

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen **23**
Volume

Número **4**
Number




Octubre-Diciembre **2003**
October-December

Artículo:

Toxoplasmosis diseminada en niños. Informe de dos casos

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Toxoplasmosis diseminada en niños. Informe de dos casos

Y ROCÍO PEÑA-ALONSO,* ROSAMARÍA BERNAL-REDONDO,** NORIS PAVÍA-RUZ***

RESUMEN

El término toxoplasmosis se emplea para designar a la enfermedad clínica o patológica que causa *Toxoplasma gondii*, y para referirse a la infección primaria asintomática así como a la persistencia del parásito en los tejidos (crónica o latente). En individuos inmunocompetentes, la toxoplasmosis aguda es una enfermedad benigna que puede pasar desapercibida, sin embargo en individuos inmunosuprimidos la infección se disemina transformándose en una enfermedad grave que pone en riesgo la vida de los enfermos sobre todo cuando no se trata.

Se presentan dos casos de toxoplasmosis en niños: el primero, niño de 7 años con leucemia aguda linfoblástica en tratamiento de inducción a la remisión; el segundo, lactante de 9 meses de edad desnutrida. Uno de los pacientes presentó síntomas neurológicos como primera manifestación de la enfermedad y los dos cursaron con manifestaciones pulmonares graves. En la autopsia se identificaron taquizoítos y quistes de *Toxoplasma gondii* en cerebro, pulmones y miocardio.

Palabras clave: toxoplasmosis diseminada, niños, inmunosupresión.

ABSTRACT

Toxoplasmosis designs the disease caused by *Toxoplasma gondii*, it can be the primary asymptomatic disease, chronic or latent. In immunocompromised individuals is a severe disease that can be a risk for death. We describe two cases of toxoplasmosis in children, one in a patient with leukemia and another in a child with malnutrition. *Post mortem* studies showed *Toxoplasma gondii* parasites in brain, lungs and myocardial muscle.

Key words: toxoplasmosis, immunocompromise, children.

INTRODUCCIÓN

Toxoplasma gondii es un protozoo intracelular obligado del Phylum *Apicomplexa* y la familia *Emeriidae*. Este parásito es de distribución universal y se estima que aproximadamente la tercera parte de la población mundial ha sido infectada. *T. gondii* es capaz de parasitar cualquier tipo de células de los vertebrados, excepto eritrocitos. Los felinos son los hospederos definitivos

del parásito cuyo ciclo sexual se lleva a cabo en el epitelio intestinal donde pasa primero por una fase multiplicativa asexual (esquizogonias sucesivas), seguida por una fase propagativa sexual (gametogonia y esporogonia) la cual termina con la formación de gametos, fecundación y ooquistes que se eliminan al exterior en las heces de los felinos. El hombre, los bovinos, porcinos, ovinos y aves son huéspedes intermediarios del parásito y en ellos se desarrollan las fases asexuales del ciclo de vida de manera que en las células de estos huéspedes se pueden identificar los taquizoítos y los bradizoítos que dan origen a los quistes.¹⁻³ El hombre se puede infectar mediante cinco mecanismos de transmisión: 1) ingestión de ooquistes que se encuentran en agua o alimentos contaminados con heces de felinos; 2) ingestión de quistes contenidos en carnes crudas o semicrudas de huéspedes intermediarios; 3) paso de taquizoítos

* Departamento de Patología. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

** Laboratorio de Parasitología y Micología. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

*** Departamento de Medicina Experimental. UNAM.

Correspondencia: Dra. Y. Rocío Peña Alonso. Departamento de Patología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez 162, México, D. F. CP 06720.

por vía transplacentaria, cuando la madre presenta una infección activa; 4) a través de órganos transplantados que contengan quistes; 5) por transfusión de concentrados de leucocitos infectados con taquizoítos.⁴⁻⁸

En la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la infección primaria por *T. gondii* es asintomática; en ocasiones se acompaña de linfadenopatías y otras manifestaciones clínicas como: fiebre, cansancio, dolores musculares y exantema de la piel que se autolimitan. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos la infección puede ser grave y poner en riesgo la vida; se ha postulado que la enfermedad en estos pacientes puede deberse a una infección primaria que se disemina en ausencia de mecanismos inmunológicos adecuados o bien a una infección latente adquirida antes de la inmunosupresión que se reactiva al disminuir la vigilancia inmunológica; en estos casos los quistes, que se alojan en cerebro, ojos, corazón y músculos, y que contienen los bradizoítos de *T. gondii* se rompen iniciando así ciclos de proliferación rápida (taquizoítos) y diseminación que puede ser fatal para el huésped. Para establecer el diagnóstico es importante tomar en cuenta los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. Debido a que la inmunidad humoral está alterada en los pacientes inmunocomprometidos, la determinación de anticuerpos no siempre es confiable, de ahí la importancia de la identificación del parásito que se puede hacer en biopsias, cultivos, inoculación de animales, tinciones de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa o mediante técnicas de biología molecular.⁹

Se presentan dos casos de toxoplasmosis diseminada en niños que fueron diagnosticados por autopsia.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

Caso 1. Niño de 7 años de edad, procedente de zona rural, y medio socioeconómico pobre. El padre murió a los 36 años de edad de tuberculosis pulmonar, un hermano murió a los tres años por enfermedad no determinada. Ingresó al hospital por fiebre, tos seca, malestar general, adenomegalias y equimosis de dos meses de evolución. Una semana antes de su ingreso recibió 300 mL de sangre fresca donada por la madre. Se le diagnosticó leucemia linfoblástica aguda y faringoamigdalitis por lo que se inició tratamiento

con penicilina. Los primeros días de hospitalización, tuvo picos febriles y sangrado por narinas por lo que se transfundió con paquete globular y concentrados plaquetarios; los hemocultivos fueron negativos. Al quinto día de hospitalización se inició quimioterapia. En los días subsecuentes presentó nuevamente episodios de epistaxis que ameritaron la administración de concentrados plaquetarios y taponamiento nasal; también presentó fiebre y síndrome de dificultad respiratoria caracterizado por quejido y tiros intercostales aunque sin estertores. Recibió esquema completo de quimioterapia después de la cual presentó crisis convulsivas, sin pérdida del conocimiento que se trataron con diazepam. La punción lumbar mostró presión normal y el líquido cefalorraquídeo (LCR) se encontró sin alteraciones. Se inició manejo con fenobarbital y se tomó electroencefalograma que mostró ondas lentas de alto voltaje que se interpretaron como “compatible con daño orgánico” (no se hizo TAC). En los días subsecuentes se mantuvo estable, sin embargo súbitamente presentó cefalea y picos febriles hasta de 39.5°C. El LCR mostró datos de infiltración a SNC por lo que se inició quimioterapia intratecal. Presentó también un exantema maculopapular en cara y extremidades.

Continuó presentando picos febriles, decaimiento y deterioro neurológico. Los exámenes de laboratorio mostraron leucopenia y trombocitopenia. Una punción lumbar mostró presión normal y LCR con predominio de leucocitos polimorfonucleares por lo que se inició manejo con antibióticos. A partir de entonces su respiración se tornó superficial, tenía sibilancias y estertores broncoalveolares diseminados, la gasometría mostró acidosis respiratoria y retención de CO₂, por lo que se decide intubarlo; se maneja con hiperventilación y más adelante con aumento en el tiempo inspiratorio sin lograr mejoría. Su estado neurológico continuó deteriorándose hasta llegar a paro cardiorrespiratorio irreversible.

A la autopsia el peso corporal se encontró en el percentil 10 y la talla en el percentil 25. Había derrame pleural bilateral y los pulmones estaban aumentados de peso y de consistencia. Los ganglios linfáticos mediastinales, mesentéricos y de la porta hepatis estaban aumentados de tamaño. En el sistema ner-

vioso central había zonas de reblandecimiento localizadas en el cerebelo y en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Los cortes histológicos de corteza cerebral, núcleos basales, cerebelo y médula espinal mostraron zonas de necrosis con numerosos quistes y taquizoítos de toxoplasma, así como nódulos de microglia (figura 1). En miocardio se encontró miocarditis con presencia de numerosos taquizoítos intra y extracelulares, daño alveolar extenso en pulmones con formación de membranas hialinas, metaplasia cuboide del epitelio alveolar y numerosos quistes y taquizoítos de *T. gondii* (figuras 2 y 3).

Caso 2. Niña de 9 meses de edad hija de padres jóvenes y sanos que convivía con un primo que padecía tos ferina. Ingresó al hospital con cuadro de un mes de evolución caracterizado por tos en accesos de predominio nocturno que provocaba vómito, cianosis y sibilancias; fiebre hasta de 39°C constante y diarrea, cinco evacuaciones en 24 horas, líquidas verdosas con moco de 15 días de evolución. Había sido hospitalizada en una clínica particular donde se le trató con soluciones parenterales sin mejoría; al darse de alta la niña presentaba indiferencia al medio y decaimiento por lo que acude a hospital pediátrico.

A la exploración física: peso 5,040 g, talla 65 cm, perímetro cefálico 41 cm, temperatura 36.7°C, presión arterial 70/50 mm/Hg. Estaba decaída, indiferente al medio y presentaba cianosis subungueal; pupilas isocóricas con disminución del reflejo fotomotor y desviación de globos oculares a la derecha. Tórax con ruidos intercostales y estertores alveolares; abdomen blando depresible con borde hepático a 4 cm por debajo del borde costal, peristaltismo aumentado. Extremidades hipotróficas, reflejos osteotendinosos disminuidos, llenado capilar lento. A su ingreso presentó crisis convulsivas, se manejó con soluciones parenterales, fenobarbital, diazepam y antibióticos. Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina 12.3 g/dL, hematócrito 36%, leucocitos 11,200, bandas 9%, segmentados 78%. Na 132.5 mMol/L, K 3.1 mMol/L. LCR de aspecto agua de roca, proteínas 330 g/L, glucosa 60 mg/dL, leucocitos 8 por campo. PCO₂ 25.3, CO₂T 24.7 mMol/L, pH 7.24. Continuó con manifestaciones de dificultad respiratoria y falleció a las 24 horas de haber ingresado al hospital.

La autopsia reveló desnutrición grado III, pulmones aumentados de peso y consistencia y hepatomegalia; cerebro con atrofia supratentorial leve, probablemente asociada a la desnutrición. En los cortes histológicos se identificaron múltiples nódulos de microglia asociados a quistes de *T. gondii* en los cortes del cerebro y cerebelo (figura 4), necrosis del epitelio bronquial y alveolar con formación de membranas hialinas y presencia de taquizoítos y quistes de *T. gondii* en células alveolares, miocarditis y hepatitis con presencia de taquizoítos y quistes del parásito.

DISCUSIÓN

Los dos casos corresponden a pacientes inmunocomprometidos: el primero, un escolar que permaneció hospitalizado durante 50 días debido a una leucemia linfoblástica y a las complicaciones que surgieron con el tratamiento de inducción a la remisión. A pesar de la persistencia de los síntomas, no se sospechó la infección y el diagnóstico se estableció mediante autopsia. Este niño estuvo hospitalizado más de un mes por lo que es probable que se haya tratado de una reactivación de la infección aunque no se puede excluir completamente la transmisión a través de la transfusión de sangre total que recibió en su lugar de origen. En el segundo caso, resaltaban dos antecedentes importantes: desnutrición y probable tos ferina que posiblemente condicionaron un estado de inmunosupresión que favoreció la diseminación de una infección de adquisición reciente aunque no se puede descartar por completo la posibilidad de una infección tardía del embarazo que hubiera permanecido en forma latente y que se reactivó por la inmunosupresión secundaria. La autopsia en ambos casos mostró daño pulmonar grave, encefalitis y miocarditis. La neumonía se puede presentar como manifestación única de la toxoplasmosis, aunque es más frecuente que se presente como parte de una infección diseminada en pacientes inmunosuprimidos. Además de los estudios radiológicos, la demostración de taquizoítos en lavado broncoalveolar es de gran utilidad para establecer el diagnóstico.¹⁰ La encefalitis es frecuente en niños inmunosuprimidos y las manifestaciones clínicas más comunes incluyen fiebre, alteraciones de las funciones mentales,

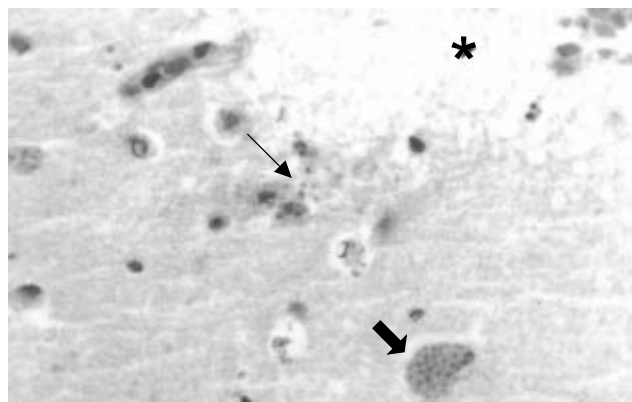


Figura 1. Zona de necrosis (asterisco), taquizoítos (flecha delgada) y quiste (flecha gruesa) de *Toxoplasma gondii* en corte de cerebelo. Giemsa. 100X.

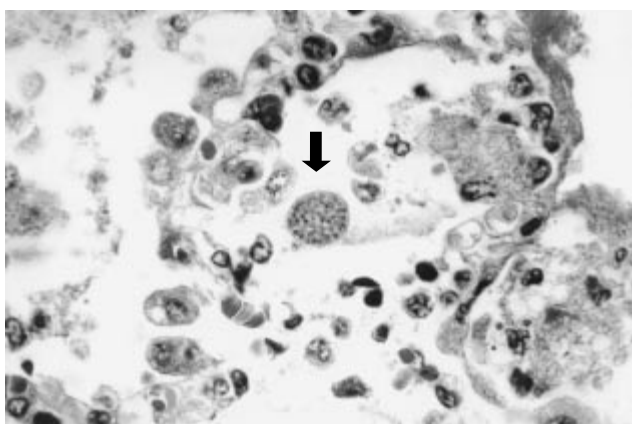


Figura 2. Corte de pulmón. Célula alveolar (flecha) con numerosos taquizoítos de *T. gondii* formando un quiste. HE, 100X.

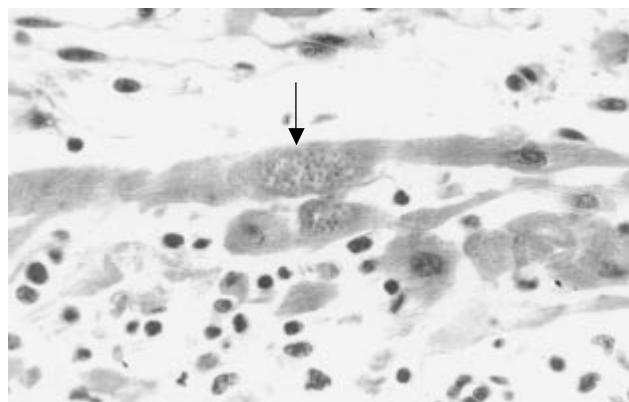


Figura 3. Corte de corazón con miocarditis. Taquizoítos de *T. gondii* en citoplasma de células miocárdicas (flecha). HE, 100X.

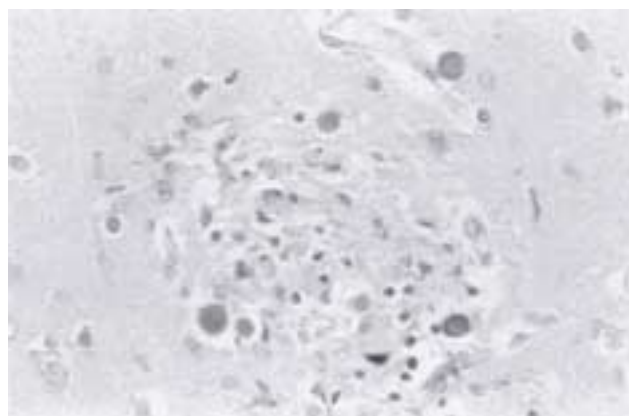


Figura 4. Nódulo de microglia y quistes de *T. gondii* en corte de cerebro. HE, 40X.

cefalea, náusea, vómitos y convulsiones. La mayoría de los pacientes presentan Babinski positivo y el LCR muestra pleocitosis con presencia de polimorfonucleares, predominio de linfocitos y monocitos con elevación de proteínas. La tomografía axial computada permite demostrar anomalías que pueden ser focales o multifocales, unilaterales o bilaterales, isodensas o hipodensas, difusas o con zona de reforzamiento en la periferia las cuales se observan con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales y ganglios basales.¹¹

El término toxoplasmosis se utiliza para describir la enfermedad clínica o patológica que causa *Toxoplasma gondii*, para la infección primaria asintomática

ca y la persistencia del parásito en los tejidos, esto es crónica o latente.^{2-3,12}

Se han descrito varias formas clínicas de la infección por *T. gondii*:

- 1) Adquirida en pacientes inmunocompetentes; en estos casos la enfermedad tiene un curso benigno y es asintomática en la gran mayoría. En algunos se acompaña de linfadenopatías, fiebre, cefalea, cansancio y malestar general; muy rara vez se presentan complicaciones. En un estudio de 107 pacientes con linfadenitis por toxoplasma, solamente uno tuvo neumonía.¹³

- 2) Adquirida o de reactivación en inmunosuprimidos. En estos casos, es frecuente la forma diseminada de la enfermedad y los pacientes pueden debutar con encefalitis, miocarditis o neumonitis. Se han identificado tres grupos de pacientes con alto riesgo para desarrollar esta variedad: los enfermos con SIDA, los receptores de trasplantes de médula ósea, corazón, hígado, riñón y los que reciben transfusiones con concentrados leucocitarios. Se ha especulado que en algunos pacientes la enfermedad se desarrolla por reactivación de una infección latente.¹⁴
- 3) Ocular. Se caracteriza por coriorretinitis y puede ser el resultado de infección congénita o adquirida en la vida posnatal.
- 4) Durante el embarazo. La infección en embarazadas puede causar lesiones graves al feto que incluyen la muerte o secuelas a largo plazo. Es muy importante determinar si la infección por *T. gondii* se adquirió durante el embarazo. La incidencia de toxoplasmosis congénita en los hijos de mujeres que se infectan antes de la gestación es extraordinariamente baja, excepto cuando la mujer está recibiendo corticosteroides o medicamentos inmunosupresores.
- 5) Congénita. En estos casos las lesiones del feto o del recién nacido dependen de la etapa del embarazo durante la cual la madre adquirió la infección. La gravedad es mayor cuando se adquiere en forma temprana, puede ocurrir la muerte in útero o si el producto sobrevive, presentar secuelas graves como la clásica tríada de hidrocefalia/microcefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales. Si se adquiere en los últimos meses de la gestación, la infección puede pasar desapercibida.

El diagnóstico de la infección por *T. gondii* se establece mediante pruebas serológicas, amplificación de secuencias específicas de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); demostración histológica del parásito o sus antígenos; uso de tinciones de inmunoperoxidasa o bien por aislamiento del parásito.

Las pruebas que más se utilizan en la práctica clínica son las determinaciones serológicas de anticuerpos

específicos de tipo IgG e IgM mediante ELISA. Los anticuerpos específicos de tipo IgG aparecen entre la primera y la segunda semana de la infección primaria y alcanzan su pico máximo al cabo de 1 a 2 meses; los niveles de estos anticuerpos disminuyen pero persisten durante el resto de la vida. Los anticuerpos específicos de tipo IgM aparecen más temprano y disminuyen más rápidamente que los de tipo IgG. Los niveles de IgM son útiles para determinar si la infección es reciente o antigua, aunque se ha informado que algunos individuos pueden tener anticuerpos IgM detectables hasta 12 meses después de la infección primaria. En individuos inmunocompetentes en quienes se sospecha la infección por *T. gondii*, se deben hacer determinaciones seriadas y en paralelo de los dos tipos de anticuerpos con 3 a 4 semanas de diferencia. La negatividad de ambos anticuerpos excluye el diagnóstico de toxoplasmosis; la seroconversión de ambos anticuerpos, así como la elevación de IgG mayor de 4 veces sus títulos iniciales corroboran el diagnóstico de infección aguda.

Los anticuerpos específicos de tipo IgA pueden persistir durante meses e incluso más de un año, por lo tanto son de poca utilidad para el diagnóstico de la enfermedad aguda en el adulto. Por el contrario su sensibilidad es elevada cuando se trata de toxoplasmosis congénita debido a que la IgA no atraviesa la placenta y es poco probable que se absorba de la leche materna. En ausencia de anticuerpos específicos de tipo IgM, el diagnóstico de toxoplasmosis congénita se ha establecido con la presencia de anticuerpos de tipo IgG e IgA.^{3,9}

Los anticuerpos de tipo IgE se observan en el suero de adultos con infección adquirida, en niños con infección congénita y en niños con coriorretinitis. Ya que su persistencia en suero es más corta que la de los anticuerpos tipo IgM e IgA, su determinación es útil para identificar la infección de adquisición reciente.^{3,9}

En enfermos inmunocomprometidos es importante hacer una determinación inicial de anticuerpos de tipo IgG, en caso de ser positiva, es conveniente informar a los enfermos acerca de los riesgos de reactivación de la infección y la manera de evitarla cuando ésta resulta negativa. Ante la sospecha de toxoplasmosis aguda en estos enfermos, las determinaciones de anticuerpos IgG e IgM no son de gran ayuda por lo que se

deben utilizar métodos de diagnóstico adicionales para establecer el diagnóstico como PCR en sangre o líquidos corporal o bien estudio histológico utilizando tinciones específicas para *T. gondii*.

La detección de ADN del parásito por la técnica de PCR se ha empleado para establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, ocular, cerebral y diseminada, así como para la detección temprana de la infección intrauterina. Otra de las aplicaciones de esta técnica ha sido demostrar la presencia del parásito en tejidos de biopsia, LCR, humor vítreo y acuoso, lavado bronquio-alveolar y sangre de pacientes inmunosuprimidos. La identificación de taquizoítos en líquidos, sangre periférica y tejidos de biopsia permite establecer el diagnóstico de la infección aguda; en estos casos es útil la tinción de Wright-Giemsa o una más sensible como la tinción de inmunoperoxidasa en la cual se emplea un anticuerpo específico. En la era de los trasplantes, estas dos técnicas han probado su eficacia.¹⁴

El diagnóstico oportuno de toxoplasmosis diseminada en individuos con SIDA, pacientes trasplantados o en tratamiento con quimioterapia, permite instituir el tratamiento específico que consiste en una combinación de pirimetamina y sulfadiazina; esta combinación bloquea el metabolismo del ácido fólico de los taquizoítos. Ambos medicamentos cruzan la barrera hematoencefálica.

La autopsia ha sido una herramienta valiosa para la identificación y comprensión de las enfermedades infecciosas, sobre todo cuando éstas se presentan bajo diferentes condiciones inmunológicas. Por lo que no deja de ser deplorable la disminución del número de autopsias en la mayoría de los hospitales.¹⁵

REFERENCIAS

1. Frenkel JK, Ruíz A. Toxoplasmosis humana. Una revisión. *Acta Med Cost* 1973;16:5-73.
2. Galván-Ramírez ML, Mondragón-Flores R. Toxoplasmosis humana. Guadalajara: Ediciones Cuéllar, 2001.
3. Lynfield R, Guerina NG. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1997;18:75-83.
4. Orihel TC, Ash TC. *Toxoplasma gondii*. In: Parasites in human tissues. American Society of Clinical Pathologists Press. Hong Kong, 1995:38-43.
5. Frenkel JK. La inmunidad en la toxoplasmosis. *Bol Of Sanit Panam* 1986;100:283-299.
6. Mayer JT, O'Connor BJ, Avery R, Castellani W, Carey W. Transmission of *Toxoplasma gondii* infection by liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; 21:511-515.
7. Israciski DM, Remington JS. Toxoplasmosis in the non-AIDS immunocompromised host. *Curr Clin Trop Infect Dis* 1993;13:322-356.
8. Mason JC, Ordelheide KS, Grames GM et al. Toxoplasmosis in two renal transplant recipients from a single donor. *Transplantation* 1987;44:588-591.
9. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl 1):S73-82.
10. Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: A review. *Clin Infect Dis* 1992;14:863-870.
11. 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;16:611-18.
12. Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. 5th Principles and practice of infectious disease. 5th edition. Philadelphia. Churchill Livingstone 2000:2858-2888.
13. McCabe RE, Brooks RG, Dorfman RF, Remington JS. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. *Rev Infect Dis* 1987;9:754-774.
14. Arnold SJ, Kinney MC, McCormick MS, Dummer S, Scott MA. Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:869-873.
15. Schwartz DA, Herman CJ. The importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:769-75.

