

# Toxoplasmosis aguda: datos clínicos y de laboratorio en 11 pacientes

G. Moscatelli, J. Altcheh, M. Biancardi, A. Lapeña, G. Ballering y H. Freilij

Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina.

## Introducción

Se describen la clínica y el laboratorio de pacientes inmunocompetentes con toxoplasmosis aguda (TA).

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de pacientes con TA asistidos entre 1996 y 2004. Criterios diagnósticos: clínica compatible (adenopatías generalizadas o cervicales) y serología específica contra *Toxoplasma gondii* (IgG elevada e IgM y/o IgA reactiva). La determinación de IgG e IgM se realizó por ELFA, las IgA por ELISA. Se realizó IgM-CMV, anticuerpos heterófilos, hemograma, hepatograma y fundoscopia.

## Resultados

Se evaluaron 11 pacientes inmunocompetentes con TA, edad media: 8,8 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,6-12,9). Concurrieron entre 1 y 3 meses del inicio de los síntomas. En 10/11 se hallaron adenopatías elásticas, cervicales únicas en tres y generalizadas en siete. Un paciente fue asintomático. La histología del ganglio de un paciente presentó la tríada de Píringer-Kuchinka. Ninguno presentó alteraciones del hemograma, hepatograma y del fondo de ojo. La media de la IgG: 4,143 U/ml (IC 95%: 2,570-5,717). La IgM se detectó en 9/11 (81,8%), la IgA en 7/10 (70%). Todos los pacientes presentaron al menos una de estas dos inmunoglobulinas reactivas. La evolución clínica fue favorable sin tratamiento parasiticida.

## Conclusión

Excepto un paciente asintomático, todos presentaron adenopatías generalizadas y sólo el 27,2% cervicales. Un resultado negativo de IgM o IgA no descarta el diagnóstico. El tratamiento parasiticida es innecesario en esta patología. Es importante pensar tempranamente en esta etiología en niños con adenopatías, esto ahorraría procedimientos invasivos.

## Palabras claves:

*Toxoplasma gondii*. *Toxoplasmosis aguda*. *Adenopatías*. *Serología Anti-Toxoplasma gondii*.

## ACUTE TOXOPLASMOSIS: CLINICAL AND LABORATORY DATA IN ELEVEN PATIENTS

### Introduction

The clinical and laboratory data of immunocompetent patients with acute toxoplasmosis (AT) are described.

### Patients and methods

We performed a retrospective study of patients with AT attended between 1996 and 2004. Diagnostic criteria consisted of compatible clinical findings (generalized and cervical lymphadenopathies) and specific serology against *Toxoplasma gondii* (high IgG and IgM and/or reactive IgA). IgG and IgM determinations were performed by ELFA and IgA determinations by ELISA. IgM-CMV, heterophil antibodies, hemogram, hepatic chemistry were also determined and fundoscopic examination was performed.

### Results

Eleven immunocompetent patients with AT were evaluated. The mean age was 8.8 years (95% CI: 3.6-12.9). The patients were evaluated between the first and the third month after symptom onset. Of the 11 patients, hard elastic lymphadenopathies were found in 10, single cervical lymphadenectomy in three and generalized lymphadenectomy in seven. One patient showed no symptoms. In one patient, nodal histology showed the Píringer-Kuchinka triad. None of the patients showed alterations in the hemogram, hepatic chemistry or fundoscopic examination. The mean IgG value was 4.143 UI/ml (95% CI: 2.570 and 5.717). IgM was reactive in nine of the 11 patients (81.8%) and IgA in seven out of 10 patients (70%). In all patients, at least one of these two immunoglobulins was reactive. In all patients, clinical outcome was favorable without parasiticide treatment.

### Conclusion

Except for one asymptomatic patient, all the patients had generalized lymphadenopathies and only 27.2%

**Correspondencia:** Dr. G. Moscatelli.  
Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.  
Gallo, 1330. C1425-Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: gfmocatelli@yahoo.com.ar

Recibido en febrero de 2006.  
Aceptado para su publicación en agosto de 2006.

**showed cervical lymphadenopathies. A negative IgM or IgA result does not rule out a diagnosis of AT. Parasiticide treatment is unnecessary in this entity. Acute toxoplasmosis should be considered early in children with lymphadenopathies to avoid invasive procedures.**

#### Key words:

***Toxoplasma gondii. Acute Toxoplasmosis. Lymphadenopathies. Anti Toxoplasma gondii serology.***

## INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria causada por un protozoo del orden Coccidia, el *Toxoplasma gondii*; está ampliamente difundida en la naturaleza y afecta a numerosas especies. En el ser humano la prevalencia varía con la edad, la región geográfica y los hábitos alimentarios. Los felinos son los hospederos definitivos, en su intestino se produce el ciclo sexuado y durante su primoinfección eliminan con las heces los ooquistes que contaminan el medio ambiente<sup>1</sup>. El hombre es un huésped intermediario, sólo desarrolla el ciclo asexuado extraintestinal. Las dos formas habituales de adquirir este agente son la ingesta de ooquistes que contaminan el suelo, utensilios, verduras, etc., o de los bradizoitos que se encuentran en los quistes presentes en las carnes de consumo habitual. Se ha comunicado en distintas partes del mundo la infección en el ganado bovino, caprino y porcino<sup>2</sup>. En algunas áreas de Argentina la prevalencia de infección es del 89% en bovinos y del 37,8% en porcinos<sup>3</sup>. Por lo general el ser humano adquiere esta infección en forma esporádica aunque se han comunicado algunos pequeños brotes epidémicos<sup>4</sup>.

*T. gondii* es capaz de producir morbimortalidad grave cuando afecta al embrión, al feto o a un individuo inmunodeficiente. En el ser humano inmunocompetente, aproximadamente el 10% de las infecciones agudas cursan con manifestaciones clínicas, generalmente leves y de resolución espontánea. El cuadro clínico más frecuente es la linfadenopatía que puede acompañarse de otros signos y síntomas generales como hepatomegalia y fiebre. El compromiso ocular es de rara ocurrencia en esta fase de la infección.

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis aguda (TA) son semejantes a las producidas por otros agentes, por lo tanto, el diagnóstico se basa en estudios de laboratorio<sup>5,6</sup>. Si bien el reconocimiento del parásito es el diagnóstico de certeza, es poco empleado por la baja sensibilidad y los altos costes de las técnicas parasitológicas<sup>7</sup>. Por este motivo, el diagnóstico de TA se realiza generalmente mediante la detección de títulos elevados de anticuerpos antitoxoplasma IgG y/o el hallazgo de IgM específica<sup>8,9</sup>. En menor medida son empleadas las técnicas de detección de IgA e IgE específicas.

Son escasas las publicaciones de niños con infección aguda sintomática posnatal; este trabajo comunica las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio presentes en un grupo de niños con TA.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, no comparativo, de las historias clínicas de los pacientes con toxoplasmosis asistidos en el Servicio de Parasitología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, desde enero de 1996 a diciembre de 2004.

Se recabaron los siguientes datos: antecedentes demográficos, examen clínico, fondo de ojo, hemograma, hepatograma, serología específica para *T. gondii* y citomegalovirus (CMV), anticuerpos heterófilos para el virus Epstein-Barr, evolución clínica y de laboratorio.

Nuestro criterio diagnóstico de infección aguda fue: *a)* adenopatías cervicales o generalizadas y serología específica contra *T. gondii*: IgG con títulos elevados (> 300 U/ml) e IgM y/o IgA específica reactiva, y *b)* suero de un paciente que presenta seroconversión.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

### Técnicas serológicas

La determinación de IgG específica se realizó por el método inmunoenzimático con detección final por fluorescencia –ELFA– (VIDAS® TOXO IgG II, BioMérieux®, Lyon, Francia). Los títulos se expresaron en forma cuantitativa en Unidades Internacionales (U/ml). Se consideraron reactivos los sueros cuyos títulos eran  $\geq 8$  U/ml; títulos mayores a 300 U/ml se consideraron elevados.

Las IgM e IgA específicas se determinaron por técnicas de inmunocaptura. La IgM se realizó por la técnica de ELFA (VIDAS® TOXO IgM, BioMérieux®, Lyon, Francia); se consideró reactivo al valor del test (VT) > 0,65. La IgA se procesó por ELISA (PLATELIA® TOXO IgA, BIO-RAD®, Francia). El resultado se expresó como la relación (R) entre el valor de densidad óptica de la muestra/valor de corte dado por el test, considerando positivo resultados > 1,2. Los anticuerpos IgM para CMV se evaluaron por ELFA (BioMérieux, Lyon, Francia) y los anticuerpos heterófilos para el virus Epstein-Barr mediante Monotest®.

## RESULTADOS

### Datos clínicos

De los 158 pacientes asistidos con diagnóstico de toxoplasmosis, 11 cumplieron con los criterios de infección aguda. La edad media al diagnóstico fue de 8,8 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3,6-12,9), con una relación masculino/femenino 1,75:1. Los datos clínicos encontrados se muestran en la tabla 1. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 1 a 3 meses. Las adenopatías generalizadas fue el hallazgo más frecuente. Sus características fueron: consistencia duro-elástica, móviles y mayores a 1 cm de diámetro. Siempre estuvo afectado el grupo ganglionar cervical.

En ningún caso el fondo de ojo evidenció alteraciones. Los pacientes presentaron buen estado general y unos

pocos casos astenia y fiebre. Un niño fue biopsiado debido a la sospecha de enfermedad oncohematológica previo a la realización de estudios serológicos. Se detectó un paciente asintomático por seroconversión de IgG durante los estudios de seguimiento por insuficiencia renal crónica en plan de trasplante. Ningún paciente recibió tratamiento específico.

### Exámenes complementarios

No se evidenciaron alteraciones del hepatograma y del hemograma. La anatomía patológica del ganglio biopsiado informó proliferación de células histiocitoides intrafolliculares y perifoliculares, cumpliendo con los criterios diagnósticos de A. Píringer-Kuchinka para la linfadenitis por toxoplasmosis.

Serología. El título de los anticuerpos IgG específicos en la primera determinación osciló entre 1.607 y 10.848 U/ml. Las IgM específicas fueron positivas en 9/11 (81,8%) y las IgA en 7/10 (70%) (tabla 2). Todos los sueros de los pacientes presentaron al menos una de estas dos inmunoglobulinas reactivas. El estudio de los anticuerpos heterófilos para el virus Epstein-Barr y la IgM-CMV fueron negativos.

### Seguimiento

Se realizó el seguimiento clínico y serológico en 8 pacientes (72%) durante 3 a 21 meses (media: 9 meses).

### Datos clínicos

En todos los casos las adenopatías se resolvieron lentamente y sin complicaciones entre el segundo y tercer mes. La astenia y la fiebre desapareció antes de los 7 días.

### Serología

Los valores de IgG, IgM e IgA permanecieron reactivos en valores elevados (fig. 1), excepto un paciente que negativizó la IgM específica al quinto mes y dos la IgA específica a los 5 y 12 meses.

### DISCUSIÓN

La presencia de adenopatías constituye una causa habitual de consulta pediátrica. Frente a una adenopatía persistente con aumento del tamaño y la consistencia deben considerarse como posibles diagnósticos: síndrome mononucleósico, enfermedades oncohematológicas, tuberculosis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedad por arañazo de gato<sup>10,11</sup>. La TA representa el 5-8% de los casos de linfadenopatías de etiología desconocida.

Las adenopatías de la TA suelen ser generalizadas, siendo común la localización cervical, supraclavicular y suboccipital<sup>12</sup>; suelen ser dolorosas<sup>13</sup> y fluctuar en tamaño a lo largo de la enfermedad. También ha sido descrito el compromiso de ganglios mesentéricos y retroperitoneales acompañado de dolor abdominal. Los ganglios afectados

TABLA 1. Signos y síntomas en 11 pacientes con toxoplasmosis aguda

Signos y síntomas	Número	Porcentaje
Adenopatías	10	90,9
Generalizadas	7	63,6
Cervicales	3	27,2
Astenia	3	27,3
Fiebre	3	27,2
Asintomático	1	9,1

TABLA 2. Resultado de IgG, IgM e IgA específicas al diagnóstico de toxoplasmosis aguda

Serología	+/Total (%)	Título Media (IC 95%)
IgG (ELFA)	11/11 (100)	4,143 U/ml (2,570-5,717)
IgM (ELFA)	9/11 (81,8)	VT 3,31 (1,29-5,33)
IgA (ELISA)	7/10 (70)	R 3,48 (1,93-5,02)

VT: valor del test; Valor negativo < 0,65; R: relación entre el valor de densidad óptica de la muestra/valor de corte dado por el test. Valor negativo < 1,2.

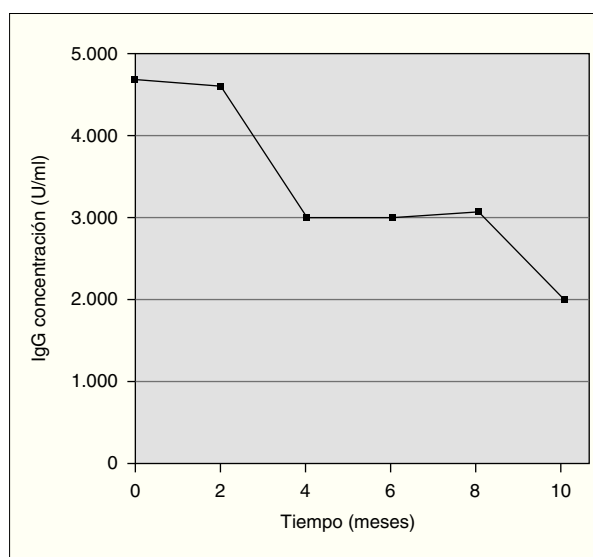


Figura 1. Curva de anticuerpos IgG específica en los primeros 10 meses de seguimiento de 8 pacientes con toxoplasmosis aguda.

generalmente son mayores a 1 cm de diámetro y persisten durante más de 4 semanas<sup>14</sup>, como hemos observado en nuestra serie. Todos nuestros pacientes mostraron una lenta disminución del tamaño de los ganglios afectados hasta su normalización.

Se ha comunicado que la astenia es un síntoma frecuente en pacientes adultos con TA<sup>15</sup>. En raras ocasiones esta entidad se presenta como una miocarditis, polimiositis, neumonitis, hepatitis o encefalitis en sujetos inmunocompetentes<sup>14,16</sup>.

La coriorretinitis es usual en las infecciones adquiridas durante la etapa intrauterina, puede manifestarse desde el nacimiento o a lo largo de la vida. En cambio, en las infecciones adquiridas posnatales la incidencia es baja, suele ser menor al 5%<sup>4,17,18</sup>. No hemos observado compromiso ocular en nuestros pacientes, probablemente debido al bajo número estudiado.

La gran mayoría de las TA no presenta manifestaciones clínicas. Sin embargo, en un brote relacionado con infección por oocistos, más del 50% de los casos fueron sintomáticos<sup>19,20</sup>. El hallazgo de un caso asintomático en un niño en plan de trasplante, avala la necesidad de controlar con serología para *T. gondii* a todo portador de enfermedades crónicas con riesgo de inmunosupresión<sup>21</sup>.

En cuanto a la incidencia del sexo, estudios epidemiológicos de TA en un número importante de pacientes no encontraron diferencias significativas. Si bien hemos estudiado un grupo reducido, observamos una mayor frecuencia en el sexo masculino.

El diagnóstico de certeza en infectología se realiza con el reconocimiento del agente infectante. Para esta endemia, el diagnóstico parasitológico presenta baja sensibilidad, se realiza por histología, aislamiento del protozooario por inoculación en ratón o en cultivo celular, por hibridación o reacción en cadena de la polimerasa<sup>18</sup>. El patrón histológico de la biopsia ganglionar descrito por Piringer-Kuchinka et al<sup>22</sup> ofrece un alto grado de certeza de infección aguda. La tríada característica está formada por: hiperplasia folicular marcada, acumulaciones focales diseminadas de macrófagos epiteloideas que no forman granulomas bien definidos y proliferación de células monocitoides B (histiocitoides)<sup>22</sup>. Dorfman y Remington<sup>23</sup> demostraron una sensibilidad semejante entre la serología de la infección aguda y la histología antes descrita<sup>23</sup>. El paciente biopsiado presentó este patrón histológico y la serología característica de infección reciente. Estas evidencias confirmarían que la serología sería suficiente para el diagnóstico y que no sería necesario realizar estudios anatómopatológicos, lo que evitaría los métodos invasivos.

El diagnóstico de TA habitualmente se basa en métodos serológicos<sup>4</sup>. El único elemento de certeza de infección aguda por técnicas serológicas es la seroconversión, demostrar ausencia de anticuerpos en una muestra y serología reactiva en una segunda. Esta situación que suele observarse durante el control de embarazadas seronegativas, fue demostrado en nuestro paciente asintomático.

Los títulos de IgG luego de la infección aguda pueden permanecer elevados y descender lentamente permaneciendo reactivos toda la vida; a su vez la IgM e IgA pueden persistir por varios meses o años hasta su negativización<sup>24</sup>. Por lo tanto la IgG alta junto a una IgM y/o IgA reactiva son relevantes para el diagnóstico de TA cuando se asocian a las manifestaciones clínicas. En nuestra experiencia la IgM demostró tener mejor sensibilidad que la IgA (81,8 y 70%, respectivamente). Si bien todos los pa-

cientes presentaron un resultado positivo de alguna de las inmunoglobulinas mencionadas, ninguna de ellas fue reactiva en el 100%. Por lo tanto, un resultado negativo aislado de alguna de éstas, no descarta TA. Las IgG específicas permanecieron con títulos elevados a lo largo del seguimiento, las IgM e IgA específicas presentaron un descenso progresivo con negativización en pocos casos.

Habitualmente la TA cursa con linfocitosis, raramente eosinofilia moderada y alteraciones del hepatograma<sup>25</sup>. En nuestra serie no observamos valores anormales del hepatograma ni del hemograma.

El tratamiento etiológico de la TA en pacientes inmunocompetentes no es necesario ya que se trata de una infección autolimitada. Ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento específico y todos tuvieron una evolución favorable. El tratamiento parasiticida en individuos inmunocompetentes con infección aguda debe indicarse sólo cuando existe grave compromiso clínico (miocarditis, hepatitis, encefalitis) o durante el embarazo. La medicación más efectiva es la combinación de pirimetamina con sulfadiazina<sup>14</sup>.

Creemos que es importante pensar tempranamente en TA en niños con adenopatías persistentes, basar el diagnóstico en estudios serológicos, ser cuidadosos con la interpretación de las IgM e IgA específicas y tener presente que el tratamiento parasiticida no es necesario en esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in cats: Fecal stages identified as coccidian oocysts. Science. 1970;167: 893-6.
2. Jacobs L, Remington JS, Melton ML. A survey of meat samples from swine, cattle, and sheep for the presence of encysted *Toxoplasma*. J Parasitol. 1960;46:23-8.
3. Venturini MC, Bacigalupe D, Venturini L, Rambeaud M, Basso W, Unzaga JM, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in sows from slaughterhouses and in pigs from an indoor and an outdoor farm in Argentina. Vet Parasitol. 2004;124:161-5.
4. Altchek J, Freilij H. Toxoplasmosis. En: Meneghello. Tratado de Pediatría Meneghello. 5.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Panamericana; 1997. p. 1077-980.
5. SMI JC. Clinical and diagnostic aspects of human acquired toxoplasmosis. En: Siim JC, editor. Human toxoplasmosis. Baltimore: Williams & Wilkins; 1960. p. 53.
6. Anderson A, Remington JS. The diagnosis of toxoplasmosis. South Med J. 1975;68:1433-43.
7. Altchek J, Freilij H. *Toxoplasma gondii*. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 2.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2000. p. 869-77.
8. Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. J Infect Dis. 1980;142:256-64.
9. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis. 1995;20:781-9.
10. Kelly CS, Kelly RE Jr. Lymphadenopathy in children. Pediatr Clin North Am. 1998;45:875-88.

11. Remington JS. Toxoplasmosis in the adult. *Bull NY Acad Med.* 1974;50:211-27.
12. McCabe RG, Brooks RF, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis.* 1987;9:754-74.
13. Theologides A, Kennedy BJ. Clinical manifestation of toxoplasmosis in the adult. *Arch Intern Med.* 1966;117:536-40.
14. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-76.
15. Durlach RA, Kaufer F, Carral L, Hirt J. Toxoplasmic lymphadenitis-Clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9:625-31.
16. Khan EA, Correa AG. Toxoplasmosis of the central nervous system in non-human immunodeficiency virus-infected children: Case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:611-8.
17. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics.* 1980;66:767-74.
18. Koppe JG, Rothova A. Congenital Toxoplasmosis. A long-term follow-up of 20 years. *Int Ophthalmol.* 1989;13:387-90.
19. Wilson CB, Remington JS. Toxoplasmosis. En: Feigin-Cherry, editor. *Tratado de Infecciones en Pediatría.* 3<sup>ra</sup> ed. México DF; 1995. p. 2278.
20. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet.* 1997;350:173-7.
21. Liesenfeld O, Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in the setting of AIDS. En: Bartlett LG, Merigan TC, Bolognesi D, editores. *Textbook of AIDS medicine.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 225-59.
22. Piringer-Kuchinka A, Martin I, Thalhammer O. Veber die vorzuglich cerviconuchale lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1958;331:522-35.
23. Dorfman RF, Remington JS. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med.* 1973;289:878-81.
24. Pickering L, Peter G, Baker C, Gerber M, MacDonald N. *Toxoplasma gondii.* En: Pickering LK, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 549-53.
25. Apt W, Thiermam E, Niedman G, Pasmanik S. Toxoplasmosis. Ed. Univ. de Chile, Santiago; 1973. p. 80-5.