasmosi crònica.³

Un cas especial de toxoplasmosi a les persones immunocompetents és el de la coriorretinitis toxoplàsmica. Aquesta es pot presentar en la infecció congènita i més rarament en la toxoplasmosi aguda del adult (1%). Però les manifestacions clíniques tardanes de la coriorretinitis toxoplàsmica, en general unilateral, es consideren una forma de reactivació d'una infecció congènita o d'una adquirida previament. Representa el 35% de totes les coriorretinitis dels adults i adults joves. Es considera la única manifestació habitual de reactivació al immunocompetent probablement relacionada amb la dificultat de penetració dels anticossos al globus ocular.

El diagnòstic de toxoplasmosi es fa habitualment per mètodes serològics;⁷ la anatomia patològica i la inoculació al ratolí són mètodes usats excepcionalment. El diagnòstic de toxoplasmosi aguda és confirmat serològicament⁷⁻¹⁰ quan es demostra una elevació quadruple en el nivell d'immunoglobulines totals o de les IgG antitoxoplasma, determinades en dos mostres del serum del pacient separades entre sí 2 ó 3 setmanes. També es pot diagnosticar la infecció aguda per la obtenció d'un sol títol significatiu dels anticossos

antitoxoplasma de tipus IgM. Els mètodes usats actualment estàn força perfeccionats encara que hi pot haver, sobre tot en la determinació d'anticossos IgM, falsos positius o positivitats que al persistir més d'un any, donen un fals diagnòstic de toxoplasmosi aguda.

De manera similar, un títol baix però significatiu o estable de anticossos IgG o totals indica una toxoplasmosi crònica i latent. Les proves serològiques usades són nombroses: El «dye test» de Sabin i Feldman, la fixació de complement, la aglutinació directa (AD), l'hemaglutinació indirecta, la immunofluorescència indirecta (IFD), l'immunoenzim-assaig (EIA o ELISA) són les més utilitzades per la determinació d'anticossos anti-toxoplasmes IgG o totals. Hi ha subterfugis per usar variants d'aquests mètodes i determinar els anticossos anti IgM; però actualment els mètodes preferits per determinar aquest tipus d'anticossos són el doble sandwich EIA IgM (DS-EIA-IgM) i l'enzim-immunoabsorbent-assaig (ISAGA). El primer és una variant del EIA i el segon una tècnica que combina les avantatges de l'aglutinació directa amb les del DS-EIA-IgM. Poden presentar algun falç positiu o perllongar-se més d'un any però no donen falsos negatius. Es consideren títols de toxoplasmosi pasada (no aguda) títols de dilució del serum al 1/8 o al 1/16 a la seroaglutinació directa i de 10 a 500 UI en la tècnica de IFI. Per sobre aquestes xifres es aconsellable utilitzar una de les tècniques citades (DS-EIA-IgM o ISAGA) per descartar una toxoplasmosi aguda i en el caso de que no es disposi d'aquestes, repetir la serologia al cap de dos o tres setmanes per veure si el títol és estable o no. Per a una campanya efectiva contra la toxoplasmosi congènita s'hauria de fer previament al embaràs o molt al inici, una prova senzilla (aglutinació directa, IFI), si aquestes detectaven anticossos baixos però significatius (1/8, 1/16 de la primera i 10-500 UI de la segona) a la pràctica és podria garantir que no hi ha perill de toxoplasmosi congènita. Si es detectessin títols alts però estables sense la presència d'anticossos IgM es podria fer la mateixa

afirmació. Si les proves que detecten anticossos IgG són negatives o positives a títols inferiors als específics, s'ha de considerar que la embarassada està en perill d'adquirir la primoinfecció. Se li prohibirà en conseqüència (per manca d'altres mides més efectives) el contacte amb els moixos, recomenat l'ús de guants per fer labors de jardineria o agrícoles, el rentat de les mans freqüents, i sobre tot després dels treballs citats, rentat dels aliments vegetals i abstenir-se de menjar carn poc cuïta. De totes maneres la lluita contra la toxoplasmosi aguda durant l'embaràs no està al nostre país planificada. Es freqüent que es practiquin les proves serològiques més tardiantment inclòs passat el quart mes. Si són negatives o positives a títols baixos les proves que determinen els anticossos IgG o els totals la interpretació és similar a la citada anteriorment i no sol haver problemes. Però si són positives a nivells alts, cap al final del primer trimestre o més tard, ni tant sols una negativitat de les proves que determina anticossos IgM ens garanteix que la gestant no hagi passat una toxoplasmosi al inici del embaràs. Per altra part una positivitat de les proves IgM pot causar una falsa alarma donat que de vegades aquestes proves romanen positives més d'un any. Malgrat tot, combinant dues proves successives que determinin l'oscil·lació dels anticossos totals IgG i una que determini els anticossos IgM les possibilitats d'error són escasses.

El diagnòstic d'una toxoplasmosi aguda del immunocompetent en altres circumstàncies no és difícil amb les proves citades. Convé per això remarcar a) que la activitat de la corioretinitis toxoplàsmica no es relaciona amb el nivell d'anticossos del serum, solament una serologia totalment negativa descarta aquesta etiologia. El diagnòstic hauria de fer-se en tot cas en la demostració d'un nivell alt d'anticossos al líquid acuós, b) la toxoplasmosi del nadó es fa per la troballa de títols creixents d'anticossos tipus IgG (un títol inclús alt pot dependre del pas dels anticossos materns a través de la placenta) o bé per trobar una prova com DS-EIA-IgM o ISAGA-IgM po-

sitiva, ja que les immunoglobulines IgM no atravessen la placenta.

Si es confirma la toxoplasmosi aguda en una gestant en el primer trimestre les opinions es divideixen ja que si per certs autors existeix elevat perill de fetopatia, per altres^{3, 11} el perill és baix i actualment reduïble pel tractament. A més a més no totes les mares que agafen la primoinfecció toxoplàsmica transmeten la infecció al fetus sino globalment, un 12% aproximadament. Tampoc la infecció fetal equival a malaltia fetal ja que el fetus pot presentar i presenta freqüentment infecció asintomàtica, en especial si la infecció es produeix tardiantment. Segons un estudi de Desmont i col·laboradors¹² la possibilitat de toxoplasmosi congènita varia (sense contar la perdua fetal) en les mares infectades al principi del embaràs entre el 1,5% i el 6%, segons si s'adquireix la infecció poc abans de la gestació o molt inicialment^{1, 5} o be durant el curs del primer trimestre (6%).

L'estrategia a seguir durant una toxoplasmosi aguda a l'embarassada podria ésser en principi la següent.¹¹⁻¹³ Al sospitar-se una primoinfecció s'hauria d'iniciar d' immediat un tractament amb espiromicina (3 g al dia per via oral). A continuació completar, si cal, amb les proves per confirmar el diagnòstic. Una vegada confirmat, exposar a la dona la situació, presentant-li les possibilitats d'afecció fetal^{3, 11, 12} i oferint-li si vol un abort terapèutic. Si aquest és rebutjat o no es possible, s'ha de seguir el tractament. L'espiromicina es pot administrar durant tot l'embaràs a la dosi de 3 g i si bé no és la droga més efectiva¹² s'acumula a la placenta i no és tòxica. Alguns autors donen pautes d'espiromicina 2 setmanes de descans en mig de series de tres de tractament. Altres autors prefereixen administrar durant el primer trimestre sulfamides exclusivament (4-6 g al dia) i a partir del segon ajuntar-li la pirimetamina (100 mg el primer dia i 25 després durant 4-6 setmanes). Inclús d'altres consideren que la pirimetamina no és teratògena¹⁴ i per tant es pot administrar des de l'inici. Sempre que s'administrin pirimetamina o sulfamides es donaràn su-

plements d'àcid folínic (15 mg/dia). Però encara hi ha més sobre el diagnòstic i possibilitats de tractament de la toxoplasmosi congènita. Hem dit que solament un percentatge petit de fills de mares amb toxoplasmosi aguda transfereixen la infecció al fetus. Doncs bé, això actualment es pot saber analitzant la sang del cordó umbilical, tècnica que en mans expertes sense perill. L'inconvenient és que per aquest tipus de diagnòstic farà falta esperar a les 20-24 setmanes de la gestació i repetir-ho si es negatiu. Les proves a la sang fetal que s'han mostrades més eficaces per demostrar una afecció del fetus (aplicable solament en el context d'una mare que ha sofert una primoinfecció) són les inespecífiques: eosinofília, trombopenia, elevació de les IgM totals, elevació de la glutamyl-transpeptidasa i de la lactodehidrogenasa, el cultiu de la sang en fibroblastes o la seva inoculació al ratolí. Avui per avui són poc rentables les dades del líquid amniòtic. Per últim també es possible amb estudis ultrasònics seriatos a les mares infectades, diagnosticar precoçment qualsevol alteració suggestiva de toxoplasmosi congènita (dilatació de ventriculs cerebrals, calcificacions, hepatomegalia, ascitis, engruiximent de la placenta, etc.).¹²

El tractament de la toxoplasmosi adquirida del fetus s'ha de fer en tots els casos, tant dels que tenen formes manifestes com subclíniques i durant varis mesos. El subjecte immunocompetent poques vegades necessita tractament. Nosaltres no l'hem aplicat en cap cas, però si es necessari seria aconsellable la pirimetomina i les sulfamides. Quan a la corioretinitis toxoplàsmica no està demostrat que respongui el tractament que malgrat tot es farà junt amb corticoides per evitar l'extensió de la infecció.

Bibliografia

1. Luft BJ, Brooks MD, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 913-918.
2. Aparicio Garrido J. Toxoplasmosis. Ed. Marban. Madrid 1983.
3. Remington JS, Desmots G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*. 2^o edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1983; pag. 143-263.
4. Sagristá J, Permanyer C, Juste C et al. Huge Chronic pericardial effusion caused by *Toxoplasma gondii*. *Circulation* 1982; 66: 895-899.
5. McLeod R, Remington JS. Toxoplasmosis. En: Harrison's. *Principles of Internal Medicine*. 11th ed. New York. McGraw Hill. Book Company. 1987. pag. 791-797.
6. Steinhoff MC. Neonatal sepsis and infections. En: Reese RE, Douglas RG, Jr (eds). *A practical approach to infectious diseases*. 3rd ed. Little Brown, Boston 1986, pag.: 75-94.
7. McCabe RE, Remington JS. The diagnosis and treatment of Toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol*. 1983; 2: 95-104.
8. Desmots G, Naot Y, Remington JS. An IgM immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasma infections. *J Clin Microbiol*. 1981; 14: 486-491.
9. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies of *Toxoplasma gondii*: use of diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1980; 142: 757-766.
10. Araujo FG, Barnett EV, Grenty LO, Remington JS. False-positive anti-Toxoplasma fluorescent antibody tests in patients with antinuclear antibodies. *Appl Microbiol*. 1971; 22: 270-275.
11. Daffos F, Forestier F, Capella-Pauloski et al. Pre-vetal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-275.
12. Desmots G, Forestier F, Thulliez PH, Daffos F, Capella-Pauloski, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985; 1: 500-504.
13. McCabe R, Remington JS. Toxoplasmosis. *N Engl J Med*. 1988; 318: 313-315.
14. Anónimo. Pyrimethamine combination in pregnancy. *Lancet* 1983; 11: 1005-1007.