

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

ASPECTOS ANATOMOCLINICOS DE LA TOXOPLASMOSIS

A PROPOSITO DE 52 CASOS

JESÚS VILLEGAS-GONZÁLEZ,* JOSEFINA PORTILLA-AGUILAR* y ALICIA FASTAG DE SHOR*

"El ronroneo de un gato puede advertir a la mujer embarazada de la posibilidad de abortar o de que su hijo muera tempranamente, quede ciego o sea un retrasado mental."

En el estudio de 52 casos de toxoplasmosis se encontró que un elevado número de ellos son negativos a la reacción de inmunofluorescencia a pesar de mostrar abundantes parásitos en los cortes de tejido. También quedó de manifiesto que en esos casos predominó el cuadro de daño neurológico, y en segundo lugar estuvieron los signos derivados de la lesión hepatocelular. La confusión diagnóstica que se presentó con más frecuencia fue con secuelas de hipoxia neonatal, hepatitis con células gigantes y atresia de vías biliares.

Los datos obtenidos sugieren, además, mayor frecuencia de la enfermedad que la sospechada hasta la fecha, y por tanto, se considera imperioso agotar los mecanismos de diagnóstico clínico y anatomopatológico para prevenir este riesgo potencial para mujeres en edad de procreación.

Durante los años que corren del presente decenio, numerosas investigaciones sobre la toxoplasmosis han dado como resultado nuevos conocimientos sobre la enfermedad y su agente causal. Resalta entre ellos, por su gran importancia, la descripción del ciclo vital del parásito y la detección del gato como huésped definitivo, que permitieron conocer el grave peligro de la fácil diseminación de la infección.¹

Los nuevos métodos de inmunofluorescencia específicos han permitido mejorar las posibilidades para el diagnóstico de la infección. Sin embargo, factores

no bien conocidos dan lugar a reacciones negativas, aun en niños con grave enfermedad toxoplásmica. Tal circunstancia, aunada a lo variado de los cuadros clínicos y a que no siempre se tiene en mente a *Toxoplasma gondii* como posible agente causal, impide establecer la verdadera frecuencia de la enfermedad, que podría ser mucho mayor de lo que suponen numerosos autores. Si se considera que la toxoplasmosis no solamente ocasiona la muerte en muchos casos, lesiones oculares que pueden provocar ceguera, o bien, alteraciones del sistema nervioso central causantes de gran déficit mental, queda claro que la enfermedad representa un grave problema de salud pública.

* Departamento de Patología. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

El presente trabajo tiene como objetivo mostrar los resultados del examen de 52 casos de toxoplasmosis. En 49 de ellos el diagnóstico se basó en la observación del parásito en los tejidos, en uno en el cuadro clínico y en el resultado de las reacciones serológicas y de inmunofluorescencia y en dos casos en los antecedentes, el cuadro clínico y circunstancias ambientales que rodearon a los pacientes.

Material y métodos

Se reestudiaron todos aquellos casos en que, no habiendo podido establecer el estudio anatomopatológico un diagnóstico preciso, resultaba sugestivo el de toxoplasmosis por la edad de los pacientes y el cuadro clínico que habían exhibido. En el material de estos casos se procedió a elaborar nuevos cortes para estudio microscópico. Se practicaron tinciones con tricrómica de Gallego, ácido peryódico con reactivo de Schiff e impregnación argéntica de Gomori modificada por Grocott. Fue así posible detectar 22 casos no diagnosticados previamente, a los que se agregan otros cinco descubiertos en estudios *post mortem* practicados a principios del año de 1977.

Se revaloraron también 25 casos previamente descritos.² Con la colaboración de trabajadoras sociales se reinterrogó a las madres de un buen número de estos 52 casos acerca de la historia obstétrica y del estado de salud de los hermanos de los casos estudiados.

Resultados

Fueron del sexo masculino 36 de los casos, o sea una proporción de 2.3:1 con respecto al sexo femenino, como también es el caso de otras series.³ En 50 de los casos los signos clínicos aparecieron en el curso de los primeros meses de la vida (cuadro 1). Es decir, 31 casos, o sea 69.2 por ciento fallecieron en los dos primeros meses de vida y 44, o sea 84.6 por ciento, durante los seis primeros meses.

Cuadro 1 Edad al fallecer los pacientes

Edad	Número de casos
0 a 7 días	5
8 a 28 días	11
29 a 60 días	15
61 a 90 días	5
90 a 180 días	8
6 a 12 meses	3
1 a 2 años	2
5 a 6 años	1

Una paciente con coriorretinitis vive aún.

Cuadro 2 Antecedentes familiares patológicos

Caso	Núm. de abortos	Hermanos anteriores al caso
1		Uno falleció a las dos horas
8	1	
9	1	
18	1	
22	3	
25		Dos murieron con hidrocefalia
27	1	Un producto nació macerado
32		Uno nació muerto con hidrocefalia
36, 44 y 46		Los tres fallecieron con hepatitis neonatal
37		Uno con posibles secuelas de hipoxia neonatal
38	2	Una con catarata congénita bilateral
45	1	
48		Tres con títulos altos de inmunofluorescencia (1:256)

Veintiún casos fueron producto del primer embarazo. En catorce casos no hubo abortos ni alteraciones. En dos casos se desconocen los antecedentes.

Algunos autores manifiestan que la infección transplacentaria solamente se presenta cuando la madre padece la fase aguda de la enfermedad y que, por lo tanto, solamente un producto puede verse afectado. En la presente serie varios casos fueron precedidos por abortos o por hermanos con alteraciones encefálicas u oculares sugestivas de obedecer a la misma etiología toxoplásmica (cuadro 2).

En los casos 36, 44 y 46 se trató de una pareja de edad adecuada para la procreación que tuvo cuatro hijos sanos. El quinto embarazo se resolvió por cesárea y el producto falleció dos horas después. El sexto hijo presentó ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia y coriorretinitis; las reacciones de Sabin y Feldman fueron repetidamente negativas. El cuadro histológico del hígado fue de hepatitis neonatal. El séptimo producto presentó también ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y microcefalia; las reacciones serológicas fueron positivas para toxoplasmosis en dos ocasiones, a títulos de 1:32 y de 1:16 en la madre. El octavo producto falleció con el mismo cuadro de hepatitis neonatal, con títulos de 1:16 que descendieron a 1:8, mientras en la madre permanecían en 1:16. En sentido estricto sólo se podría aceptar el diagnóstico de toxoplasmosis en el séptimo producto. Pero las características en conjunto son altamente sugestivas de que el sexto y el octavo productos, así como el quinto, que murió a las dos horas de la cesárea, se hallaban afectados por el parásito.

El peso promedio al nacimiento en toda la serie fue de 2 800 g., pero en nueve casos fue superior a 3 400 gramos.

Signos clínicos

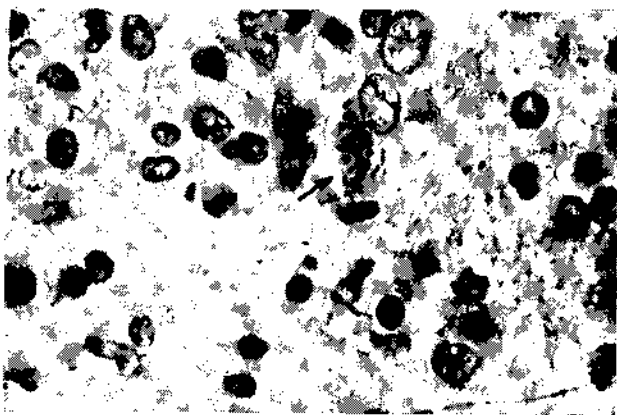
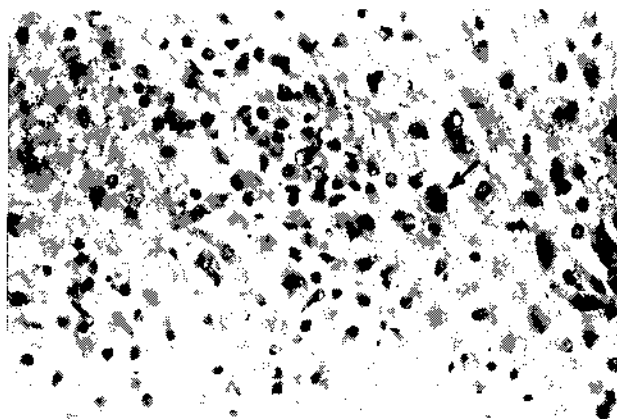
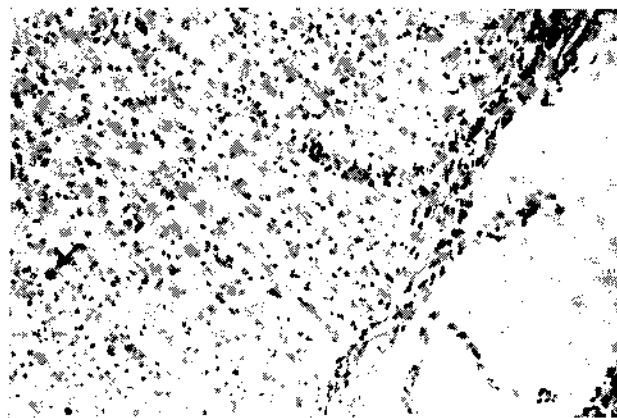
El más frecuente fueron convulsiones, que ocurrieron en 32 casos y cuya intensidad varió desde ligeros temblores musculares hasta crisis graves. En 27 pacientes se registró perímetro cefálico anormal, en el sentido de macrocefalia o de microcefalia. Los reflejos osteotendinosos se hallaban exaltados o deprimidos. El líquido cefalorraquídeo con gran frecuencia mostró aspecto xantocrómico, elevación de proteínas que llegó a 1.2 g. por ciento, escasas células y glucosa moderadamente baja, con cultivo negativo; solamente en una ocasión fue posible identificar el parásito durante el examen microscópico del sedimento. Además, en seis de 17 casos hubo leucocitosis de más de 20 000/mm³, y en ocho, linfocitosis de más de 10 000/mm³ de sangre.

El segundo lugar en frecuencia lo ocuparon los signos de lesión hepatocelular, con colestasis acentuada. Diecisiete de los pacientes desarrollaron ictericia desde los primeros días de vida, con coluria casi constante y heces acólicas o hipocólicas. Existió hiperbilirrubinemia, al principio a expensas de la bilirrubina indirecta, pero más tarde las cifras de la bilirrubina conjugada superaron frecuentemente a las de la indirecta. Las transaminasas se elevaron poco, sin rebasar, habitualmente, la cifra de 200 unidades.

En varios casos se agregaron datos de insuficiencia, renal, que fue atribuida a la llamada nefrosis colémica. Dependiendo de la gravedad que revistió el cuadro clínico, los diagnósticos que con más frecuencia se



1 *Arriba, izquierda.* Fotografía de la porción frontal del sistema ventricular que permite observar la coloración más clara en la región próxima a la hendidura ventricular y que manifiesta la calcificación subependimaria.



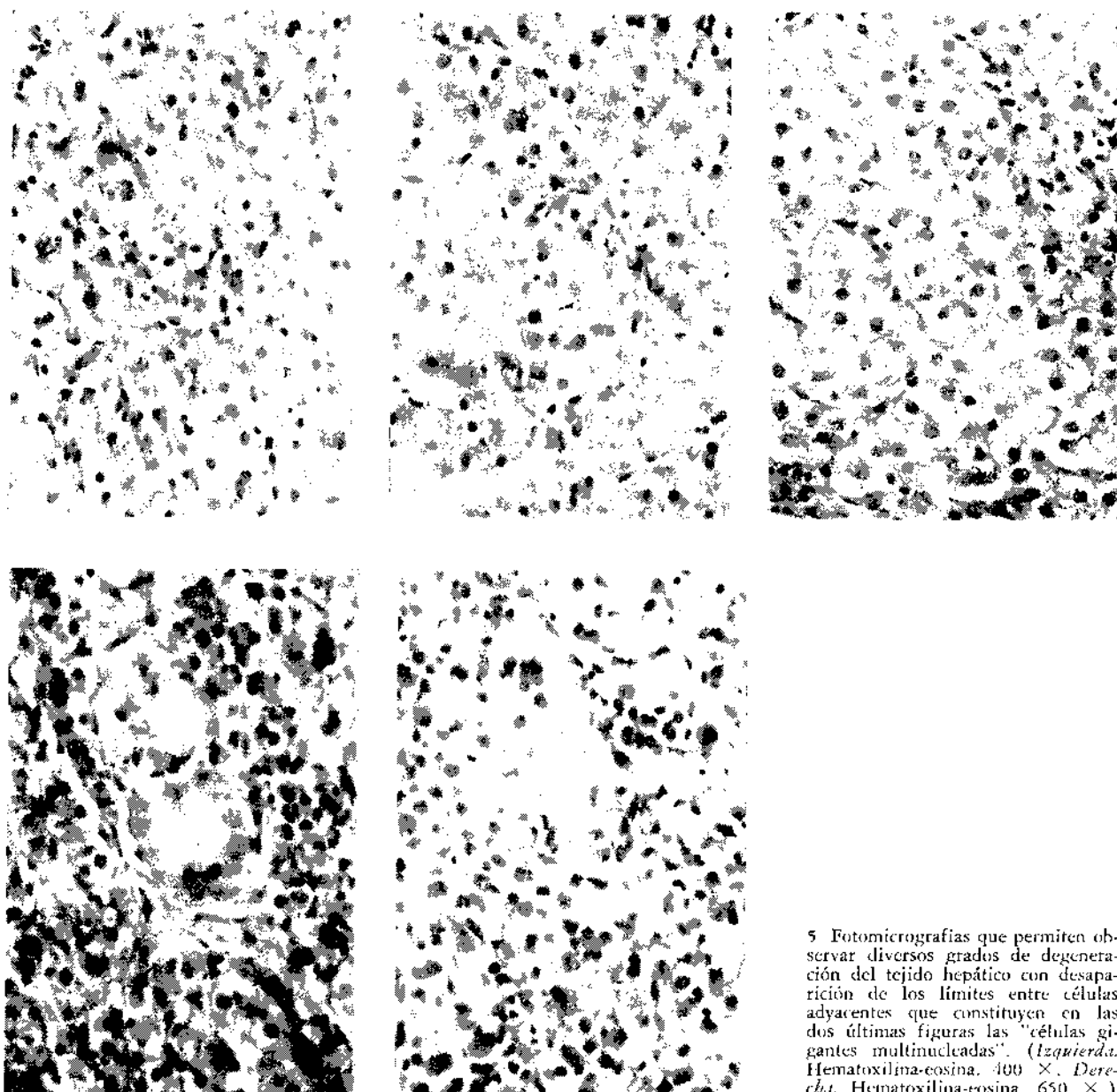
2 *Arriba.* Fotomicrografía de un corte de medula espinal que muestra intensa gliosis, infiltrados perivascuales y un grupo de taquizoitos señalados por la flecha. (Hematoxilina-eosina, 250 $\times$.) 3 *Centro.* En esta fotomicrografía se observa la necrosis de tejido nervioso, la proliferación de las células gliales y un grupo de parásitos señalado por la flecha. (Acido peryódico-reactivo de Schiff, 400 $\times$.) 4 *Abajo.* Fotomicrografía de tejido nervioso en la que se observa un grupo de taquizoitos entre células gliales proliferadas. (Acido peryódico-reactivo de Schiff, 900 $\times$.)

establecieron fueron: ictericia por inmadurez enzimática hepática, hepatitis bacteriana, septicemia, hepatitis neonatal o atresia de vías biliares.

Los ojos se encontraron afectados en siete casos, todos ellos con microftalmía o cataratas bilaterales. En ningún caso se diagnosticó coriorretinitis.

Sistema nervioso central. Se encontraron lesiones encefálicas en 43 casos. El peso del cerebro era inferior a lo normal en casi todos. La alteración más frecuente fue la dilatación del sistema ventricular, con gran atrofia cerebral; las regiones subependimarias mostraban zonas de necrosis reciente o bien placas calcificadas (fig. 1). Con frecuencia la zona de obstrucción que provocó la dilatación del sistema ventricular estuvo localizada en el acueducto de Silvio; solamente en dos ocasiones la lesión obstructiva se encontró en el cuarto ventrículo, con gran hipoplasia del cerebelo y del tronco cerebral.

La imagen microscópica de las lesiones del tejido nervioso mostró escasa variación. Predominó la necrosis con afluencia de células inflamatorias, microglia, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. En número variable, se encontraron grupos de parásitos con abundantes taquizoítos. Los infiltrados perivasculars y las zonas de gliosis fueron indistinguibles de las que se observan en procesos virales. Las alteraciones medulares, con destrucción casi total de la sustancia gris, tanto de las astas anteriores como posteriores, encontradas en tres de los casos, fueron en todo semejantes a las observadas en la poliomyelitis anterior aguda de etiología viral (fig. 2, 3 y 4).

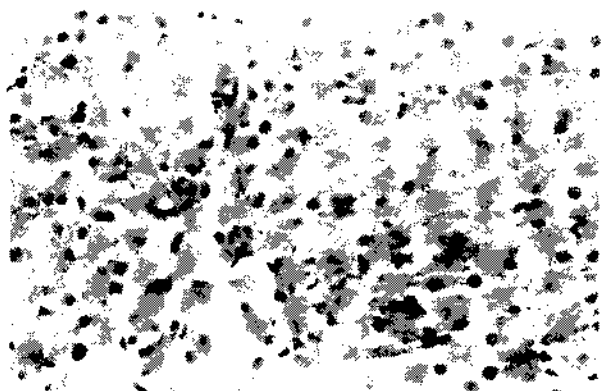
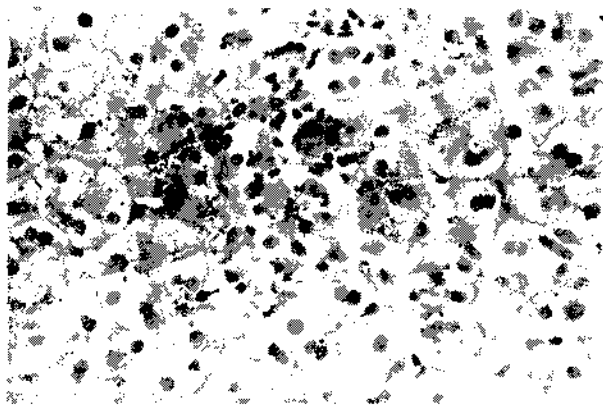


5 Fotomicrografías que permiten observar diversos grados de degeneración del tejido hepático con desaparición de los límites entre células adyacentes que constituyen en las dos últimas figuras las "células gigantes multinucleadas". (Izquierda. Hematoxilina-eosina, 400 $\times$. Derecha. Hematoxilina-eosina, 650 $\times$.)

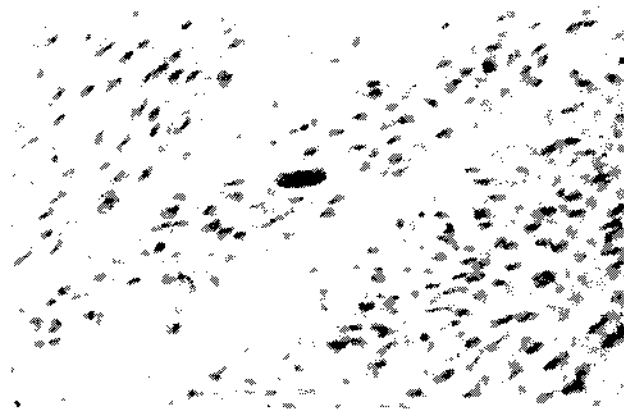
Hígado. La glándula hepática se encontró comprometida en 14 casos. Macroscópicamente la lesión se manifestó fundamentalmente por la pigmentación verdosa que adoptó el hígado en varios de los casos. Uno de ellos presentó ausencia de vías biliares extrahepáticas y en otro se observaron dilataciones quísticas de los conductos biliares intra y extrahepáticos.

Microscópicamente la alteración más aparente fue la retención de pigmento biliar, tanto en el citoplasma de los hepatocitos y de las células del sistema reticuloendotelial como en los canalículos biliares. Además de proliferación de células de Kupffer se observó degeneración, en grados diversos, de los hepatocitos, algunos de los cuales se encontraron distendidos, con citoplasma granuloso y varios núcleos, constituyendo las llamadas células gigantes que en ocasiones dan a tal proceso el nombre de "hepatitis neonatal de células gigantes" (fig. 5).

Tanto en los hepatocitos como en las células de Kupffer existían pequeños gránulos esferoidales que recuerdan grupos de taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, pero que se hallaban cubiertos de bilirrubina. Sometiendo los tejidos a la acción de soluciones de permanganato de potasio al 0.05 por ciento y de ácido oxálico al 0.3 por ciento se logró disolver algo de



6. Se encuentran pequeños cuerpos esferoidales dentro de las células de Kupffer y en el citoplasma de los hepatocitos (flechas). (Hematoxilina-eosina, 400 X.)



7. Fotomicrografía de miocardio. La impregnación argéntica de Gomori modificada por Grocott permite poner de manifiesto un grupo de taquizoítos en color negro parasitando una fibra muscular. (400 X.)

bilirrubina, observándose que permanecían las estructuras semejantes a taquizoítos (fig. 6).

Ojos. Si bien, como se señalaba ya, se encontraron afectados en siete casos, por la dificultad que existe en nuestro medio para que los familiares autoricen la enucleación de los globos oculares durante el estudio *post mortem*, solamente se pudo estudiar un ojo que se enucleó por presentar panoftalmítis. Los hallazgos, ya descritos en publicación anterior, fueron: desprendimiento de la retina, y en medio de lesiones inflamatorias agregadas de orden bacteriano, grupos de parásitos, necrosis, hemorragias y calcificaciones.

Corazón. El miocardio se vio afectado en cinco casos. Se requirió sumo cuidado en la observación microscópica para encontrar fibras musculares parasitadas. Fue precisamente en las fibras miocárdicas donde resultó más útil la impregnación argéntica de Gomori modificada por Grocott para identificar los parásitos (fig. 7). Algunos de los cortes mostraron focos de infiltrado con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, en los que no siempre fue posible identificar taquizoítos de *Toxoplasma gondii*.

Otros órganos. Las cápsulas suprarrenales estuvieron comprometidas en cinco casos, tres en forma unilateral y en dos ambas glándulas. La lesión se manifestó por necrosis, principalmente de la medula y, cuando existió, de la corteza fetal. En tres casos fue posible observar grupos de parásitos en la luz de capilares glomerulares, dentro de macrófagos.

Solamente en un caso se observaron taquizoítos en ganglios linfáticos y en el bazo, en el cual los centros germinativos eran más grandes que lo habitual.

En uno de los casos en que coexistió infección de citomegalovirus con toxoplasmosis, se observó que los elementos característicos de inclusión citomegálica fagocitaban taquizoítos de *Toxoplasma gondii*, fenómeno ya descrito por otros autores.*

Se observaron 14 casos con anomalías congénitas; siete correspondieron a cardiopatía congénita, cinco a malformaciones de encéfalo y dos a las del hígado, ya mencionadas. Entre las primeras se encontraron las siguientes: transposición de grandes vasos, drenaje pulmonar anómalo, atresia de válvula pulmonar, estenosis del tronco de la pulmonar, aurícula única, ventrículo izquierdo hipoplásico; de las segundas, ausencia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo y micropoligiria, hipoplasia y agenesia renal unilateral, micrognatia, labio y paladar hendido y pie equino varo.

Serología e investigación de toxoplasmosis por inmunofluorescencia

En 17 casos se practicó investigación serológica, por sospecharse clínicamente la enfermedad. En ocho casos el resultado fue negativo, a pesar de que en varios de ellos se encontraron más tarde abundantes grupos de taquizoítos en los tejidos. Los nueve casos que resultaron positivos exhibieron en su mayoría títulos sumamente bajos; un caso procedente de Centroamérica mostró en su país de origen un título de 1:1 024; en su caso el título fue de 1:256, en otro, de 1:128; hubo tres casos con títulos de 1:32 y en los tres casos restantes, fueron de 1:8. Es decir, el diagnóstico de toxoplasmosis habría sido ignorado si no se hubiese practicado el estudio *post mortem* y, si además, no se hubiesen aplicado las técnicas histoquímicas necesarias para identificar los parásitos, en los cortes.

Comentario

El cuadro neurológico que predominó en los 52 pacientes con toxoplasmosis de esta serie consistió en convulsiones, nistagmo, hipertonia o bien flacidez, reflejos osteotendinosos exaltados, disminuidos o abolidos; somnolencia, sopor o inconsciencia y parálisis de algunos de los miembros. La signología enumerada dio lugar a confusión diagnóstica con secuelas de hipoxia neonatal, parálisis por lesión del plexo braquial o meningoencefalitis bacteriana; cuando existió hidrocefalia se pensó de agenesia del acueducto de Silvio o en estenosis del mismo.

Si bien en la literatura se señala como motivo de diagnóstico diferencial entre enfermedad por inclusión citomegálica y toxoplasmosis la presencia de sintomatología neurológica, hidrocefalia, lesiones subependimarias, calcificaciones o microcefalia, la experiencia de los autores en 40 casos de enfermedad por inclusión citomegálica, varios de ellos, por haber sido detectados muy tempranamente, sospechosos de haberla adquirido *in utero*, indica que solamente un caso, precisamente el que coincidió con toxoplasmosis, presentó

lesiones encefálicas. Tampoco la lesión hepática de la enfermedad por inclusión citomegálica recuerda en forma alguna a la hepatitis neonatal que, por otra parte, sí es común en la toxoplasmosis. Expertos en patología hepática como Watanabe y Kobayashi,⁶ en una revisión de 67 casos de hepatitis neonatal, señalan su asociación frecuente con parálisis cerebral, cardiopatías y microcefalia, sin indicar si se tomó en cuenta la existencia de toxoplasmosis.

En cuanto a las lesiones hepáticas características, la observación de más de 200 casos de hepatitis neonatal parece indicar que las células gigantes multinucleadas corresponden a degeneración de varios hepatocitos, que en determinado momento se manifiesta por desaparición de las membranas celulares entre células adyacentes con persistencia de los núcleos.⁶ Las figuras 5 a 9 parecen ser compatibles con esta hipótesis.

Es de subrayar que la lesión de las cápsulas suprarrenales, que en esta serie varió desde atrofia acentuada de ambas glándulas hasta la necrosis masiva, ha sido provocada accidentalmente por Frenkel en el hámster infectado con toxoplasmosis.⁷

Fueron muy notorias las malformaciones congénitas en los casos aquí presentados. Llama la atención que los órganos más afectados durante su organogénesis sean aquellos que con más frecuencia agrede *Toxoplasma gondii*, si bien no se podría afirmar con certeza que existió alguna relación de causa a efecto entre la infección toxoplásmica y la malformación congénita. En forma especulativa cabe proponer que procesos inflamatorios de miocardio, hígado, encéfalo y medula espinal durante el primer trimestre del embarazo, trastornen el desarrollo normal de esos mismos órganos y propicien las malformaciones. Diversos autores han propuesto que las atresias valvulares cardíacas sean el resultado de endocarditis ocurridas *in utero*; otros investigadores han invocado la posibilidad de que las atresias de vías biliares se produzcan, también, por procesos de hepatitis durante la vida fetal.

REFERENCIAS

1. Feldman, H. A.: *Toxoplasmosis: An overview*. Bull. N. Y. Acad. Med. 50:110, 1974.
2. Villegas, G. J.; Fastag de Shor, A., y Villegas-Silva, R.: *Toxoplasmosis: características anatomoclínicas e identificación morfológica del parásito mediante técnicas de impregnación argéntica*. Bol. Méd. Hosp. infant. 34:473, 1977.
3. Suabo, T.: *The present state of toxoplasmosis*. Mount Sinai J. Med. 41:765, 1974.
4. Demian, S. D. E.; Donnelly, W. H., y Monif, R. G.: *Coexistent congenital cytomegalovirus and toxoplasmosis in a still-born*. Amer. J. Dis. Child. 125:420, 1973.
5. Watanabe, W., y Kobayashi, O.: *Infantile hepatitis and congenital atresia of bile ducts*. Acta Med. Biolog. 23:191, 1976.
6. Schaffner, F., y Popper, H.: *Morphologic studies in neonatal cholestasis, with emphasis on giant cells*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 111:358, 1963.
7. Frenkel, J. K.: *Effects of hormones on the adrenal necrosis produced by Besnoitia jellisoni in golden hamsters*. J. Exp. Med. 103:375, 1956.