

TEMAS DE ACTUALIZACIÓN

Instituto Oswaldo Cruz/ENSP - Fundação Oswaldo Cruz

DIAGNÓSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

Dra. María Regina Reis Amendoeira

RESUMEN

Se evaluó la importancia del diagnóstico de la toxoplasmosis congénita mediante un análisis de las características de las infecciones materna, fetal y neonatal. Se planteó que la clínica sugestiva en el neonato, asociada con un cuadro serológico materno indicativo de infección reciente, tiene valor predictivo de infección congénita.

DeCS: TOXOPLASMOSIS CONGENITA/diagnóstico; COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL EMBARAZO/diagnóstico; TESTS SEROLOGICOS; BRASIL.

INFECCIÓN MATERNA

La toxoplasmosis congénita ocurre cuando la mujer es primoinfectada durante la gestación. La infección aguda en embarazadas no se evidencia en alrededor de 90 % de los casos,¹ en general los signos y síntomas de infección aguda son tan insignificantes que no se resaltan en la historia clínica o no se recuerdan por la gestante. Cuando esta es inmunosuprimida por SIDA, linfomas o corticoterapia, la transmisión congénita puede ocurrir, aun cuando comprobadamente, la mujer tenga historia pasada de infección por *Toxoplasma gondii* y presente un perfil serológico de infección crónica.

Hace poco, *Hassl* y *Tuma*² estimaron que más de 50 % de las grávidas con VIH

positivo e infectadas con *T. gondii* transmitían toxoplasmosis congénita a sus bebés. La infección fetal podría ser atenuada o prevenida si hubiese detección precoz de las gestantes con riesgo (seronegativas) y un posterior seguimiento serológico de estas; así como las que presentasen serología de infección reciente a través de la terapéutica.³

En algunos países como Francia y Austria, de acuerdo con lo que expresa la ley, el pesquiasaje serológico es obligatorio. Tal procedimiento reduce la incidencia de casos de toxoplasmosis fetal con seroconversión de 40 a 7 %.⁴ En Brasil, como en otros países donde el examen de rutina no es realizado, la infección materna solo se diagnostica cuando la indicación serológica es ejecutada por petición médica, conducta no generaliza-

da; o por la sospecha clínica de infección aguda.

En general, la búsqueda serológica de anticuerpos IgG e IgM⁵ se realiza por ensayos como: inmunofluorescencia indirecta (IFI), prueba inmunoenzimática (ELISA) y hemaglutinación indirecta (HAI). La presencia de IgG es suficiente para establecer que un individuo fue infectado. Para los niveles de IgM, que pueden permanecer detectables por 1 año o más por algunas técnicas, un simple resultado positivo no establece que la infección haya sido recién adquirida. Además, en la mayoría de los casos, para poder llegar a un diagnóstico serológico de infección aguda, se hace necesario demostrar la elevación de anticuerpos en muestras seriadas de sueros obtenidos con intervalo de 20 d y analizados en paralelo. Infelizmente, la confiabilidad de los *kits* comerciales varía de forma considerable, el problema puede ser percibido cuando el médico indica el examen y 2 laboratorios emiten los resultados.

La seguridad en la detección de seroconversión en embarazadas es de gran importancia, primero porque un falso positivo puede ocasionar un aborto innecesario, en países en que tal práctica es permitida, y segundo porque la terapéutica inmediata evitaría cuadros graves para el feto.⁴ Es preciso tener seguridad en la identificación de los marcadores serológicos como la rápida elevación de los títulos de IgM, IgA e IgE, pues son estos los indicadores de la toxoplasmosis adquirida.⁶⁻⁸

Para la detección de anticuerpos específicos del isotipo IgG se utilizan técnicas de IFI, hemaglutinación pasiva y ELISA. Las 2 últimas además determinan la avidéz de las inmunoglobulinas G. La primera detección de IgG^{3,9} con un resultado positivo es significativa,¹⁰ pero también deben ser realizados otros ensayos serológicos (para detección de IgM, IgA e IgE) con otras

muestras procesadas en paralelo para tener seguridad en el diagnóstico de una toxoplasmosis activa. Los anticuerpos IgM específicos pueden ser detectados por técnicas de IFI, reacción inmunoenzimática para la captura de IgM específica (ISAGA) o ELISA. La detección de esta inmunoglobulina es de gran valor pues investiga si una embarazada fue o no infectada recientemente. Un resultado negativo rechaza la idea de infección recién adquirida si no ha sido colectado el suero en una fase tan inicial de la infección que la respuesta humoral aún no haya sido desarrollada. La simple detección de IgM, en suero, es difícil de evaluar, de no existir un aumento significativo en los títulos de IgG e IgM en muestras seriadas o con los resultados de otros ensayos (IgA e IgE) que sugieran infección reciente.¹

Para la detección de IgA e IgE son descritos ensayos de ISAGA y ELISA. Anticuerpos IgA, utilizados como marcadores de toxoplasmosis reciente, son detectados en fase aguda, surgen en paralelo con IgM y es su permanencia más limitada que estos. La detección de IgE aún se mantiene poco estudiada, esta inmunoglobulina parece ser prometedora como marcador de infección adquirida recientemente. Datos limitados sugieren que la detección de estos anticuerpos en adultos, con infección aguda, es breve en el tiempo aun más que los niveles de IgM e IgA.

INFECCIÓN FETAL

El diagnóstico prenatal de infección por *T. gondii* es recomendado cuando se establece un diagnóstico de toxoplasmosis adquirida en la gravidez o antes de la concepción y es muy sugestivo teniendo como referencia resultados de pruebas serológicas.^{11,12} Por lo tanto, han sido utilizadas técnicas que evidencien la presencia del parásito como: inoculación

en ratones de sangre fetal obtenida por cordocentesis o de líquido amniótico^{5,13,14} tomado después de la decimoctava semana de gestación.¹² Este es el método más sensible de aislamiento pero se precisan de 3 a 6 semanas para ser obtenidos los resultados, infelizmente, esto lo convierte en poco práctico para el diagnóstico de rutina.

Otra de las metodologías empleadas es el cultivo celular que aunque requiere de menos tiempo, de 4 a 5 d, es menos sensible. Mayor sensibilidad (92 %) y especificidad que los métodos anteriores muestra la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).^{4,5,15} Esta técnica como el *dot blot*^{5,16} parecen ser muy prometedoras, sobre todo porque brindan un diagnóstico preciso de la infección fetal antes de las 20 semanas de gestación, lo que es de vital importancia pues en la actualidad el diagnóstico serológico de infección fetal por *T. gondii* antes de las 20 semanas no es recomendado por razones técnicas, así como porque las respuestas de anticuerpos específicos (IgG e IgA) fetales solo son detectables luego de la maduración del sistema inmune.¹

Otros hallazgos de laboratorio pueden sugerir infección fetal como por ejemplo: aumento de IgM total, eosinofilia, plaquetopenia, elevación de la concentración de gamma-glutamyltransferasa y deshidrogenasa láctica.³ La ultrasonografía puede revelar anomalías como la dilatación de ventrículos cerebrales, el engrosamiento de la placenta y hepatomegalia. La presencia de hidrocefalia y calcificaciones cerebrales¹ es característica pero no es patognomónica de toxoplasmosis congénita.

INFECCIÓN NEONATAL

La enfermedad en el recién nacido puede ser inadvertida en el momento del nacimiento, pero se puede manifestar meses o

incluso años después. Las manifestaciones más comunes en estos casos son la ciorretinitis, que puede ocasionar desprendimiento de la retina, y alteraciones neurológicas.

En los casos más graves de toxoplasmosis congénita el recién nacido puede presentar modificación del volumen craneal, calcificaciones intracerebrales o convulsiones. En los casos subclínicos lo ideal sería la demostración de parasitemia en el neonato, lo que podría ser realizado mediante técnicas de cultivo celular, aislamiento de parásitos en animales o RCP de sangre venosa.

El aislamiento del protozoario y la inmunohistoquímica del material de la placenta son también de gran valor para el diagnóstico.^{17,18} En relación con el diagnóstico serológico, la presencia de anticuerpos IgM en el neonato, puede ser de gran valor pues significa producción por él mismo.¹⁹ Por eso si no es detectado al inicio, se debe repetir la prueba un mes después del nacimiento, porque la producción de IgM puede ser tardía. Para la realización de la técnica se deben eliminar los anticuerpos IgG pues se pueden obtener resultados falsos negativos por acción competitiva de estos, o falsos positivos por acción del factor reumatoideo, lo que es mucho más frecuente en neonatos.³

La presencia de IgA también ha sido valorizada en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. La presencia de IgG en el neonato, de hasta 10 d de nacido, debe ser evaluada con cuidado por causa de la IgG materna de transmisión pasiva. Por otro lado, la clínica sugestiva en el neonato asociada con un cuadro serológico materno indicativo de infección reciente, tiene valor predictivo de infección congénita.¹ En suero del recién nacido la presencia de títulos elevados de anticuerpos IgG, que aumentan o se negativizan, en un período de hasta 18 meses, es indicativo de toxoplasmosis congénita.

SUMMARY

The importance of the diagnosis of congenital toxoplasmosis was evaluated by analyzing the characteristics of the maternal, fetal and neonatal infections. It was stressed that the suggestive clinic in the neonatus, associated with a serological maternal picture indicative of recent infection, has a predictive value of congenital infection.

Subject headings: TOXOPLASMOSIS, CONGENITAL/diagnosis; PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS/diagnosis; SEROLOGIC TESTS; BRAZIL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994;18:853-62.
2. Hassi A, Tuma W. Toxoplasmosis diagnosis in pregnant women infected with human immunodeficiency virus I. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(11):1016-7.
3. Camargo ME. Alguns aspectos atuais do diagnóstico de laboratório da toxoplasmose. *An Acad Nac Med* 1995;155(4):236-9.
4. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, McAleese Descombey D, *et al.* Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989;115:765-9.
5. Amendoeira MRR, Costa T da, Spalding SM. *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909 (Apicomplexa: Sarcocystidae) e a Toxoplasmose. *Rev Souza Marques* 1999;1:15-29.
6. Pinon JM, Chemla C, Villena I, Foudrinier F, Aubert D, Puygauthier-Toubas D, *et al.* Early neonatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: value of comparative enzyme-linked immunofiltration assay immunological profiles and anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin M (IgM) or IgA immunocapture and implications for postnatal therapeutic strategies. *J Clin Microbiol* 1996;34(3):579-83.
7. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990;162:270-3.
8. Pinon JM, Toubas D, Marx C, Mougeot A, Bonnin A, Bonhomme M, *et al.* Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1990;28(8):1739-43.
9. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ämmälä P, Hiilesmaa V, Teramo K *et al.* Toxoplasmosis acquired during pregnancy improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis* 1993;167:691-7.
10. Amendoeira MRR, Souza WJS, Paulino AM, Bonifacio AC, Cordeiro JCA, Vicente RT *et al.* Toxoplasmosis prevalence and potential risk of congenital transmission in Rio de Janeiro - Preliminary results. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995;90(suppl I):290.
11. Coutinho SG, Souza WJS, Camillo-Coura L, Marzochi MCA, Amendoeira MRR. Levantamento dos resultados das reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em 6079 pacientes de ambulatório ou gestantes no Rio de Janeiro realizadas durante os anos de 1971 a 1977. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1981;23(2):48-56.
12. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D *et al.* Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318:271-5.
13. Fricker-Hidalgo A, Pelloux H, Muet F, Racinet C, Bost M, Goullier-Fleuret A, *et al.* Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: comparative value of fetal blood and amniotic fluid using serological techniques and cultures. *Prenat Diag* 1997;17:831-5.
14. Amendoeira MRR. Toxoplasmosis research approach. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997;92(suppl I):38-9.
15. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JC. Rapid prenatal diagnosis of congenital *Toxoplasma* infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *J Clin Microbiol* 1990;28:297-301.
16. Angel SO, Matrajt M, Margarit J, Nigro M, Ilescas E, Pszeny V, *et al.* Screening for active toxoplasmosis in patients by DNA hybridization with the ABGTg7 probe in blood samples. *J Clin Microbiol* 1997;35(3):591-5.
17. García A. Aspectos morfológicos feto-placentários na infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii*. *An Acad Nac Med* 1995;155(4):229-31.
18. García AGP, Faria CS, Vidigal N, Abreu CR Jr, Dias JLA, Coelho JC *et al.* Contribution of the morphological examination (macroscopy and optical microscopy) of the placental to the early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995;90(suppl I):289.
19. Coutinho SG, García AP, Amendoeira MRR, Assumpção M, Albano N. Detection of newborn infants at risk for congenital toxoplasmosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1983;25(1):25-30.

Recibido: 29 de junio del 2000. Aprobado: 5 de julio del 2000.

Dra. *María Regina Reis Amendoeira*. Departamento de Protozoología, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. Av. Brasil, 4365 -Manguinhos- Rio de Janeiro, Brasil CEP 21 045-900.