

Manifestaciones oculares de la toxoplasmosis

R. Escoto

Cirugía de Vítreo-Retina. Unidad de Inflamación. Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona

Correspondencia:

Remberto Escoto

E-mail: escotor@co-barraquer.es

La toxoplasmosis es una infestación por un parásito protozooario intracelular obligado y ubicuo, el *Toxoplasma gondii*. La retinocoroiditis, la cual constituye la manifestación ocular más frecuente, típicamente es recurrente, con una evolución progresivamente destructiva que guarda una estrecha relación con el estado inmunológico del paciente.

Introducción

El *Toxoplasma gondii* (TG) es un parásito cuya infección en la población mundial se estima entre el 13% y el 50%¹. La prevalencia de anticuerpos en suero contra la toxoplasmosis es muy variable y depende básicamente de los hábitos alimenticios, la higiene y el clima. En este sentido, según un estudio basado en 17,658 personas, el 23% presentaron IgG específicos anti-toxoplasma en el suero². La edad es un factor que tiende a incrementar la prevalencia de la seroconversión, en los Estados Unidos el 5-30% de las personas de entre 10 y 19 años son seropositivas, mientras que más del 70% de los individuos mayores de 50 años muestran serologías positivas³⁻⁵.

Aunque se desconozca la prevalencia de la enfermedad ocular en pacientes con infección toxoplásmica, se sabe que existe una mayor severidad asociada a un mal funcionamiento del sistema inmune, como puede ocurrir en el neonato o en el adulto inmunodeficiente⁶⁻⁸. La incidencia de la retinocoroiditis sintomática aguda en personas nacidas en Gran Bretaña se ha estimado en 0.4/100,000/año y para los nacidos en el este de África, de 57/100,000/año⁹. La afectación ocular de la toxoplasmosis congénita alcanza cifras del 80% en un seguimiento de más de 20 años; la prevalencia de la enfermedad ocular en la toxoplasmosis postnatal es desconocida^{10,11}.

Patogénesis

El TG es un parásito intracelular obligado que puede encontrarse en los tejidos y fluidos corporales del huésped, como la saliva, leche, orina y fluido peritoneal. Su morfología varía dependiendo del estadio de su ciclo viral y de su habitat. Puede presentarse en tres formas: el *taquizoito*, *bradizoito* y *esporozoito*.

El *taquizoito* o trofozoito, es la forma infecciosa responsable de la fase aguda de la enfermedad. Es una forma intracelular que penetra las vacuolas citoplásmicas de cualquier célula nucleada, donde luego de multiplicarse se libera y gracias a su movilidad, puede infectar otras células. Cualquier signo de estrés del medio ambiente -como la respuesta

inmune o los antibióticos- puede ser un estímulo para que el parásito se enquiste. A la semana siguiente de la infección aparece la forma enquistada conocida como *bradizoito*.

El *bradizoito* se divide lentamente dentro de la vacuola celular y eventualmente forma parte de la cápsula quística. La pared de un quiste maduro está compuesta por una combinación de elementos del parásito y del huésped, por lo que el *bradizoito* está protegido por el sistema inmune del huésped. El quiste es muy resistente y puede permanecer latente en el huésped por años sin ocasionar daño tisular¹². Tiene predilección por tejidos como la retina, el músculo esquelético, el sistema nervioso central y el corazón, donde puede persistir durante toda la vida del huésped. La medida aproximada del quiste es de 100 μ m y puede contener más de 3,000 *bradizoitos*¹³. Por razones aun desconocidas, el quiste puede romperse, causando la reactivación de la enfermedad con una respuesta inflamatoria intensa.

El ooquiste se produce sólo en las células intestinales del gato y se excreta en las heces. Es la forma más resistente y puede permanecer infeccioso por más de 2 años¹³. Entre 1 y 21 días después de ser excretado, se convierte mediante esporulación, en su forma madura dando lugar a dos esporoquistes, cada uno con cuatro *esporozoitos*. La ingestión de los ooquistes maduros puede causar la infección en el huésped intermedio o definitivo. La esporulación no ocurre en condiciones de temperaturas inferiores a 4°C o superiores a 37°C, lo cual explica la baja incidencia de toxoplasmosis en áreas con temperaturas extremas.

Ciclo de vida

El ciclo de vida del TG se compone de dos fases distintas: la *fase asexual*, que ocurre en todos los huéspedes y la *fase sexual* que sólo tiene lugar en el epitelio intestinal del huésped definitivo. El gato es el único huésped definitivo y en él pueden ocurrir ambas formas de reproducción. Los humanos y animales como el cerdo y el cordero, constituyen el grupo de huésped intermedio y el único tipo de reproducción que puede proveer es la sexual.

El ciclo asexual empieza cuando un huésped susceptible ingiere los ooquistes maduros o quistes tisulares con *bradizoitos* o *taquizoitos* presentes en las secreciones corporales o en la carne cruda. Los *taquizoitos* que alcanzan el estómago son destruidos por los ácidos gástricos, pero muchos de ellos pueden penetrar la mucosa oral gracias a que son muy activos. Las enzimas digestivas destruyen la pared de los ooquistes y de los quistes tisulares, liberando *esporozoitos* y *bradizoitos*. Estos organismos entran en las células del tracto intestinal y se transforman rápidamente en *taquizoitos*, los cuales luego de multiplicarse ocasionan la ruptura

celular, liberándolos. Los *taquizoitos* extracelulares o *taquizoitos* dentro de los leucocitos son transportados por todo el cuerpo vía el sistema linfático y sanguíneo y tienen capacidad de invadir cualquier tejido. Esta infección inicial caracteriza la fase aguda de la enfermedad. Una vez infectado, el huésped produce anticuerpos específicos, los cuales fijan los *taquizoitos* extracelulares, iniciando la erradicación inmune del parásito libre. Aunque la inmunidad humoral es inefectiva contra el parásito intracelular, la inmunidad celular actúa contra la célula parasitada reduciendo la multiplicación intracelular y estimulando el enquistamiento del *taquizoito*¹². Cuando el sistema inmune ha eliminado los *taquizoitos*, los síntomas desaparecen dando lugar a la fase crónica.

El ciclo sexual ocurre exclusivamente en el intestino del gato, el cual se infecta luego de ingerir carne contaminada por los quistes o por ingerir ooquistes esporulados. En el intestino del gato, el *taquizoito* invade las células epiteliales y empieza a multiplicarse dando lugar a los ooquistes. El intervalo de tiempo entre la infección y la aparición de los ooquistes en las heces depende de la forma en que fueron ingeridos los organismos, pero tiende a variar entre 3 y 24 horas. La excreción continúa por más de 20 días, con la eliminación de unos 12 millones de ooquistes en un solo día.

Transmisión

El principal mecanismo de infección humana es por la ingestión de los quistes tisulares que se encuentran en las carnes crudas o poco cocidas. En los Estados Unidos la evidencia de *bradizoitos* en los productos derivados de cordero es del 10-20% y de los del cerdo, del 25-35%. Sin embargo la incidencia en la carne vacuna es del 1%¹⁴. Es posible que los alimentos también puedan infectarse por la manipulación o por la diseminación de insectos.

La segunda ruta de infección en importancia es el contacto con algún material contaminado por las heces del gato infectadas, como el suelo o la basura, lo que puede asociarse a una ingesta accidental o inhalación de los ooquistes. También puede provenir de la ingestión de leche de cabra no pasteurizada, huevo crudo, vegetales mal lavados, transfusión sanguínea o leucocitos, trasplante de órganos o accidentes de laboratorio¹⁴⁻¹⁷.

La infección trasplacentaria puede ocurrir si una mujer es inicialmente infectada durante el periodo próximo previo al embarazo o durante el embarazo. Si antes del embarazo la serología es positiva existen pocas probabilidades de infección al feto, aunque en raras ocasiones, una mujer con una infección latente crónica y parasitemia persistente puede tener un hijo infectado^{18,19}. La reactivación de la toxoplasmosis ocular durante el embarazo en una mujer inmunocompetente, no incrementa el riesgo de transmisión congénita²⁰.

Epidemiología y características clínicas

Toxoplasmosis congénita

La infección intrauterina merece una atención especial. Se ha estimado que afecta a unos 3,000 niños cada año en los Estados Unidos^{21,22}. Aproximadamente el 70% de las mujeres en edad gestante en los Estados Unidos están en riesgo de contraer la enfermedad¹³, pero la incidencia de adquirir la toxoplasmosis durante el embarazo es de sólo 0.2-1%¹⁴. Entre las mujeres que tienen una primera infección durante el embarazo, el riesgo de infección trasplacentaria es del 40%²³.

La severidad de la toxoplasmosis congénita es inversamente proporcional al tiempo de gestación. La transmisión es más frecuente durante el tercer trimestre, cuando el feto puede estar más expuesto a la sangre

materna. Afortunadamente, en este periodo la infección sólo suele ocasionar una forma subclínica de la enfermedad. Si por el contrario la infección tuviera lugar en el primer trimestre, ocasionaría un aborto espontáneo o un recién nacido con enfermedad severa. La tasa de infección trasplacentaria es del 10-17% en el primer trimestre, de 30% en el segundo trimestre y de 60-65% en el tercer trimestre^{20,24}. Algunos autores sugieren que la transmisión trasplacentaria es menor si la madre recibe tratamiento durante el embarazo²⁵⁻²⁸. Sin embargo algunos estudios relacionan la antibioterapia con una reducción en la tasa y severidad de los efectos adversos en los niños infectados, más que un impacto en la tasa de transmisión fetomaterna²⁹.

La manifestación congénita más común es la retinocoroiditis, con una frecuencia del 70-90% de todos los casos^{5,21}. Muchos casos se presentan como una infección subclínica o crónica. El recién nacido puede tener o no cicatrices coriorretinianas (Figura 1 y Figura 2), calcificaciones intracraneales u otras secuelas de infección intrauterina. Meses o años después, estos niños pueden desarrollar los signos y síntomas de afectación del sistema nervioso central, como hidrocefalia o microcefalia, retardo psicomotor o del desarrollo y enfermedad ocular con lesiones retinocoroideas, estrabismo y ceguera. La identificación de la infección subclínica es importante, porque el tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico²².

Algunos niños con toxoplasmosis congénita nacen con signos clínicos de infección activa, pudiendo presentar signos neurológicos y menos frecuentes, la enfermedad generalizada. La afectación del sistema nervioso central se presenta como encefalomiелitis, parálisis, alteración respiratoria, hidrocefalia o microcefalia o calcificación intracraneal. La enfermedad generalizada se presenta con un exantema tipo rash, petequias, equimosis, ictericia, fiebre o hipotermia, anemia, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, neumonitis, vómito y diarrea. Esta forma neonatal generalmente es severa y frecuentemente se asocia a secuelas oculares y neurológicas aun a pesar del tratamiento. Las secuelas oculares más frecuentes son las cicatrices retinocoroideas, catarata, microftalmía, ptisis bulbi, estrabismo, nistagmo y atrofia óptica.

Ocasionalmente, el niño es normal al nacimiento y en los primeros meses de vida desarrolla la enfermedad activa. Aunque esta forma es más común en el prematuro donde se asocia a una enfermedad severa también puede ocurrir en recién nacidos a término donde la enfermedad es menos severa.

Toxoplasmosis adquirida

Típicamente, cerca del 70% de los pacientes inmunocompetentes que adquieren toxoplasmosis son asintomáticos. Aun cuando es sintomática, la enfermedad tiende a ser leve y no específica, dificultando en ocasiones su diagnóstico. La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis adquirida es la linfadenopatía, la cual tiende a afectar uno o múltiples nódulos.

El hecho de que la toxoplasmosis adquirida sea frecuentemente asintomática, hace difícil determinar la incidencia de la toxoplasmosis ocular. Algunos datos la estiman en un rango de entre 2 y el 20%³⁰⁻³². Cuando ocurre la enfermedad ocular como consecuencia de una toxoplasmosis adquirida, ésta puede ser simultánea con la enfermedad sistémica. El intervalo de tiempo entre la enfermedad sistémica y las manifestaciones oculares es variable y puede extenderse de días a años³³⁻³⁵.

Toxoplasmosis en el paciente inmunosuprimido

En el paciente inmunosuprimido existe un alto riesgo de padecer una toxoplasmosis aguda³⁶. La enfermedad puede estar causada por una

reactivación de una infección crónica o puede ser una infección adquirida. El TG causa una enfermedad severa y fulminante en este tipo de pacientes, incluyendo pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trasplantados y menos frecuentemente, pacientes con linfoma^{37,38}. En estos pacientes la toxoplasmosis acarrea un pobre pronóstico y sin tratamiento pueden resultar con complicaciones importantes. El parásito tiene una afinidad por el sistema nervioso central, consecuentemente la afectación intracraneal es la manifestación más común en pacientes con SIDA. Otras afecciones sistémicas menos frecuentes incluyen la neumonitis y miocarditis.

La toxoplasmosis ocular en pacientes con SIDA no es frecuente, tiende a ocurrir en el 1-3%³⁹⁻⁴¹ y de éstos, más del 25% son como resultado de una infección adquirida⁴². La retinocoroiditis toxoplásmica en el SIDA se asocia frecuentemente a encefalitis, de hecho, el 25% de los pacientes con toxoplasmosis ocular tienen una afectación intracraneal. Otro punto de vista es que del 10-20% de los pacientes con SIDA y afectación intracraneal también tienen afectación ocular⁴³.

Las lesiones retinianas toxoplásmicas en el SIDA, a diferencia de como ocurre en los pacientes inmunocompetentes no se desarrollan adyacentes a cicatrices retinocoroideas antiguas, sino que más bien tienden a seguir una distribución perivasculosa lo que sugiere una nueva infección o diseminación del parásito desde otras partes del organismo^{41,42}. Además de esto, la retinocoroiditis en el SIDA tienen otras presentaciones atípicas: tiende a ocasionar amplias áreas de necrosis retiniana⁴⁴, las cuales pueden ser múltiples o no^{37,45} y es frecuentemente bilateral⁴⁶.

El grado de inflamación ocular es variable y depende del conteo de linfocitos al momento de presentarse la enfermedad activa. En general, estos pacientes suelen tener una respuesta inmune celular suficiente para producir un cuadro ocular asociado a envainamiento vascular, vitritis prominente y una uveítis anterior intensa⁴². Además es posible que la inflamación se extienda a la órbita causando celulitis orbitaria y panoftalmítis⁴⁷.

De todas formas, la presentación clínica en estos pacientes es muy variada por lo que debe incluir el diagnóstico diferencial con otras patologías como son la retinitis por citomegalovirus, retinitis sifilítica y necrosis retiniana externa progresiva.

La utilidad de la serología es muy cuestionable en el diagnóstico. Los títulos de IgG en los pacientes con SIDA generalmente no ayudan a diferenciar la enfermedad activa de la latente. Con relación a los títulos de IgM, no siempre resultan positivos por lo que tampoco son útiles para el diagnóstico.

Toxoplasmosis ocular

Se piensa que la gran mayoría de la toxoplasmosis ocular ocurre como consecuencia de la reactivación de una infección congénita. Más del 82% de los pacientes infectados congénitamente no tratados en la infancia, desarrollarán lesiones retinianas en la adolescencia²². Las cicatrices retinocoroideas periféricas son el hallazgo ocular más frecuente, ocurriendo en el 82% de los pacientes. Sin embargo el TG tiene una predilec-

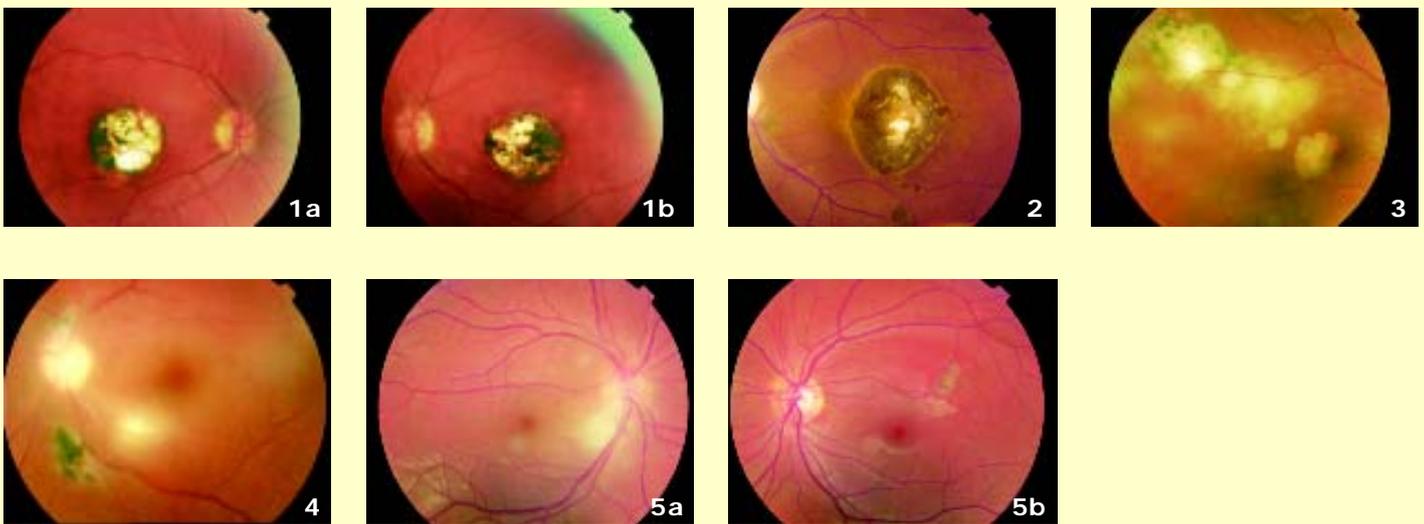


Figura 1. (a y b). Paciente de 26 años diagnosticado de padecer una toxoplasmosis ocular bilateral a los 6 meses de nacido. En las fotografías en color se observa una dispersión pigmentaria asociada a la cicatriz congénita presente en ambos ojos

Figura 2. Fotografía en color de un paciente de 22 años, donde se puede observar una cicatriz toxoplásmica congénita, predominantemente pigmentada, localizada en el polo posterior

Figura 3. Retinitis toxoplásmica activa que coincide con la arcada vascular temporal superior, adyacente a una cicatriz parcialmente pigmentada. Nótese la disposición del pigmento rodeando un área blanquecina central (esclera). En el polo posterior, próximo a la mácula se observa otra cicatriz toxoplásmica, no asociada a pigmento

Figura 4. Retinitis recurrente activa (que coincide con la arteria temporal inferior), a distancia de una lesión toxoplásmica pigmentada primaria, localizada por debajo de la arcada vascular temporal inferior. A nivel de la arteria temporal inferior se observa un depósito intravascular, presumiblemente de inmunocomplejos, que se extiende desde la papila hasta el foco de retinitis

Figura 5. Paciente de 22 años que padece una retinocoroiditis toxoplásmica activa yuxtapapilar en su ojo derecho, de color blanco-grisáceo y de bordes poco definidos (a). En su ojo izquierdo se observa la presencia de una cicatriz pigmentada en el polo posterior como secuela de una retinocoroiditis toxoplásmica anterior no tratada (b)

ción especial por el polo posterior y en particular por la región macular, la cual ocurre en el 76% de los pacientes²². Se desconocen las causas de esta tendencia: es probable que tenga relación con la posible vía de invasión del parásito (a través de las arterias ciliares posteriores o el nervio óptico) o con la génesis de la vascularización, la cual es más temprana en el polo posterior.

La toxoplasmosis ocular tiende a ser una enfermedad recurrente. El mecanismo por el cual sucede este hecho es desconocido. Existen tres teorías que intentan explicarlo, la más aceptada está basada en la liberación de los organismos vivos a partir de la rotura del quiste, los cuales invaden activamente la retina o la liberación de antígenos, que estimulan la retinocoroiditis inflamatoria. Alternativamente, es posible que la respuesta autoinmune pueda desarrollar antígenos retinianos tales como el antígeno S, el cual es consecuencia de la retinocoroiditis^{3,4,5,21,22}. Finalmente, otra teoría sugiere la relación entre las recurrencias y las reinfecciones, la cual está basada en el hecho de que la inmunidad por una infección primaria por toxoplasma no es suficiente para prevenir una reinfección⁴⁸.

Típicamente, las lesiones recurrentes se desarrollan en los bordes de cicatrices toxoplásmicas retinocoroideas antiguas (Figura 3). Las lesiones también pueden ocurrir a distancia de la lesión primaria (Figura 4) o en el otro ojo (Figuras 5a y 5b). Normalmente son únicas, pero también pueden ser múltiples. En los pacientes que presentan una primoinfección adquirida, el foco suele ser unilateral, solitario y sin evidencia de cicatriz retinocoroidea previa.

Clásicamente la lesión inicial empieza en la retina superficial. Como consecuencia de la progresión de la retinitis, puede haber afectación de todo el espesor de la retina, de la coroides e incluso de la esclera.

Oftalmoscópicamente se observa un exudado blanco amarillento o grisáceo, de bordes poco definidos causado por el edema retiniano de alrededor (Figura 5a). El tamaño de la lesión puede ser de 1/10 diámetro del disco óptico, hasta afectar 2 o más cuadrantes. Paulatinamente, los bordes de la lesión se van haciendo más definidos, los exudados y la vitritis disminuyen y la lesión muestra un área central elevada con una coloración que transcurre desde el blanco grisáceo al marrón. Luego de un período de tiempo variable, el foco se pigmenta. El tiempo requerido para que cicatrice una lesión activa es variable y depende de su tamaño, el tratamiento instaurado, la condición inmunológica del huésped y la virulencia del TG^{30,49,50}.

Una cicatriz toxoplásmica curada, típicamente presenta los bordes bien definidos con una atrofia retinocoroidea central y una hiperplasia epitelial pigmentada periférica. En el área de atrofia central, pueden observarse vasos coroideos o la propia esclera (Figura 3). Estas lesiones toxoplásmicas pueden complicarse con una vitreorretinopatía proliferativa, gliosis retiniana o una neovascularización coroidea (Figura 6a-6c y 7a-7d).

La vitritis suele estar presente en todos los casos y en ocasiones puede ser muy intensa. La afectación vítrea puede incluir hemorragia, exudados localizados o difusos y la liberación de pigmento y células inflamatorias (Figura 8). Las opacidades vítreas normalmente tienden a evolucionar hacia una resolución completa, pero cuando es severa y prolongada, puede ocasionar un desprendimiento posterior del vítreo y eventualmente un desprendimiento de la retina.

La afectación vascular, la cual puede ocurrir en la vecindad de la lesión o a distancia (Figuras 9a y 9b), consiste en una vasculitis segmental o difusa provocada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la pared vascular, o puede consistir en el depósito simple de infiltrados

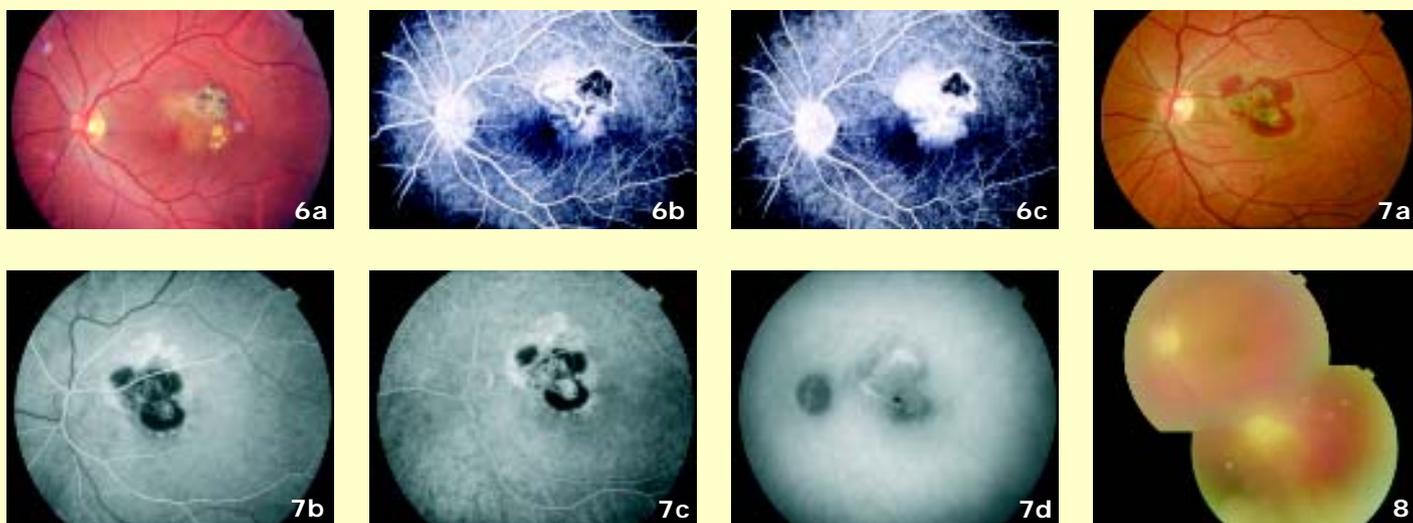


Figura 6. (a). Fotografía en color donde se observan la disposición de exudados duros asociados a una cicatriz toxoplásmica pigmentada extrafoveal. (b y c). Tiempo temprano y tardío respectivamente de la angiografía fluoresceínica, donde se evidencia la neovascularización coroidea que ha surgido como complicación de la lesión cicatricial ocasionada por la toxoplasmosis

Figura 7. (a). Fotografía en color donde se observa una cicatriz pigmentada asociada a un depósito hemorrágico en el polo posterior. (b y c). Tiempo temprano y tardío de la angiografía fluoresceínica, donde se observa una hiperfluorescencia poco definida y mantenida durante todo el angiograma. (d). Tardíamente, el verde de indocianina evidencia la neovascularización subretiniana como causa directa de la hemorragia retiniana observada en la fotografía en color (a).

Figura 8. Fotocomposición en color que muestra una turbidez vítrea moderada, generalizada y homogénea. Se puede observar el foco de retinitis toxoplásmica, que coincide con la arcada vascular temporal inferior

celulares mononucleares. Aunque la vasculitis afecta de forma predominante a las venas, también puede afectar a las arterias y puede asociarse a hemorragia retiniana, obstrucción vascular e incluso neovascularización (Figuras 10a-10d).

Un signo que con cierta frecuencia puede observarse es la arteriitis de kyrieleis (presencia de exudados o placas periarteriales), la cual es de origen desconocido y constituye una respuesta inflamatoria⁵¹ (Figura 10a).

El segmento anterior también puede verse afectado con una reacción inflamatoria que puede ser granulomatosa (Figura 10b) o no granulomatosa. Debido a que nunca se ha demostrado el toxoplasma en el segmento anterior, se piensa que este proceso puede ser el resultado de una reacción de hipersensibilidad al antígeno⁵². La respuesta puede ser una uveítis anterior florida con depósitos en grasa de carnero, sinequias anteriores, depósitos fibrinoides y nódulos de Busacca y Koeppe. Puede ocurrir un edema corneal como resultado a la disfunción endotelial que ocasionan los depósitos (Figura 10c).

Los signos y síntomas de la toxoplasmosis ocular pueden variar con la edad. En niños, puede acompañarse de disminución de visión, estrabismo, nistagmus, leucocoria, coloboma de coroides y microftalmía. Los adolescentes y adultos, típicamente refieren visión borrosa y cuerpos flotantes. Si el segmento anterior está afectado, pueden notar dolor y fotofobia. La causa más común de pérdida de visión es la cicatriz macular, aunque con relación a la forma congénita, en ocasiones puede sorprender el grado de buena visión que pueden llegar a tener algunos pacientes a pesar de padecer de cicatrices extensas²².

Formas atípicas

Toxoplasmosis punteada retiniana externa

Esta forma de presentación se caracteriza por lesiones múltiples y pequeñas de color gris-blancuecino, que se desarrollan en la retina profunda y en el epitelio pigmentado de la retina⁵³. Las lesiones agudas se resuelven, dejando cicatrices finas y granulares de color blanco (Figura 11). No suele asociarse a vitritis, debido a que el proceso está localizado en las capas externas de la retina.

Esta forma punteada ocurre más frecuentemente durante la primera y segunda décadas de la vida. Puede ser bilateral y en ocasiones puede ocurrir que un paciente presente la retinocoroiditis clásica en un ojo y la forma punteada en su otro ojo.

Se desconocen los factores que desencadenan a esta forma de presentación. Es posible que se deriven de un fenómeno inmune relacionado con la exposición a los antígenos retinianos, de hecho está demostrado que los antígenos retinianos pueden desencadenar respuesta inmunológica tanto celular como humoral⁵⁴⁻⁶¹. En cuanto al tratamiento, si no existe peligro para la visión, esta forma de inflamación retiniana no requiere ser tratada⁵⁶.

Neurorretinitis

Típicamente consiste en el desarrollo de lesiones activas localizadas en la región juxtapapilar, afectando la retina y el nervio óptico (Figuras 12a y

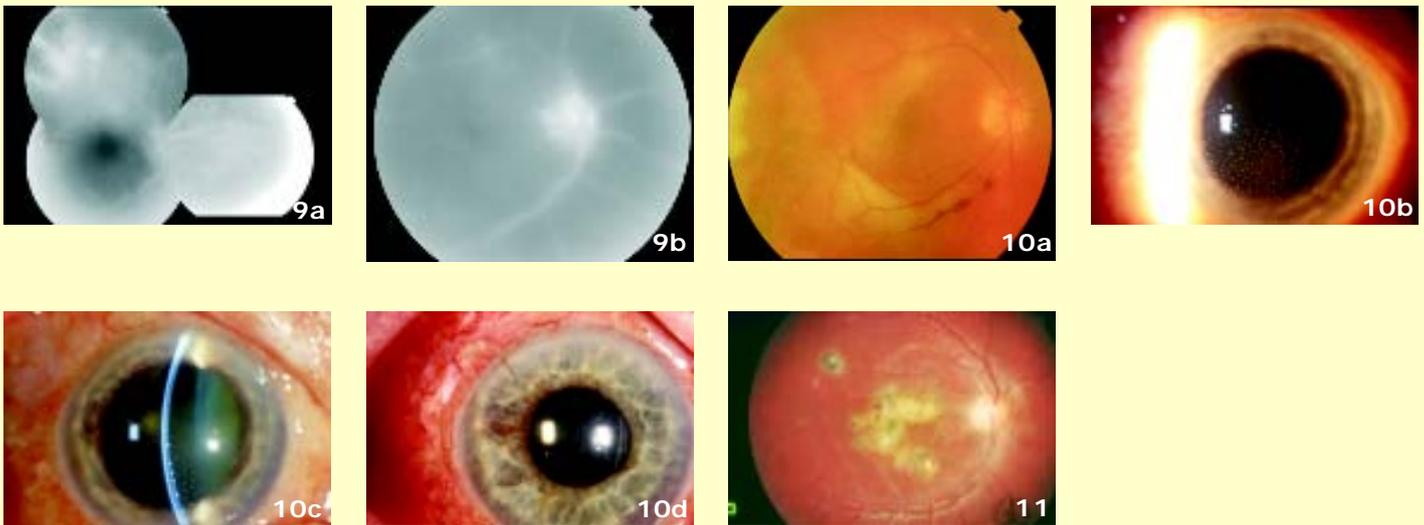


Figura 9. (a). Fotocomposición de tiempos tempranos de una angiografía fluoresceínica que muestra la retinocoroiditis toxoplásmica de unos 7 diámetros papilares, ocupando el cuadrante temporal superior. La leve borrosidad de la imagen está ocasionada por la presencia de una vitritis generalizada. En los cuadrantes nasales se evidencia una isquemia retiniana extensa como resultado de la obstrucción vascular inflamatoria. (b). Tiempo tardío de la angiografía fluoresceínica, donde destaca la vasculitis a distancia, afectando predominantemente las venas desde su emergencia a nivel papilar

Figura 10. (a). Fotografía en color donde se observa las placas periarteriales conocidas como arteriitis de kyrieleis, localizadas en la arteria temporal superior. En la arteria temporal inferior existen depósitos intravasculares, los cuales han conducido a la obstrucción arterial con blanqueamiento retiniano como respuesta a la isquemia. (b). Uveítis anterior de tipo granulomatosa, con los depósitos endoteliales en grasa de carnero dispuestos en la mitad inferior del endotelio, los cuales ocasionan disfunción endotelial con edema estromal. (c). En este paciente, la inflamación se asoció a una hemorragia vítrea con neovascularización iridiana (d), motivo por el que fue intervenido de vitrectomía y extracción de la catarata

Figura 11. Fotografía en color que muestra lesiones aisladas múltiples y pequeñas de color gris-blancuecino en el polo posterior. Debido a la profundidad de las lesiones, no existe liberación de células inflamatorias al vítreo. Estas retinitis se observan asociadas a cicatrices pigmentadas y blanquecinas, estas últimas relacionadas a la afectación y destrucción del EPR durante el estado activo de la inflamación. A nivel de la papila, destaca una moderada palidez temporal.

12b). Puede estar asociada a cierto grado de papilitis, hemorragias, dilatación venosa y vitritis. Esta forma representa una emergencia oftalmológica por lo que requiere tratamiento urgente.

Neuritis

En ocasiones puede ocurrir una papilitis en presencia de una retinocoroiditis por toxoplasma (Figura 13). En estos casos, puede haber una lesión retiniana asociada a una afectación a distancia del nervio óptico. Aunque algunos autores consideran que la base es simplemente un edema reactivo del disco óptico, otros lo relacionan con una inflamación directa del nervio óptico, debido a la marcada disminución de visión que pueden tener algunos pacientes. Esta forma también requiere tratamiento inmediato.

Iridociclitis heterocrómica de Fuchs

Algunos estudios establecen una correlación entre la toxoplasmosis y la iridociclitis heterocrómica de Fuchs, pero no existe ninguna evidencia de una posible relación causa-efecto⁶²⁻⁶⁴. Aunque algunos estudios no establezcan una asociación significativa⁶⁵, la incidencia de lesiones coriorretinianas sugestivas de toxoplasmosis en pacientes con heterocromía de Fuchs es mucho más elevada que la esperada para la población normal, alcanzando cifras de entre el 8-65%⁶⁶. Algunas teorías intentan explicar esta asociación. Es posible que la inflamación retinocoroidea primaria desencadene la producción de anticuerpos capaces de establecer una reacción cruzada con los antígenos del segmento anterior, causando una uveítis anterior de bajo grado⁶⁶.

Otras presentaciones poco frecuentes de la toxoplasmosis ocular incluyen lesiones de pseudoretinitis (edema retiniano aislado en una retinitis

toxoplásmica), lesiones periféricas tipo banco de nieve (en ocasiones difíciles de observar por la frecuente asociación con catarata y vitritis intensa) y la retinopatía pigmentaria unilateral, la cual guarda similitud con la retinitis pigmentosa⁶⁷.

Complicaciones

La complicación más común de la toxoplasmosis ocular es el glaucoma, el cual guarda relación con la obstrucción mecánica de la malla trabecular por fibrina, células inflamatorias o detritus. En este caso, la presión se puede controlar con tratamiento antiinflamatorio.

Otras complicaciones incluyen catarata, hemorragia vítrea, vitreoretinopatía proliferativa, desprendimiento de la retina, membrana epirretiniana, edema macular cistoideo, agujero macular, oclusión vascular retiniana, neovascularización retiniana, atrofia óptica y ptosis. La catarata puede ser el resultado de la inflamación vítrea severa o del uso de corticosteroides sistémicos y locales. El tipo más frecuente es la catarata subcapsular posterior.

La vitreoretinopatía proliferativa puede ocasionar una hemorragia vítrea, desprendimiento de la retina traccional o regmatógeno y tracción macular. El propio fenómeno inflamatorio puede asociarse a una proliferación con migración celular ocasionando una membrana epirretiniana, la cual a su vez puede tener relación con el edema macular (el cual también puede ocurrir como respuesta a la inflamación crónica). Los quistes maculares que se derivan de esta situación pueden ser el origen de un agujero macular, debido al desarrollo de fuerzas tangenciales ocasionadas por la membrana limitante interna y por la hialoides posterior engrosada.



Figura 12. (a). Paciente de 18 años que presenta una retinitis yxatapapilar con afectación del nervio óptico. Dos meses después del tratamiento se observa una completa inactividad de la lesión inflamatoria. Destaca la palidez papilar residual asociada a pigmento retiniano alrededor, como secuela del proceso inflamatorio (b).

Figura 13. Fotografía en color donde se evidencia el foco de retinitis que coincide con la arcada vascular temporal inferior sin afectar, al menos de forma directa, al nervio óptico. A nivel de la papila destaca una borrosidad moderada de sus márgenes.

Figura 14. (a). Fotografía en color que muestra dos focos de retinitis toxoplásmicas activas y una cicatriz pigmentada ocasionada por una inflamación anterior, localizadas por encima de la papila. (b y c). Tiempo temprano y tardío respectivamente de la angiografía fluoresceínica, donde se observa la hipofluorescencia asociada al efecto pantalla que ejerce la lesión, las cuales, tardíamente se mantienen, pero con cierta difusión de colorante a su alrededor. (d y e). Tiempo temprano y tardío respectivamente de una angiografía con verde de indocianina, donde se evidencia la extensión real del foco inflamatorio y confirman, debido a la hipofluorescencia mantenida, que la retinitis afecta las capas profundas de la retina.

Las obstrucciones vasculares retinianas pueden ocasionar anastomosis vasculares retino-retiniana y retino-coroidea. La retinocoroiditis necrotizante normalmente se relaciona con una disrupción de la membrana de Bruch, lo que predispone al desarrollo de una neovascularización coroidea (Figuras 6a-6c y 7a-7d). La atrofia del nervio óptico se asocia a las lesiones peripapilares o a las localizadas en el haz papilo-macular (Figuras 12a y 12b). Finalmente, la ptisis bulbi es una complicación rara, pero puede presentarse en caso de un tratamiento inadecuado.

Diagnóstico diferencial

En el recién nacido, la toxoplasmosis congénita debe diferenciarse de otras infecciones como la rubéola, citomegalovirus, herpes simple, sífilis, tuberculosis y SIDA.

Las lesiones toxoplásmicas recurrentes adyacentes a cicatrices retinocoroideas pueden simular una coroiditis serpiginosa, donde es típico la disposición helicoidal de las lesiones abarcando el área peripapilar y donde la reacción del segmento anterior o vítreo es prácticamente nula. Otras condiciones que deben considerarse en el diagnóstico diferencial incluyen la retinitis necrotizante asociada al herpes, retinitis fúngica o séptica, toxocariasis, sarcoidosis, sífilis y tuberculosis.

En la toxoplasmosis punteada debe considerarse otras entidades como la epitelopatía pigmentada placoide multifocal posterior aguda, la corioidopatía puntata interna, la coroiditis multifocal y la neurorretinitis subaguda unilateral difusa. La neuritis toxoplásmica debe diferenciarse de la neuritis óptica asociada a sarcoidosis y citomegalovirus.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de toxoplasmosis se realiza mediante la demostración directa del organismo en los tejidos o fluidos corporales, ya sea por cultivo *in vitro*, por inoculación y cultivo en el peritoneo de la rata (68) o por medio de la cadena en reacción de la polimerasa. La demostración directa del parásito resulta más fácil durante la fase aguda, cuando los trofozoitos pueden encontrarse en los fluidos corporales como la sangre, el fluido cerebroespinal, la orina y la leche materna. En esta fase es posible identificar el TG mediante la tinción de Giemsa. En la fase crónica ocasionalmente pueden identificarse quistes tisulares mediante la biopsia y tinción con hematoxilina y eosina o con plata.

En realidad la demostración directa del parásito ya sea por medio de la inoculación o por medios histopatológicos tiene un alto valor diagnóstico pero generalmente no resulta práctico porque es difícil que crezcan parásitos *in vitro* y difícil de detectar *taquizoitos* y quistes tisulares histopatológicamente. De forma que estos estudios no se emplean de forma rutinaria, más bien se reservan para los casos donde el diagnóstico es incierto.

En la práctica, los métodos serológicos son la principal herramienta para confirmar la exposición al TG. Aun así, la alta prevalencia de títulos de toxoplasma positivos en la población general hace que en ocasiones el diagnóstico serológico sea complicado. Aunque la determinación de títulos seriados puede ser importante para establecer un diagnóstico debido a su incremento, los títulos séricos no se correlacionan con la regresión de la infección, lo que hace innecesario repetir las pruebas durante o después del tratamiento.

Las pruebas serológicas disponibles para la detección de los anticuerpos específicos contra el toxoplasma incluyen la tinción de Sabin-Feldman,

fijación del complemento, hemoaglutinación, anticuerpos inmunofluorescentes, ELISA y la aglutinación de inmunoabsorbentes.

En el niño, el diagnóstico de toxoplasmosis se determina por una combinación de los resultados serológicos y la clínica. Como la IgG se transmite pasivamente al feto, su detección no tiene valor diagnóstico. Posteriormente, los IgG maternos disminuyen en la circulación del niño, desapareciendo por completo a los 18 meses. Si los títulos permanecen constantes o se incrementan a la semana de vida, se puede considerar el diagnóstico de infección fetal. Sin embargo, la mejor evidencia de toxoplasmosis congénita es la identificación de IgM e IgA.

Una infección adquirida recientemente provocará una elevación de los títulos de IgM, IgA e IgE. Con relación a los IgG, su valor tiende a ser bajo tanto en la infección reciente como en la crónica. Sin embargo para diferenciar entre estas dos posibilidades, se pueden repetir las pruebas serológicas con intervalo de 2 a 4 semanas. Si los títulos tienen tendencia a subir es indicativo de infección reciente.

Toxoplasmosis ocular

El diagnóstico de toxoplasmosis ocular usualmente se basa en los hallazgos clínicos. Las pruebas de laboratorio son útiles para apoyar el diagnóstico cuando las manifestaciones oculares son atípicas. El diagnóstico no debe depender sólo de las pruebas serológicas, es posible que el estímulo antigénico que se deriva de la lesión activa en un ojo no sea suficiente para elevar los títulos de anticuerpos sistémicos. En la toxoplasmosis ocular la correlación entre los niveles séricos de anticuerpos y la enfermedad activa es pobre. No es raro encontrar títulos de anticuerpos IgM e IgG bajos o incluso negativos en pacientes con síntomas agudos de toxoplasmosis ocular. Es por este motivo que debe emplearse el suero no diluido para la detección de anticuerpos anti-toxoplasma en la patología ocular.

En pacientes con lesiones atípicas, la serología positiva sugiere sólo un diagnóstico presuntivo. Otra forma diagnóstica es la determinación de anticuerpos en el humor acuoso, sobre todo en pacientes donde el diagnóstico no está claro. En este caso para determinar la producción intraocular de anticuerpos, se debe comparar el nivel encontrado en el humor acuoso con el suero. Este ratio se conoce como el coeficiente de Witmer-Desmonts. Considerando este valor, en un paciente inmunocompetente se pueden dar tres condiciones:

1. Si es inferior a 2, significa que no existe actividad ocular de toxoplasmosis.
2. Entre 2-4, es sugestivo de enfermedad ocular activa.
3. Igual o superior a 4 es diagnóstico de toxoplasmosis ocular activa⁶⁹.

Reacción en cadena de la polimerasa

Esta prueba constituye una herramienta útil, especialmente si las pruebas serológicas no ayudan al diagnóstico. De esta forma se pueden evaluar muestras de vítreo o acuoso con una alta sensibilidad y especificidad para la secuencia de DNA del toxoplasma.

Angiografía fluoresceínica y verde de indocianina

Los estudios tempranos de la angiografía fluoresceínica muestran una hipofluorescencia central debido al bloqueo ocasionado por el foco de retinocoroiditis. Más tardíamente, ocurre escape del colorante abarcando los márgenes de la lesión (Figuras 14a-14c). Esta prueba también resul-

ta útil evidenciando las demás formas clínicas, como la vasculitis y oclusiones vasculares (Figuras 8a y 8b), comunicaciones arteriovenosas retinianas o retinocoroideas, edema macular y neovascularización coroidea (Figuras 6a-6c y Figuras 7a-7c).

El verde de indocianina muestra hiperfluorescencia o hipofluorescencia temprana (dependiendo de la profundidad de la retinitis) con hiperfluorescencia tardía. En el caso de que la lesión sea profunda, es posible observar una hipofluorescencia mantenida en todo el tránsito del estudio (Figuras 14d y 14e). Es útil para el diagnóstico temprano de la recurrencia de la toxoplasmosis ocular ya que puede identificar un área de reactivación no observado en el examen fundoscópico o en la angiografía fluoresceínica. También ayudaría en la detección de una neovascularización coroidea subretiniana, que pueda estar asociada a la retinocoroiditis (Figuras 7a-7d).

Tratamiento

Médico

El tratamiento clásico consiste en pirimetamina, sulfamidas y corticosteroides. A pesar de las investigaciones y el desarrollo de nuevos fármacos, todavía no se ha encontrado el ideal que pueda destruir los quistes y prevenir las recurrencias. Actualmente los tratamientos se limitan a tratar la enfermedad activa (el taquizoito).

Para la toxoplasmosis sistémicas en el recién nacido, la embarazada, pacientes inmunodeprimidos y la enfermedad sintomática, está indicado realizar el tratamiento. La enfermedad crónica, sin actividad, no requiere ser tratada. Como la toxoplasmosis es autolimitada, algunos autores sugieren tratar sólo las lesiones que pueden poner en peligro la visión. Se ha demostrado que no existe diferencia en cuanto al tiempo de resolución de las lesiones activas con o sin tratamiento con pirimetamina, sin embargo se ha encontrado una reducción significativa en el tamaño de la cicatriz retinocoroidea residual en los pacientes tratados⁷⁰.

En general, las indicaciones para el tratamiento médico incluyen los siguientes criterios:

- Una lesión localizada a menos de dos discos de diámetro del nervio óptico
- Una lesión dentro de las arcadas temporales
- Una lesión próxima a los grandes vasos retinianos
- Una lesión que induce hemorragia sustancial
- Una lesión asociada a una reacción inflamatoria intensa
- Lesiones crónicas extensas independientemente de su localización
- Turbidez vítrea severa
- Disminución de dos o más líneas de agudeza visual
- Persistencia de la inflamación por más de un mes
- Retinocoroiditis toxoplásmica congénita en el primer año de vida
- Un recién nacido diagnosticado de toxoplasmosis congénita sin importar la presencia de lesiones oculares
- Cualquier lesión en un huésped inmunocomprometido

Debido a que las lesiones activas pueden asociarse a edema o tracción macular, vitritis o desprendimiento de la retina, algunos autores recomiendan tratar todo tipo de lesiones activas. Además, las lesiones activas producen *taquizoitos*, los cuales pueden diseminarse a distancia y enquistarse en la retina. El tratamiento de las lesiones activas reduce el número de *taquizoitos* y teóricamente disminuyen la posibilidad de reactivación.

Pirimetamina

Este fármaco interrumpe el ciclo metabólico del parásito ya que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa e impide la conversión de ácido fólico a folínico, esencial para la síntesis del DNA y RNA. Los efectos adversos incluyen la supresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica, simulando una deficiencia de ácido folínico. Este efecto es reversible mediante la administración de ácido folínico o al interrumpir el tratamiento. Es recomendable que su administración se asocie a un seguimiento semanal del estado hematológico del paciente, mediante un hemograma completo. Si el conteo plaquetario baja a 100,000/ml o los leucocitos bajan por debajo de 4,000 células / μ l, el tratamiento debe ser suprimido. Para prevenir estos posibles efectos, la pirimetamina debe asociarse a la administración del ácido folínico.

Hay que tener presente que está contraindicado en el primer trimestre del embarazo debido a sus efectos teratogénicos.

Sulfamidas

Son sinergistas de la pirimetamina. Antagonistas del ácido paraminobenzoico, por lo que impiden su utilización por parte del parásito para la síntesis del ácido fólico.

Como las sulfamidas pueden precipitar en la orina, los efectos secundarios pueden incluir hematuria, cristaluria y daño renal. Para evitar esta complicación, se requiere una hidratación adecuada para lograr una excreción de al menos 1,500 ml/día de orina. Otros efectos pueden incluir la anemia hemolítica y la agranulocitosis, los cuales pueden ocurrir respectivamente en el 0.05% y 0.1% de los pacientes⁷¹. Las reacciones de hipersensibilidad son muy variables y pueden incluir la fotosensibilidad o un tipo severo de Stevens-Johnson afectando la piel y mucosas. Están contraindicados en pacientes con deficiencia de la glucosa 6-fosfato dihidrogenasa, por el riesgo potencial de anemia hemolítica, y en el tercer trimestre de gestación, porque puede interferir en el metabolismo de la bilirrubina fetal.

Ácido folínico

Se emplea como adyuvante en el tratamiento de los fármacos antifolatos. El ácido folínico puede ser utilizado por las células humanas pero no por el parásito. Previene la supresión de la médula ósea causada por la pirimetamina y por otros antagonistas del ácido folínico.

Clindamicina

Inhibe la síntesis de proteína en los ribosomas y actúa de forma sinérgica con la pirimetamina y las sulfamidas. Posee una buena penetrancia ocular y se concentra en la coroides. Aunque en animales de experimentación reduzcan el número de quistes tisulares, no parece reducir las recurrencias⁷². Los efectos adversos asociados incluyen rash cutáneo (10%), diarrea (2-20%) y colitis pseudomembranosa (0,01-10%).

Espiramicina

Es menos efectiva y menos tóxica que la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, lo que le convierte en el fármaco de elección en la embarazada. Alcanza una concentración elevada en la placenta y no se han descrito efectos teratogénicos. Puede reducir la incidencia de transmisión congénita.

Atovacuone

Interfiere en el metabolismo mitocondrial y tiene una potente acción contra el taquizoito. En animales de experimentación se ha demostrado que reduce el número de quistes en el tejido cerebral luego de la infección aguda o crónica⁷³. Es efectivo en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular pero no previene las recurrencias. No se han descrito efectos adversos de importancia, sólo un rash maculopapular transitorio. Actúa de forma sinérgica con la pirimetamina, sulfadiazina y claritromicina, por lo que puede ser útil reduciendo la dosis y toxicidad de estas drogas en el tratamiento de pacientes con SIDA y toxoplasmosis.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas y sus derivados, particularmente la minociclina, son alternativas en el tratamiento de la toxoplasmosis. Causan toxicidad audiovestibular. Están contraindicadas en el embarazo y en la infancia, su empleo se asocia a decoloración de los dientes y depresión del crecimiento óseo. La minociclina se ha recomendado en los granulomas retinocoroideos activos, crónicos y masivos⁴³.

Claritromicina

Actúa sinérgicamente con la pirimetamina, sulfadiazina y minociclina. Es un derivado de la eritromicina.

Azitromicina

La azitromicina inhibe la síntesis de proteínas en los ribosomas. Es más activa frente al parásito que otros macrólidos como la roxitromicina y espiramicina. In vitro, es efectivo contra las formas enquistadas del parásito (*bradizoito*)^{74,75}. Tiene una acción sinérgica cuando se asocia a la pirimetamina y sulfadiazina.

Trimetoprim y sulfametoxazol

El sulfametoxazol inhibe la incorporación del ácido paraminobenzoico en la síntesis del ácido fólico, mientras que el trimetoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta combinación es menos activa que la pirimetamina y sulfadiazina, pero es efectiva en el tratamiento de la toxoplasmosis⁷⁶.

Trovafloxacin

Es una fluoroquinolona con potente actividad frente al TG⁷⁷. Actúa de forma sinérgica con la claritromicina, pirimetamina y sulfadiazina⁷⁸.

Otros fármacos antimicrobianos

Otros antibióticos como la roxitromicina, rifabutin y rifapentina han demostrado ser eficaces contra el parásito⁷⁹⁻⁸¹. Tienen una acción sinérgica y son usados en combinación con otros agentes como la pirimetamina y la sulfadiazina.

Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos pueden asociarse al régimen terapéutico cuando existe un riesgo de alteración visual severa, ya sea por una afec-

tación del polo posterior, del nervio óptico o por una inflamación vítrea severa. Los corticosteroides disminuyen la respuesta inflamatoria y reducen los efectos adversos de las secuelas como el edema macular cistoideo, vitritis, retinitis y vasculitis. La necesidad de retrasar su inicio es controversial. Debe administrarse concomitantemente con los antimicrobianos o retrasarse unas 12-48 horas, de forma que éstos alcancen niveles terapéuticos. Una vez iniciados, deben ser suspendidos 2 semanas antes de finalizar los fármacos anti-toxoplasma. No deben ser empleados sin cobertura antimicrobiana simultánea. Se ha descrito una reacción inflamatoria severa anterior y posterior con la monoterapia de cortisona^{82,83}. La terapia tópica con cortisona se emplea para la uveítis anterior, pero las inyecciones perioculares están contraindicadas para evitar la inmunosupresión local y el desencadenamiento de una enfermedad no controlada⁸⁴.

Tratamiento quirúrgico

Fotocoagulación con láser

Aunque la fotocoagulación con láser puede destruir los quistes y *taquizoitos* su efectividad es limitada. Podría considerarse para las recurrencias durante el embarazo, casos de intolerancia a los fármacos, neovascularización coroidea y casos resistentes a la terapéutica médica. No se recomienda como profilaxis, además de sus efectos colaterales (hemorragia vítrea, membrana epirretiniana, entre otras), los quistes pueden coexistir en la retina de aspecto normal. En caso de turbidez de los medios oculares, se podría emplear la criocoagulación, pero hay que considerar sus complicaciones.

Vitrectomía vía pars plana

La vitrectomía puede ser útil en caso de opacidades vítreas persistentes o para liberar tracciones vítreo-retinianas que pueden ocasionar un desprendimiento de la retina. Se piensa que la vitrectomía puede ayudar a eliminar las proteínas antigénicas, factores de inmunoreactividad y células inflamatorias de la cavidad vítrea. Es recomendable asociar el tratamiento médico en el preoperatorio y mantenerlo en el postoperatorio³⁵.

Prevención

Las medidas de prevención para la toxoplasmosis se dirigen hacia la prevención primaria de la infección, la cual es crucial en el caso de la embarazada y el paciente inmunocompetente. Estas medidas incluyen las siguientes:

- Para destruir los quistes tisulares, la carne debe ser cocinada a 60°C, durante al menos 15 minutos o congelada a una temperatura inferior de -20°C por al menos 24 horas.
- Debe evitarse todo contacto con las heces de los gatos.
- Luego del contacto con gatos, tierra sospechosa de contaminación con heces de gatos y con carne cruda, es recomendable el lavado de las manos.
- Debe evitarse el consumo de huevos crudos o leche no pasteurizada particularmente la leche de cabra.
- Debe procurarse el lavado de las frutas y vegetales previo a su consumo.
- Debe evitarse las transfusiones y el trasplante de órganos de donantes seropositivos.

Actualmente se está investigando el desarrollo de vacunas basadas en complejos inmunoestimulantes de antígenos toxoplásmicos. Estos com-

plejos parecen inducir cierta inmunidad en la rata, pero todavía su empleo en humanos sigue siendo inapropiado⁸⁵.

Conclusión

La toxoplasmosis es una enfermedad sistémica y ocular progresivamente destructiva, que puede llegar a causar la ceguera. El conocimiento de los mecanismos de transmisión ha permitido el desarrollo de fórmulas para la prevención primaria. Una vez establecida la infección quística tisular, no existe tratamiento efectivo que logre erradicar los organismos. El hecho de que la reactivación de los quistes guarde relación con una depresión del sistema inmune, confirma la relación entre el estado inmunológico del huésped y el curso de la enfermedad.

Bibliografía

- Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;154:357-65.
- Monthly vital statistics report, series 1, no 32. National Center for Health Statistics. Plan and operation of the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.
- McCabe R, Remington JS. Toxoplasmosis: the time has come. *N Engl J Med* 1988;318:313-5.
- Kean BH, Kimball AC, Christenson WN. An epidemic of acute toxoplasmosis. *JAMA* 1969;208:1002-4.
- Park SS, To KW, Friedman AH et al. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders 1994:460-1.
- Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV et al. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology* 2002;109:869-78.
- Smith JR, Cunningham ET, Jr. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:387-92.
- Hovakimyan A, Cunningham ET, Jr. Ocular toxoplasmosis. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:327-32.
- Gilbert RE, Stanford MR, Jackson H et al. Incidence of acute symptomatic toxoplasma retinochoroiditis in south London according to country of birth. *BMJ* 1995;310:1037-40.
- Wilson CB, Remington JS, Stagno S et al. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
- Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis. A long-term follow-up of 20 years. *Int Ophthalmol* 1989;13:387-90.
- Tessler HH. Ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol Clin* 1981;21:185-99.
- Jabs DA. Ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol Clin* 1990;30:264-70.
- Kasper LH. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine Online*. New York: McGraw-Hill, 1999.
- Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood* 1971;37:388-94.
- Saari M, Raisanen S. Transmission of acute toxoplasma infection. The survival of trophozoites in human tears, saliva, and urine and in cow's milk. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974;52:847-52.
- Pauleikhoff D, Messmer E, Beelen DW et al. Bone-marrow transplantation and toxoplasmic retinochoroiditis. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol* 1987;225:239-43.
- Lou P, Kazdan J, Basu PK. Ocular toxoplasmosis in three consecutive siblings. *Arch Ophthalmol* 1978;96:613-4.
- Stern GA, Romano PE. Congenital ocular toxoplasmosis. Possible occurrence in siblings. *Arch Ophthalmol* 1978;96:615-7.
- Oréfice F, Bonfioli AA. In: Oréfice F, ed. *Uveite clínica e cirúrgica* (in prelo). Rio de Janeiro: Cultura Medica, 1999.
- Roberts T, Frenkel JK. Estimating income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:249-56.
- Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1996;122:309-24.
- Nussenblatt RB, Palestine AG. *Uveitis: Fundamentals and clinical practice*. Chicago: Year Book 1989:336-54.
- McLeod R. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11 ed. New York: McGraw-Hill, 1987:791-7.
- Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob.Chemother* 1988;22 Suppl B:193-200.
- Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989;115:765-9.
- Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318:271-5.
- Couvreur J, Thulliez P, Daffos F et al. [Fetal toxoplasmosis. In utero treatment with pyrimethamine sulfamides]. *Arch Fr Pediatr* 1991;48:397-403.
- Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:410-5.
- Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:1-17.
- Glasner PD, Silveira C, Kruszon-Moran D et al. An unusually high prevalence of ocular toxoplasmosis in southern Brazil. *Am J Ophthalmol* 1992;114:136-44.
- Couvreur J, Thulliez P. [Acquired toxoplasmosis of ocular or neurologic site: 49 cases]. *Presse Med* 1996;25:438-42.
- Burnett AJ, Shortt SG, Isaac-Renton J et al. Multiple cases of acquired toxoplasmosis retinitis presenting in an outbreak. *Ophthalmology* 1998;105:1032-7.
- Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:277-82.
- Melamed JC. En: Nussenblatt RB, ed. *Advances in Ocular Immunology: Proceedings of the 6th international Symposium on the Immunology and Immunopathology of the Eye*. New York: Elsevier, 1994:449-52.
- Escoto R. Una forma atípica de toxoplasmosis ocular. *Annals d'Oftalmologia* 2002;1:35-6.
- Cohen SN. Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. *JAMA* 1970;211:657-60.
- Araujo FG, Remington JS. Toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:1-2.
- Jabs DA, Green WR, Fox R et al. Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989;96:1092-9.
- Friedman AH. The retinal lesions of the acquired immune deficiency syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984;82:447-91.
- Tabbara KF. Ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol* 1990;14:349-51.
- Holland GN, Engstrom RE, Jr., Glasgow BJ, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;106:653-67.
- Khanna A, Goldstein DA, Tessler HH. En: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. 1 ed. St. Louis: Mosby, 1999.
- Holland GN. Ocular toxoplasmosis in the immunocompromised host. *Int Ophthalmol* 1989;13:399-402.
- Schuman JS, Friedman AH. Retinal manifestations of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): cytomegalovirus, candida albicans, cryptococcus, toxoplasmosis and Pneumocystis carinii. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1983;103 (Pt 2):177-90.
- Heinemann MH, Gold JM, Maisel J. Bilateral toxoplasma retinochoroiditis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Retina* 1986;6:224-7.
- Moorthy RS, Smith RE, Rao NA. Progressive ocular toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993;115:742-7.
- Araujo F, Slifer T, Kim S. Chronic infection with *Toxoplasma gondii* does not prevent acute disease or colonization of the brain with tissue cysts following reinfection with different strains of the parasite. *J Parasitol* 1997;83:521-2.
- Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ, et al. Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:517-23.
- Ghosh M, Levy PM, Leopold IH. Therapy of toxoplasmosis uveitis. *Am J Ophthalmol* 1965;59:55-61.
- Rodenhauser JH. [Clinical findings and pathogenesis of Kyrieleis' discontinuous reversible arteriopathy in uveitis]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1969;155:234-43.

52. Rehder JR, Burnier MB, Jr., Pavesio CE *et al.* Acute unilateral toxoplasmic iridocyclitis in an AIDS patient. *Am J Ophthalmol* 1988;106:740-1.
53. Doft BH, Gass DM. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1332-6.
54. Nussenblatt RB, Mittal KK, Fuhrman S *et al.* Lymphocyte proliferative responses of patients with ocular toxoplasmosis to parasite and retinal antigens. *Am J Ophthalmol* 1989;107:632-41.
55. Abrahams IW, Gregerson DS. Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1982;93:224-31.
56. Whittle RM, Wallace GR, Whiston RA *et al.* Human antiretinal antibodies in toxoplasma retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1017-21.
57. Kijlstra A, Hoekzema R, vd LA *et al.* Humoral and cellular immune reactions against retinal antigens in clinical disease. *Curr Eye Res* 1990;9 Suppl:85-9.
58. Froebel KS, Armstrong SS, Cliffe AM *et al.* An investigation of the general immune status and specific immune responsiveness to retinal-(S)-antigen in patients with chronic posterior uveitis. *Eye* 1989;3 (Pt 3):263-70.
59. Gregerson DS, Abrahams IW, Thirkill CE. Serum antibody levels of uveitis patients to bovine retinal antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:669-80.
60. Rahi AH, Addison DJ. Autoimmunity and the outer retina. *Trans Ophthalmol Soc U.K.* 1983;103 (Pt 4):428-37.
61. Abrahams IW, Gregerson DS. Longitudinal study of serum antibody responses to bovine retinal S-antigen in endogenous granulomatous uveitis. *Br J Ophthalmol* 1983;67:681-4.
62. Arffa RC, Schlaegel TF, Jr. Chorioretinal scars in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1153-5.
63. Saraux H, Laroche L, Le HP. Secondary Fuchs's heterochromic cyclitis: a new approach to an old disease. *Ophthalmologica* 1985;190:193-8.
64. Mannis MJ, Plotnik RD, Schwab IR *et al.* Herpes simplex dendritic keratitis after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1991;111:480-4.
65. La HE, Rothova A, Baarsma GS *et al.* Fuchs' heterochromic iridocyclitis is not associated with ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1992;110:806-11.
66. Rutzen AR, Raizman MB. En: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and practice of ophthalmology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994: 503-16.
67. Silveira C, Belfort R, Jr., Nussenblatt R *et al.* Unilateral pigmentary retinopathy associated with ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1989;107:682-4.
68. Kean BH, Sun T, Ellsworth RM. *Color Atlas/Text of Ophthalmic Parasitology*. New York: Igaku-Shoin, 1991: 9-21.
69. Desmonts G. Definitive serological diagnosis of ocular toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol* 1966;76:839-51.
70. Rothova A, Meenken C, Buitenhuis HJ *et al.* Therapy for ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115:517-23.
71. Mandell GL SM. En: Goodman LS, Ralf TW, Murad F, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7 ed. New York: Macmillan, 1985: 1098.
72. Tabbara KF, Dy-Liacco J, Nozik RA *et al.* Clindamycin in chronic toxoplasmosis. Effect of periocular injections on recoverability of organisms from healed lesions in the rabbit eye. *Arch Ophthalmol* 1979;97:542-4.
73. Gormley PD, Pavesio CE, Minnasian D *et al.* Effects of drug therapy on *Toxoplasma* cysts in an animal model of acute and chronic disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:1171-5.
74. Huskinson-Mark J, Araujo FG, Remington JS. Evaluation of the effect of drugs on the cyst form of *Toxoplasma gondii*. *J Infect Dis* 1991;164:170-1.
75. Farthing C, Rendel M, Currie B *et al.* Azithromycin for cerebral toxoplasmosis. *Lancet* 1992;339:437-8.
76. Opremcak EM, Scales DK, Sharpe MR. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 1992;99:920-5.
77. Khan AA, Slifer T, Araujo FG *et al.* Trovafloxacin is active against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1855-9.
78. Khan AA, Slifer T, Araujo FG *et al.* Activity of trovafloxacin in combination with other drugs for treatment of acute murine toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:893-7.
79. Araujo FG, Khan AA, Remington JS. Rifapentine is active in vitro and in vivo against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1335-7.
80. Araujo FG, Slifer T, Remington JS. Rifabutin is active in murine models of toxoplasmosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:570-5.
81. Araujo FG, Suzuki Y, Remington JS. Use of rifabutin in combination with atovaquone, clindamycin, pyrimethamine, or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in mice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:394-7.
82. Nicholson DH, Wolchok EB. Ocular toxoplasmosis in an adult receiving long-term corticosteroid therapy. *Arch Ophthalmol* 1976;94:248-54.
83. Sabates R, Pruett RC, Brockhurst RJ. Fulminant ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1981;92:497-503.
84. O'Connor GR, Frenkel JK. Editorial: Dangers of steroid treatment in toxoplasmosis. Periocular injections and systemic therapy. *Arch Ophthalmol* 1976;94:213.
85. Uggla A, Araujo FG, Lunden A *et al.* Immunizing effects in mice of two *Toxoplasma gondii* iscom preparations. *Zentralbl. Veterinarmed. B* 1988;35:311-4.