

Casos de Microbiología Clínica

Caso nº 542

Toxoplasmosis congénita.

Descripción

Mujer de 34 años primípara, gestante de 32 semanas con gestación controlada, sin patología conocida y sin sintomatología clínica, que acude al ginecólogo para la visita prenatal del tercer trimestre. Respecto al cribado serológico de las infecciones de transmisión vertical, era inmune a la rubéola, el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B era negativo y carecía de anticuerpos frente al VIH, sífilis y *Toxoplasma gondii*. Hasta la fecha, los estudios ecográficos y los parámetros bioquímicos y hematológicos se encontraban dentro de la normalidad. En el segundo trimestre, el seguimiento serológico de la toxoplasmosis, realizado por estudio de IgG anti-*T. gondii* por el método de inmunoluminiscencia (IQL) fue negativo. En la presente visita, su ginecólogo le informa que en la muestra obtenida a principio del tercer trimestre había cambios en la serología de la toxoplasmosis, ya que se detectaban unos valores de 250 UA/mL de IgM y 190 UI/mL de IgG anti-*Toxoplasma*, siendo los criterios de positividad para ambas inmunoglobulinas >10 UA/mL y >8,8 UI/mL respectivamente. En vista de los resultados obtenidos, el laboratorio de microbiología había realizado el estudio en paralelo con el suero del segundo trimestre, corroborando la negatividad de la IgG anti-*T. gondii*, pero detectando un valor de IgM anti-*T. gondii* de 12 UA/mL. La paciente rechazó la amniocentesis, pero aceptó ser tratada con pirimetamina y sulfadiazina junto con ácido fólico hasta el parto, ocurrido 8 semanas más tarde. Se realizó el estudio de *T. gondii* por PCR en la placenta, obteniéndose un resultado negativo.

El recién nacido (RN) no tuvo síntomas. En el estudio de extensión, el fondo de ojo fue normal, pero la ecografía cerebral reveló pequeñas calcificaciones puntiformes periventriculares y en núcleos de la base y un pequeño quiste de matriz germinal en los suelos de astas frontales de los ventrículos, que se correspondían con quistes germinolíticos. El LCR no presentó anomalías y la amplificación del ADN de *T. gondii* por PCR fue negativa, tanto en el LCR como en la orina. Respecto a las determinaciones serológicas, la IgM y la IgA anti-*T. gondii* (IQL) fueron negativas y la IgG anti-*T. gondii* (IQL) se cuantificó en 900 UI/mL. Dado el cuadro clínico del RN y los antecedentes perinatales de seroconversión materna a *T. gondii* durante la gestación, se instauró tratamiento durante un año con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico, según pautas establecidas. Se realizó un seguimiento clínico y microbiológico durante el primer año de vida. El niño permaneció siempre asintomático, el estudio de extensión fue normal y a los 6 meses del nacimiento la ecografía craneal estaba dentro de los límites normales, no se apreciaba hidrocefalia y no existían calcificaciones. Los valores de la IgG anti-*T. gondii* descendieron paulatinamente hasta ser indetectables en el noveno mes de vida, persistiendo la negatividad de IgM e IgA. En el seguimiento serológico de los 12 meses, se detectaron 600 UI/mL de IgG anti-*T. gondii* (IQL) y un valor de IgM anti-*T. gondii* (IQL) de 35 UI/mL. ■

Caso descrito y discutido por:

Isabel García Bermejo
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Getafe
Getafe. Madrid

Correo electrónico:
igarcia.hugf@salud.madrid.org

CON LA COLABORACIÓN EDITORIAL DE:

Dr. JUAN IGNACIO ALÓS
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario de Getafe
Getafe - Madrid.

Editado por:

 FRANCISCO
SORIA
MELGUIZO, S.A.

Caramuel 38, 28011 Madrid
Tel. 91 464 94 50
Fax. 91 464 62 58
<http://www.f-soria.es>

1. ¿Qué interpretación puede hacerse de los datos clínicos y microbiológicos del niño?

La historia clínica y epidemiológica orienta hacia un posible caso de toxoplasmosis congénita (TC). La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución universal producida por el parásito *T. gondii*, en la que predominan las formas subclínicas y es posible la transmisión vertical. El control serológico de la toxoplasmosis en el embarazo se basa en la investigación de los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* en el primer trimestre de gestación, lo más precozmente posible. El objetivo principal es detectar a las mujeres susceptibles para evitar la primoinfección en las seronegativas. En el caso comentado el control serológico persiguió este objetivo por lo que solo se realizó el estudio de la inmunoglobulina IgG. No obstante, el análisis pareado de los sueros correspondientes al segundo y tercer trimestre demostró, al detectarse 12 UA/mL de IgM, que la gestante ya había contraído la infección en el segundo. Debido a que no pudo efectuarse el diagnóstico prenatal de la infección fetal al no realizarse la amniocentesis, el diagnóstico fue postnatal. Desde el punto de vista clínico, el RN fue asintomático, todos los estudios microbiológi-

cos al nacimiento fueron negativos y solo la ecografía cerebral reveló imágenes compatibles con una TC. La negatividad de la IgM e IgA desde el inicio y durante los primeros meses del seguimiento, junto con el descenso paulatino de las IgG hasta su desaparición en el noveno mes de vida, no permitieron poner de manifiesto la infección. Sin embargo, la detección de la IgM e IgG específicas al año del nacimiento, indicaron que había existido una infección congénita. En este sentido, encontrar serologías negativas a *T. gondii* es un fenómeno frecuente en los niños con TC y especialmente en los que sus madres recibieron tratamiento en los dos primeros trimestres del embarazo, aunque también está descrito en los RN tratados, especialmente tras interrupción o finalización del tratamiento. El mecanismo fisiopatológico responsable de este fenómeno permanece aún desconocido, pero su detección no parece estar relacionada con el aumento del riesgo a desarrollar enfermedad ocular, por lo que la aparición de un "repunte" serológico no justifica realizar un tratamiento adicional. ■

2. ¿Cuál es el riesgo de transmisión vertical de la toxoplasmosis y cuáles son sus consecuencias?

La transmisión al feto sucede por vía transplacentaria, principalmente cuando la mujer adquiere la infección primaria durante la gestación. La infección contraída antes del embarazo, generalmente no implica riesgo para el feto. No obstante, se han descrito reactivaciones de la infección durante la gestación en mujeres con infección crónica reinfectadas con una cepa diferente de *T. gondii* especialmente virulenta o que padecían algún tipo de inmunosupresión (infección por el VIH o tratamiento con inmunosupresores por alguna enfermedad de base). La probabilidad de transmitir la infección por *T. gondii* aumenta con la edad gestacional, aunque el grado de afectación o la gravedad de las secuelas son inversamente proporcionales. Si la infección de la madre ocurre en el primer trimestre, el riesgo de la infección fetal es menor (10%) pero puede dar lugar a un aborto o a una infección fetal grave, con la aparición de la tríada clásica de las manifestaciones de la TC (coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales) u otras tales como estrabismo, cataratas, retraso psicomotor o mental. En el segundo trimestre el porcentaje de transmisión estimado es del 30% pudiendo aparecer calcifi-

caciones cerebrales, hepatoesplenomegalia, epilepsia o anemia. Finalmente, si la infección ocurre en el tercer trimestre la frecuencia de la transmisión aumenta (60-90%), el niño puede ser asintomático al nacimiento pero padecer una infección subclínica que cursará, generalmente, en forma de retinocoroiditis en las primeras décadas de la vida. Es de destacar que las tres líneas clonales conocidas de *T. gondii*, denominadas tipo I, II y III, difieren entre sí en virulencia y patogenicidad, así como en su distribución geográfica. El genotipo II es más frecuente en Europa y los genotipos I y III en América del Sur, Estados Unidos y Asia. Asimismo, está demostrado que las manifestaciones clínicas y la gravedad de la TC son mayores en el continente americano y especialmente en América del Sur. Por otra parte, en los últimos 15 años se ha descrito la aparición de nuevas cepas de *T. gondii* procedentes de la evolución genética y la recombinación de las líneas clonales existentes, que difieren de los genotipos clásicos, tanto en la transmisibilidad como en la virulencia. ■

3. ¿Cómo se puede realizar el diagnóstico microbiológico de la TC?

Está indicado realizar el diagnóstico prenatal de la infección fetal cuando los resultados serológicos de la embarazada indican que se ha producido la infección durante la gestación o cuando exista evidencia ecográfica de daño fetal. En la actualidad, la detección del parásito por técnicas de amplificación del ADN (PCR) en muestras de líquido amniótico (LA), es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales: serología en sangre de cordón investigando la presencia de

IgM o IgA anti-*Toxoplasma* y la detección del parásito por cultivo en líneas celulares o por inoculación al ratón a partir de muestras de LA.

La amniocentesis debe realizarse a partir de la semana 18 de gestación y una vez transcurridas 4 semanas desde que se produjo la infección aguda en la gestante. La sensibilidad global de la PCR se estima en un 64% con un valor predictivo negativo (VPN) del 88% y una especificidad y valor predictivo positivo (VPP) del 100%. La edad gesta-

cional en el momento de la infección influye en la sensibilidad y el VPP de esta prueba. Diferentes estudios han demostrado que es estadísticamente significativo ($p < 0,02$) el aumento de la sensibilidad de la PCR hasta el 92,9% si la infección materna ocurre entre la semana 17 y la 21 de gestación, alcanzando un VPN del 98,1%. Recientemente, se han publicado estudios multicéntricos que han utilizado una PCR en tiempo real con una nueva diana (REP-529), obteniéndola con ella mayor sensibilidad que con la PCR convencional y el gen B1.

Otra muestra con posibilidades diagnósticas es la placenta obtenida tras el nacimiento, aunque la detección del parásito por PCR posee menor sensibilidad que en el LA.

Si el diagnóstico es postnatal, la serología es de gran utilidad. En el RN, la detección de la IgM o IgA en sangre periférica se conside-

ra diagnóstica de infección fetal, aunque ambas inmunoglobulinas pueden no detectarse hasta en el 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación. En términos generales, se considera que la IgM puede ser negativa en el 30% de los niños con TC y la IgA en el 15%, por lo que en estos casos es esencial realizar un seguimiento serológico cada 2-3 meses durante el primer año de vida. La desaparición persistente de la IgG en los primeros 12 meses excluye una TC. Otra posibilidad diagnóstica es realizar estudio de amplificación de ácidos nucleicos de *T. gondii* en muestras de LCR, orina y sangre periférica. El estudio del ADN de *T. gondii* por PCR en el LCR es indispensable en los RN con ecografía anormal del SNC, siendo importante realizar un estudio de proteínas y celularidad en la misma muestra. ■

4.

¿Cómo se puede prevenir la TC?

La prevalencia de la infección por *T. gondii* en la gestante, y por tanto, la incidencia de TC, difiere de unos países a otros, lo que condiciona las estrategias de prevención a adoptar. La prevención primaria se basa en evitar la infección en la gestante mediante la adopción de medidas higiénicas y culinarias encaminadas a evitar la ingestión de los ooquistes viables. Existe consenso sobre la eficacia de no tener contacto con gatos, especialmente los menores de un año, congelar la carne (-20°C, durante varios días), no comer carne poco cocinada (temperatura no inferior a 67°C) si no se ha congelado previamente, lavar verduras y frutas, y utilizar guantes en los trabajos de jardinería o cuando se manipule la tierra que ha estado en contacto con las deyecciones de los gatos. Es de reseñar que los alimentos ahumados, curados en salmuera o desecados pueden ser infecciosos. La adopción de estas medidas durante la gestación puede disminuir hasta un 60% la incidencia de primoinfecciones por *T. gondii*. La prevención secundaria está dirigida a identificar, lo antes posible, la primoinfección durante el embarazo. Esta

forma de prevención se basa en la realización de pruebas serológicas con el objetivo principal de detectar a las mujeres susceptibles y evitar la infección en las seronegativas, recomendándoles las medidas de prevención primaria, así como efectuar un seguimiento serológico periódico (variable según el país) para detectar precozmente a las gestantes que experimenten una seroconversión, y adoptar las medidas dirigidas a evitar la transmisión al feto. La prevención terciaria está todavía en evaluación. Se basa en la detección de la IgM anti-*Toxoplasma* en la sangre del talón del recién nacido obtenida sobre papel secante para el cribado sistemático de enfermedades metabólicas. La utilidad real de esta forma de prevención necesita más estudios para demostrar las ventajas e inconvenientes de su aplicación y establecer cuáles son las cifras de seroprevalencia en donde su realización puede ser más coste-eficaz. Este cribado neonatal conlleva asumir que no es posible realizar el tratamiento *in utero* del feto infectado, ni saber el número de gestantes con primoinfección durante el embarazo. ■

5.

¿Puede el tratamiento prenatal o del recién nacido prevenir la TC?

Existen dos vías para prevenir la TC: tratar en el periodo prenatal o en el postnatal. En el primer caso se pretende evitar la infección en el feto, mientras que en el segundo se busca tratar la infección y prevenir las secuelas o su gravedad.

Respecto al tratamiento prenatal, tradicionalmente se ha asumido que una vez detectada la seroconversión en la gestante, el tratamiento precoz con espiramicina reduce un 50% el riesgo de transmisión. Esta recomendación está basada, fundamentalmente, en los trabajos publicados en 1974 por Desmots y Couvreur. Sin embargo, estudios posteriores no han podido demostrar que la espiramicina o la asociación de pirimetamina y sulfadiazina, estas dos últimas administradas después del primer trimestre de gestación debido al carácter potencialmente teratogénico de la pirimetamina, eviten o disminuyan la transmisión trasplacentaria. Tampoco existen pruebas científicas que demuestren irrefuta-

blemente que el tratamiento prenatal disminuya la gravedad de las secuelas neurológicas, aunque recientemente dos estudios de cohortes así lo afirman, y concluyen que el tratamiento administrado en las cuatro semanas posteriores a la infección materna, reduce la aparición de lesiones intracraneales. La controversia continúa en la actualidad. No obstante, a la espera de nuevos datos al respecto (difíciles de obtener por razones éticas), se recomienda tratar con espiramicina a toda mujer con sospecha o con infección aguda por *T. gondii*. Si la seroconversión ocurre después del primer trimestre o si se confirma la infección fetal después de las 18 semanas de gestación, se puede administrar pirimetamina y sulfadiazina, asociadas al ácido fólico para prevenir o reducir la toxicidad de la pirimetamina (aplasia medular).

En lo que respecta al tratamiento de los neonatos con TC, la recomendación es administrar la asociación pirimetamina-sulfadiazina

con ácido fólico por un periodo de 6 ó 12 meses, aunque tampoco existen pruebas inequívocas de la eficacia de esta pauta terapéutica. ■

Bibliografía

- 1 Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 264-96.
- 2 Kravetz J. Congenital toxoplasmosis. *Clin Evid (Online)* 2010 Jun 28; 2010. pii: 0906.