

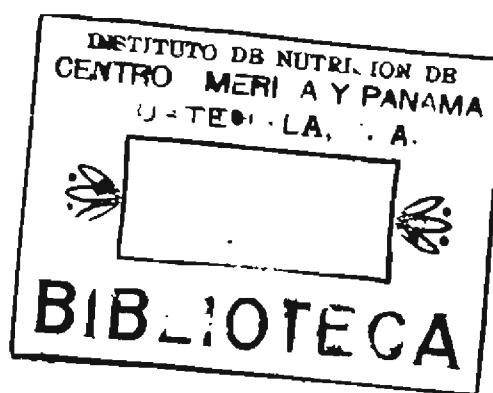
# Reimpreso de la Revista del Colegio Médico de Guatemala

VOL. 14

SEPTIEMBRE 1963

NUM. 3

## TOXOPLASMOSIS CONGENITA



DR. CARLOS RESTREPO  
DR. CARLOS TEJADA V.

# TOXOPLASMOSIS CONGENITA

## Estudio Clínico Patológico de los Siete Primeros Casos Observados en Guatemala\*

DR. CARLOS RESTREPO\*\* Y DR. CARLOS TEJADA V.\*\*\*

HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

INSTITUTO DE NUTRICION DE CENTRO AMERICA Y PANAMA (INCAP)  
GUATEMALA, C. A.

### INTRODUCCION:

A medida que avanza la medicina se modifica igualmente el panorama epidemiológico y evolutivo de muchos procesos patológicos; así por ejemplo, en la actualidad se puede decir que en general, las enfermedades bacterianas son prevenibles y curables, y que su ocurrencia se hace cada vez más rara. Ciertas infecciones como la sífilis y la tuberculosis no son consideradas hoy día como el flagelo inevitablemente fatal que representaba en épocas anteriores; pero simultáneamente con este fenómeno otras infecciones anteriormente consideradas como raras se presentan con mayor frecuencia en la actualidad. Podemos citar a este respecto las infecciones por hongos oportunistas que se pueden presentar durante el curso de una terapia antibiótica intensa o en el tratamiento quimioterápico del cáncer.

La toxoplasmosis es una infección reconocida recientemente y que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de procesos infecciosos del período neonatal, y aún substituir a otras que se observan excepcionalmente en la actualidad, como es en el caso de la sífilis congénita (1).

\*Publicación INCAP E-270.

\*\*División de Patología, INCAP.

\*\*\*Jefe de la División de Patología, INCAP, y de la Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos, Guatemala, C. A.

NOTA: Los presentes casos publicados en este trabajo fueron estudiados clínicamente en el Departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt de Guatemala, C. A.

El microorganismo causante de esta infección es un protozoo, el *Toxoplasma Gondii*, que es un habitante intracelular obligado (2), ampliamente diseminado en la naturaleza dentro de numerosos vertebrados que pueden actuar como reservorios del germen.

El primer caso comprobado de toxoplasmosis encefálica en niños fue descrito por Wolf (3) en 1939. En esta oportunidad se aisló *Toxoplasma Gondii* por medio de inoculación en ratones. Este caso en realidad fue el quinto publicado en la literatura médica, pues anteriormente Ritcher (4) y varios autores (citados por Wolf (3)) habían presentado independientemente extensos informes sobre encefalitis producida por un protozoario que no fue identificado claramente como *Toxoplasma*. Posteriormente y en especial en la última década, pueden encontrarse en la literatura numerosos informes de casos humanos (1, 5, 10). Sabin y colaboradores (2, 11, 14) han contribuido ampliamente al diagnóstico de la infección con la introducción de técnicas inmunológicas. Frenkel (15), al describir 7 casos de toxoplasmosis neonatal, hizo una valiosa contribución al conocimiento de patología de la enfermedad. En la literatura existen varias revisiones adecuadas sobre diversos aspectos del tema y no es el propósito en esta ocasión el tratar de hacer una revisión exhaustiva (16, 17).

En Guatemala se han hecho dos estudios previos relacionados con este problema. Gibson y Coleman (18) demostraron que una proporción elevada de individuos guatemaltecos tienen un alto título de anticuerpos en el suero; habiendo utilizado la prueba de Sabin (13) encontraron un 94% de positi-

vidad en sueros recogidos en la población de Escuintla. Posteriormente y en estudios hechos por medio de intradermorreacción con Toxoplasmina, Aguilar (19) encontró un 40% de reacciones positivas en pacientes gestantes del Servicio de Maternidad del Hospital Roosevelt, de la capital de Guatemala.

Céspedes (20, 21) presentó tres casos en niños provenientes de la misma región geográfica de Costa Rica, siendo éstos los únicos casos que en Centro América han sido descritos.

La observación de 7 casos de toxoplasmosis congénita en el material de autopsia del Departamento de Patología del Hospital Roosevelt y en vista de que hasta la fecha no se conocen informes publicados en Guatemala de casos similares,

creó la necesidad de presentar un estudio de estos casos, con el fin de difundir los aspectos clínico-patológicos de la enfermedad. Estos casos fueron encontrados en una revisión de autopsias de niños recién nacidos y lactantes, practicadas por el Departamento entre los años de 1959 y 1962.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de estos casos de Toxoplasmosis congénita fueron básicamente la demostración patológica de lesiones cerebrales y la comprobación histológica de pseudoquistes y formas proliferativas del Toxoplasma Gondii en los tejidos. Puesto que este es un estudio de revisión, ha sido imposible hacer el aislamiento del germen por inoculación en animales de laboratorio. Sólo en un niño se hizo un intento tardío de inoculación en ratones con resultados negativos (A-62-2138).

CUADRO 1  
DATOS CLÍNICOS

CASO No. Autopsia	Sexo	Edad Ingreso (Días)	Edad Muerte (Días)	Prema- durez	Peso Naci- miento (Lbs.)	Duración Embarazo (sema- nas)	Edad Madre (años)	No. Orden Embarazo
h.Y.L.								
A-59-852	M	0	100	+	4	37	21	2
O.L.C.								
A-59-860	M	41	66	-	7	40	21	1
A.M.R.								
A-60-1120	F	20	27	+	5	37	18	1
h.A.L.L.								
A-60-1267	M	0	16	+	3.4	30	20	1
J.D.R.M.								
A-60-1434	M	5	14	+	5	?	?	2
h.L.Ch.E.								
A-60-1989	F	0	39	+	3.6	28	25	2
h.Z.G.								
A-62-2138	F	0	34	+	4.8	36	26	5

El grupo de pacientes estudiados estaba constituido por niños lactantes, de los cuales 4 eran del sexo masculino y 3 del femenino. La edad en el momento de la muerte varió entre 14 y 100 días, siendo el promedio de edad 43.8 días para todo el grupo. La mayoría de estos casos fueron considerados al nacer como niños prematuros, ya fuera por peso, por tiempo del embarazo o por ambos cri-

terios, habiéndose considerado solamente uno de ellos como nacido de embarazo a término (A-59-860).

Estos pacientes, a excepción de uno, fueron todos nacidos de madres guatemaltecas residentes de la ciudad capital, de partos atendidos en el Servicio de Maternidad del Hospital Roosevelt. La madre del

septimo niño estudiado provenía de Santa Cruz Naranjo, Departamento de Santa Rosa (A-60-1434). Los datos clínicos del embarazo no presentaron anomalías importantes. El parto fue eutóxico simple en la mayoría de los casos; sólo en uno (A-62-2138) fue complicado por placenta previa. La edad de las madres varió entre los 18 y los 26 años de edad, en los 6 casos donde este dato se encontró anotado.

Parece existir una tendencia en relación con el número de orden del embarazo en estos casos de Toxoplasmosis, pues 6 de ellos ocurrieron en niños

producto del primero o del segundo embarazo y sólo uno (A-62-2138) se presentó en un niño producto del sexto embarazo. En 5 pacientes la enfermedad se manifestó a los pocos días después del nacimiento. En los dos restantes los síntomas se iniciaron más tarde (A-59-860 y A-60-1120).

El cuadro clínico de la enfermedad (Cuadro 2) se caracterizó por: 1) Signos y síntomas de orden general, 2) de compromiso hepático y 3) de compromiso nervioso.

## CUADRO 2 TOXOPLASMOSES CONGENITA EN GUATEMALA

### SIGNOS Y SINTOMAS:

#### Generales:

Fiebre terminal .....	6
Erupción cutánea .....	1
Escleredema .....	3
Diarrea .....	3
Distensión abdominal .....	3
Cianosis .....	4
Conjuntivitis .....	3
Hipotermia inicial .....	4

#### Hepáticos:

Ictericia .....	5
Hepatomegalia .....	2
Trast. Hemorragíparos .....	3
Esplenomegalia .....	3

#### Nerviosos:

Convulsiones .....	4
Inconsciencia .....	1
Hipert. fontanela .....	1
Hipertonia generalizada .....	4
Rigidez de nuca .....	3
Opistótonos .....	2

#### Otros:

Bronconeumonía .....	6
----------------------	---

Entre los *signos y síntomas de orden general* se encontró falta de aumento de peso después del nacimiento, lo cual fue corroborado al practicar la autopsia ya que en todos los casos el peso obtenido al momento de la misma era igual o ligeramente superior al peso del nacimiento, pero siempre inferior al peso normalmente esperado. En cuatro de los casos el niño presentaba hipotermia severa al examen inicial o durante alguna parte considerable del período de evolución. Estos períodos de hipotermia alternaban con períodos de fiebre por lo regular asociados con procesos infecciosos secun-

darios, siendo la bronconeumonía el proceso diagnosticado clínicamente como más frecuente. Cuatro de los pacientes presentaron crisis repetidas de insuficiencia respiratoria aguda, manifestadas principalmente por cianosis. Vale la pena mencionar además que en 3 de los casos (A-59-860, A-60-1267 y A-60-1434) el síntoma inicial observado fue una distensión abdominal severa que hizo sospechar clínicamente una obstrucción intestinal de causa indeterminada. Además se observó escleredema en 3 de los casos (A-59-860, A-60-1434 y A-60-1989) dos de los cuales eran prematuros.

El compromiso hepático fue evidente en cinco casos y se manifestó por ictericia severa y persistente; solamente en dos de las ocasiones se encontró hepatomegalia en la exploración física del abdomen, asociada a esplenomegalia y en un paciente se observó sólo esplenomegalia.

La sintomatología nerviosa fue prominente en 4 casos. Estos niños presentaban frecuentes convulsiones tonicoclónicas de los miembros inferiores. En tres de los niños se observó además hipertonia generalizada que en dos de ellos (A-59-860 y A-60-1120) fue severa y se asoció con opistotónos, rigidez de nuca, extensión de miembros inferiores y flexión de los superiores, signos éstos que indican un daño cerebral extenso. En los casos restantes no se mencionan signos ni síntomas neurológicos en la historia clínica, a pesar de que en la autopsia todos mostraban lesiones nerviosas de grado variable en extensión y severidad.

## DATOS DE LABORATORIO

En los casos presentados en esta serie se hicieron estudios de sangre y en algunos de ellos de líquido céfalo-raquídeo (L.C.R.), según el grado de severidad de las manifestaciones clínicas neurológicas. Asimismo, en cinco de los pacientes se hicieron determinaciones de bilirrubina en sangre.

Los datos hematológicos (Cuadro 3) fueron obtenidos en forma total o parcial en 6 casos, en 4 de los cuales estos datos sugieren el desarrollo de una anemia microcítica moderada. El leucograma tiende a revelar una leucocitosis de grado variable en 4 de los casos estudiados; el recuento diferencial mostró en términos generales una neutrofilia. No hay pues un cuadro hematológico definido que pueda correlacionarse con la enfermedad que se estudia.

**CUADRO 3**  
**TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN GUATEMALA**  
**(DATOS DE LABORATORIO: HEMATOLOGIA)**

Autopsia:	R.G.R.	Ht.	Hb.	R.G.B.	Seg.	Eo.	L.	Mielo.	Basof.
59-852	—	48	15	—	78	2	20	0	0
	—	62	19	9,000	73	1	26	0	0
	3.690	—	11	10,200	—	—	—	—	—
	3.800	—	12	10,000	52	0	48	0	0
	3.180	—	11	12,450	52	1	47	0	0
	2.970	—	10.5	10,000	57	0	43	0	0
59-860	3.950	—	12	9,900	74	0	26	0	0
60-1120	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60-1267	5.080	—	—	10,850	57	0	43	0	0
	5.200	—	17	44,650	84	0	15	1	0
	3.500	—	10	—	—	—	—	—	—
	3.460	—	9	—	—	—	—	—	—
60-1434	3.460	—	—	5,800	59	0	38	2	0
61-1989	—	60	17	7,550	70	0	30	0	0
	—	66	14	10,350	72	0	24	4	0
	—	65	12	—	—	—	—	—	—
62-2138	—	60	17	5,900	82	0	18	0	0
	—	41	14	—	—	—	—	—	—
	—	39	12	6,750	—	—	—	—	—

En 4 de los 5 casos en que se estudió la bilirrubina había una franca elevación de la bilirrubina total (Cuadro 4); esta alza era principalmente debida a elevación de la fracción indirecta, aunque la fracción directa se encontraba también elevada pe-

ro en magnitud menor; sólo en un paciente (A-62-2138) se encontraron valores de la fracción directa mayores que la indirecta. Estos hallazgos permiten señalar una alteración severa del metabolismo pigmentario biliar debida a la lesión hepática.

**CUADRO 4**  
**TOXOPLASMOSES CONGENITA EN GUATEMALA**  
(DATOS DE LABORATORIO: QUIMICA SANGUINEA)

<i>Autopsia</i>	<i>Bilirrubina total</i>	<i>Bilirrubina directa</i>	<i>Bilirrubina indirecta</i>
59-852	6.08	0.6	5.48
59-860	—	—	—
60-1120	13.0	—	—
60-1267	12.5 26.8 31.5 18.2 22.0	1.0 1.7 2.5 5.0 6.0	11.5 25.1 29.0 13.2 16.0
60-1434	0.7	—	—
61-1989	—	—	—
62-2138	16.5 27.2 30.2 42.4	0.5 7.3 21.2 25.1	15.9 19.9 9.0 17.3

El líquido cefalo-raquídeo fue estudiado en una o más oportunidades en 3 casos (Cuadro 5). En todos los pacientes se observó una elevación manifiesta de las proteínas variando los valores entre 100 y 547 mg. %. Los niveles de glucosa en el L.C.R. fueron variables, aunque con tendencias a la hipoglicorráquia; encontrándose una fluctuación entre 12 y 35 mg. %. Dos de los casos no presentaban alteración de los cloruros en el L.C.R., pero en el tercero estaban elevados (A-60-1120).

El estudio citológico del L.C.R. practicado en dos casos (A-59-852 y A-59-860) reveló una pleocitosis moderada. El recuento diferencial en estos

casos mostró variaciones erráticas, pues en ambos, un examen mostró linfocitosis predominante y otro predominio de polinucleares. Al efectuarse el cultivo bacteriológico del material se obtuvieron resultados negativos.

El curso de la enfermedad fue progresivo en todos los casos. Cuatro mostraron sintomatología nerviosa y dos ictericia asociada (A-60-1120 y A-61-2138) (Cuadro 6). Tres de los pacientes presentaron edema generalizado (escleredema), constituyendo éste un síntoma prominente en dos de los casos (A-60-1434 y A-60-1989).

**CUADRO 5**  
**TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN GUATEMALA**  
(DATOS DE LABORATORIO: L.C.R.)

<i>L.C.R.</i> <i>Autopsia</i>	<i>Proteínas</i>	<i>Glucosa</i>	<i>Cloruros</i>	<i>Céls. xmm.</i>	<i>Linf.</i>	<i>Polimorfo-nucleares</i>
59-852	172 mg.	49 mg.	110 meql.	75	44	56
	108 mg.	46 mg.	—	—	62	38
	476 mg.	62 mg.	—	—	—	—
59-860	547 mg.	12 mg.	90 meql.	129	82	18
	100 mg.	53 mg.	103 meql.	—	31	69
	432 mg.	46 mg.	—	—	—	—
	115 mg.	46 mg.	—	—	—	—
60-1120	288 mg.	26 mg.	190 meql.	—	—	—

**CUADRO 6**  
**TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN GUATEMALA**  
(EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD)

**AUTOPSIAS:**

- 59-852 Hospitalizado 100 días (desde nacimiento). Curso progresivo. Diarrea sanguinolenta terminal. Muerte súbita. Tratado con: Penicilina y Estreptomicina. Transfusiones.
- 59-860 Hospitalizado 25 días. Distensión abdominal. Fiebre irregular. Edema generalizado. Fondo de ojo: Degeneración esclerosa retina y atrofia papilar. Hemorragia al rasurar cabeza en preparación craneotomía. Tratado con Penicilina y Estreptomicina. 2 transfusiones.
- 60-1120 Hospitalizado 5 días. Hemorragia cordón umbilical. Shock. Transfusión urgencia. Tratada con Penicilina, Cloromicetina y Gantrisin. Curso progresivo con ictericia y signos neurológicos.
- 60-1267 Hospitalizado 16 días. Ictericia severa. Hepato y esplenomegalia. 2 exsanguinotransfusiones. Distensión abdominal.
- 60-1434 Hospitalizado 9 días. Distensión abdominal, vómitos, edema (Escleredema). Muerte por paro respiratorio.
- 61-1989 Hospitalizado 39 días. Tumor serosanguinolentocefálico. Conjuntivitis. Escleredema. Diarrea. 2 transfusiones.
- 62-2138 Hospitalizado 34 días. Convulsiones. Hemiparesia facial derecha. Ictericia. Exsanguinotransfusión. Queratitis.

El período de hospitalización varió entre 5 y 100 días. En dos de los pacientes se practicó exsanguinotransfusión (A-60-1267 y A-62-2138); en el primero se hizo además una segunda exsanguinotransfusión, pues la bilirrubina continuó aumentando progresivamente. Otros cuatro niños recibieron una o varias transfusiones durante la hospitalización.

El tratamiento con antibióticos fue ineficaz en los casos en los que se aplicó. Los antibióticos usados variaron en cada caso, pero en términos generales se utilizaron los siguientes: penicilina, estreptomicina, cloromicetina, gantrisin y tetraciclina.

#### *Hallazgos de autopsia.*

El examen externo de estos niños revelaba, al momento de la autopsia, un déficit pondo-estatural severo variable.

*Lesiones del sistema nervioso central (Cuadro 7).* Como era de esperar las alteraciones más notables

se encontraron localizadas en el sistema nervioso central y especialmente en el cerebro, estando menos afectados el cerebelo, pedúnculos, protuberancia y bulbo. En cuatro de los casos la lesión cerebral era extensa y afectaba bilateralmente la mayor parte de los lóbulos. Esta lesión se caracterizaba, desde el punto de vista macroscópico, por la presencia de extensas áreas de necrosis, por una atrofia severa de la corteza y del tejido subcortical, y por una dilatación secundaria del sistema ventricular (Figuras 1, 2 y 3). En varios el tejido cerebral se encontró reducido a una hoja transparente y delgada, midiendo escasos milímetros de espesor (A-59-852, A-59-860 y A-60-1120). En algunas áreas se observó formación de quistes en el espesor del tejido cerebral e independientes del sistema ventricular, presentando los núcleos basales un menor grado de severidad. Varios focos de calcificación se observaron macroscópicamente en la corteza cerebral, con el aspecto de estrías de yeso.

## CUADRO 7

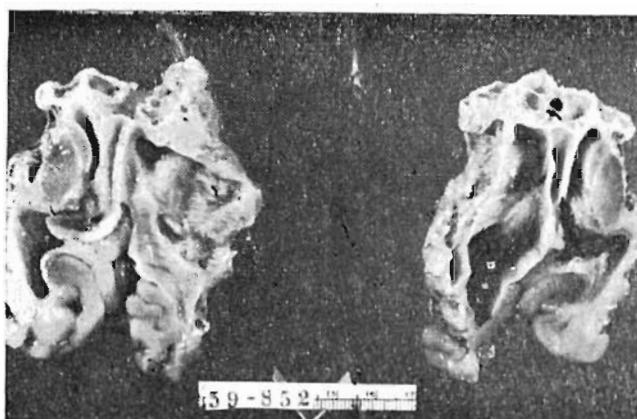
### TOXOPLASMOSES CONGENITA EN GUATEMALA

#### AUTOPSIA:

- 59-589 Cerebro: Destrucción severa de la corteza con hidrocefalia interna. Lóbulo occipital derecho menos afectado.  
Gastrointestinal: Ulceras agudas duodenales.  
Pulmones: Atelectasia pulmonar focal.  
Suprarrenal: Granulomas calcificados.
- 59-860 Cerebro: Encefalomalacia lóbulos frontales; atrofia cortical con hidrocefalia.  
Hígado: Necrosis centrolobulillar.  
Pulmón: Neumonitis intersticial.
- 60-1120 Cerebro: Atrofia cortical con hidrocefalia.  
Hígado: Hepatitis con colestasis severa.  
Pulmones: Bronconeumonía bilateral.
- 60-1267 Cerebro: Focos encefalomálicos múltiples en lóbulos frontales. Hidrocefalia interna.  
Hígado: Pileflebitis con abscesos múltiples.
- 60-1434 Cerebro: Áreas focales de encefalomalacia frontales.  
Pulmones: Atelectasia y bronconeumonía.
- 61-1989 Cerebro: Encefalomalacia focal múltiple bilateral.  
Pulmón: Bronconeumonía con microabscesos.
- 62-2138 Cerebro: Atrofia cortical. Encefalomalacia ganglios basales.  
Pulmón: Neumonitis intersticial.  
Hígado: Hepatitis con colestasis severa.

#### HALLAZGOS:

FIGURA 1



Autopsia A-59-852. Se observan extensas áreas de necrosis y reblanecimiento con atrofia severa de la corteza y substancia blanca. Dilatación moderada de los ventrículos laterales.

FIGURA 2



Autopsia A-59-860. Necrosis extensa con destrucción de la casi totalidad del parénquima cerebral. La corteza en algunas áreas reducida a una pared transparente y delgada, midiendo escasos milímetros.

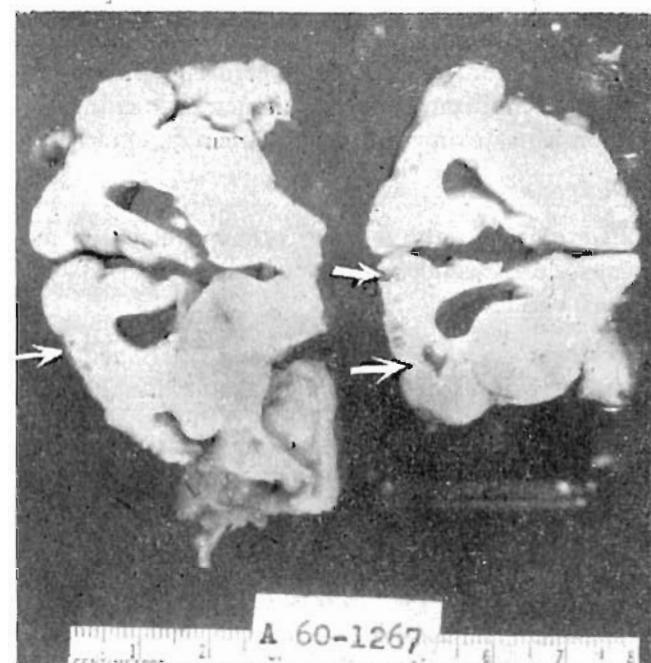
FIGURA 3



Autopsia A-60-1120. Atrofia cerebral severa con pérdida de las estructuras normales debido a necrosis y reblanecimiento. La corteza en algunas áreas reducida prácticamente a aracnoides.

En dos autopsias (A-60-1267 y A-60-1434) los cambios eran menos extensos, afectaban principalmente la corteza cerebral y la substancia blanca de los lóbulos frontales y estaban caracterizados por formación de quistes o de áreas de reblanecimiento recientes, asociadas a una hidrocefalia interna moderada (Figura 4).

FIGURA 4



Autopsia A-60-1267. Lesión menos severa caracterizada por áreas de reblanecimiento y formación de pseudoquistes (ver flechas). Hidrocefalia interna moderada.

En un caso (A-61-1989) las lesiones eran severas en extensión, afectando ambos hemisferios, principalmente las regiones paraventriculares y tenían el aspecto de áreas de encefalomalacia reciente (Figura 5).

FIGURA 5

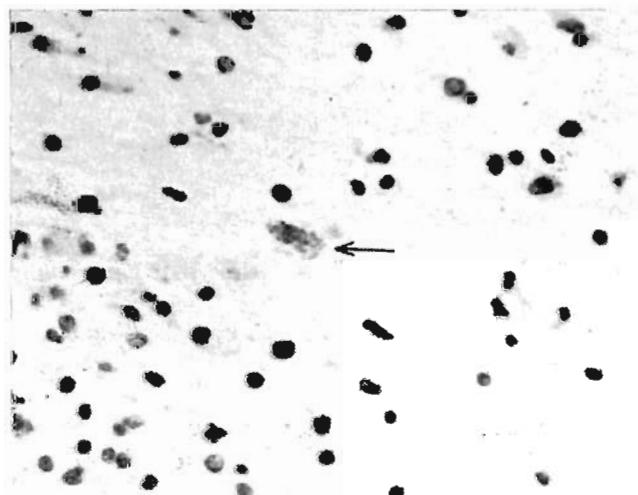


Autopsia A-61-1989. Focos de necrosis más extensa que los de la figura anterior, afectando ambos hemisferios.

Histopatológicamente se observaron alteraciones profundas de la estructura cerebral, debido a la presencia de varios tipos de lesiones que pueden ser clasificadas en 5 categorías: 1) parasitismo de células nerviosas sin reacción inflamatoria, 2) proliferación glial nodular, 3) necrosis celular, 4) cicatrización, calcificación y formación de quistes y 5) proliferación endoarterial.

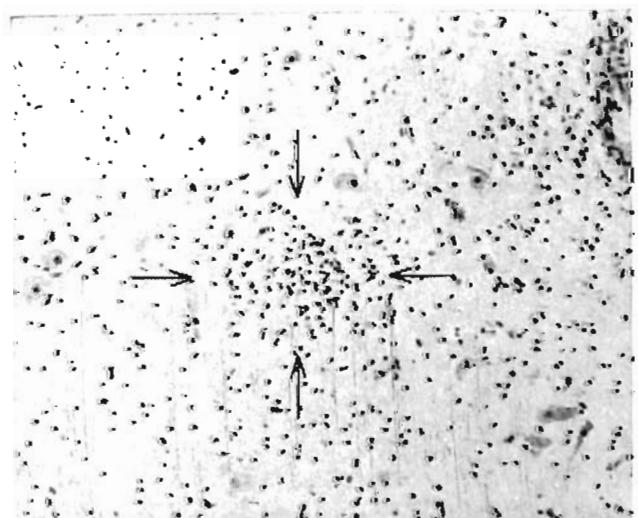
El primer tipo de lesión corresponde a la presencia de pseudoquistes sin aparente reacción inflamatoria circunvecina; el parásito aparece estar viable en algunos casos, pero en otras áreas presenta calcificación («momificación», Figura 6), este tipo de lesión se observó frecuentemente en todos los casos.

FIGURA 6



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  360. Corteza cerebral. La flecha indica un pseudoquiste sin evidencia de reacción inflamatoria circunvecina.

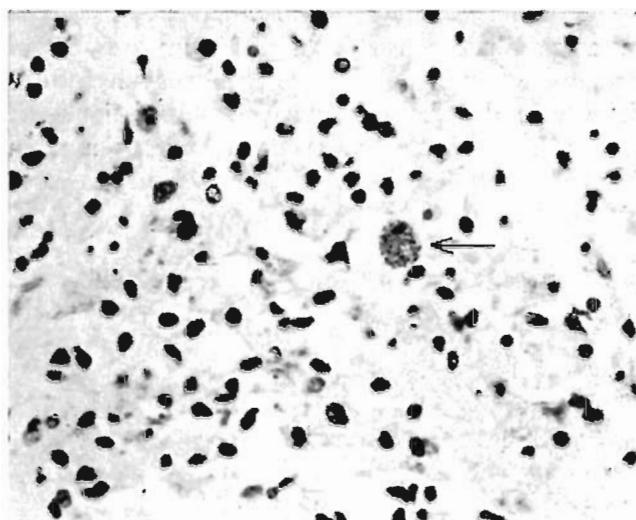
FIGURA 7



Autopsia A-62-2138. Gallego  $\times$  80. Corteza cerebral. Nódulo bien definido presentando franca reacción glial.

Los nódulos gliales corresponden a una proliferación celular nodular (Figura 7), que en algunas oportunidades está asociada a pseudoquistes de toxoplasma, pero que en muchos casos no muestran parásitos (Figura 8). Este tipo de lesión forma

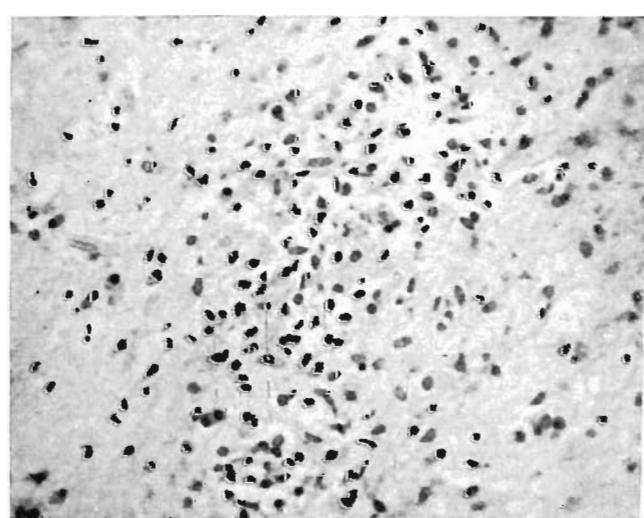
FIGURA 8



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  360. Corteza cerebral. Nódulo glial presentando un pseudoquiste de toxoplasma (ver flecha).

también un componente constante del cuadro microscópico cerebral. Los micronódulos mismos son acúmulos de células gliales, posiblemente elementos de la microglia (Figura 9). Algunas veces es posible observar que estas formaciones están localizadas cerca de un vaso capilar, variando su tamaño de 200 a 500 micras.

FIGURA 9



Autopsia A-60-1120. HE  $\times$  200. Corteza cerebral. Otro nódulo sin evidencia de pseudoquiste y formado en su mayor parte por elementos de microglia.

Una tercera etapa en la severidad de las lesiones microscópicas nerviosas está señalada por la presencia de extensas áreas de necrosis con presencia de abundantes parásitos y reacción inflamatoria con exudado polimorfonuclear (Figuras 10 y 11). Estas lesiones se encuentran localizadas preferentemente en la corteza cerebral y en la región subependimaria. Cuando la localización es cortical se asocian por consiguiente con una reacción inflamatoria meníngea, caracterizada por un infiltrado celular de tipo mononuclear. Las lesiones necróticas son extensas y se unen para formar las áreas de encefalomalacia que se observan macroscópicamente.

FIGURA 10



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  30. Extensa área de necrosis con reacción inflamatoria aguda y numerosos parásitos libres.

FIGURA 11



Autopsia A-60-1120. HE  $\times$  200. Necrosis severa con abundantes células y numerosos parásitos libres.

La cicatrización aparente del proceso está predominantemente caracterizada por calcificación. Esta puede observarse en dos tipos de depósitos; en una la calcificación es burda (Figura 12), en forma de gránulos extracelulares, y en el otro se presenta

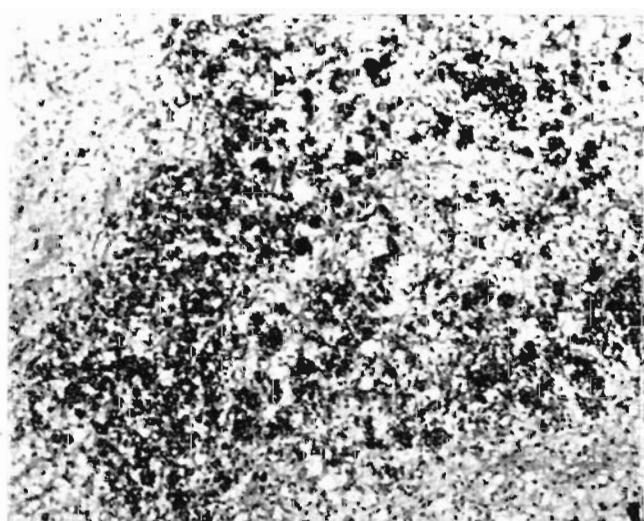
FIGURA 12



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  30. Área de reblanecimiento y necrosis. Foco de calcificación en forma de gránulos grandes extracelulares.

en forma de finos depósitos intracelulares, representando posiblemente parásitos en estado de «momificación» (Figura 13). Estos focos de calcificación están rodeados por una proliferación glial reparativa.

FIGURA 13



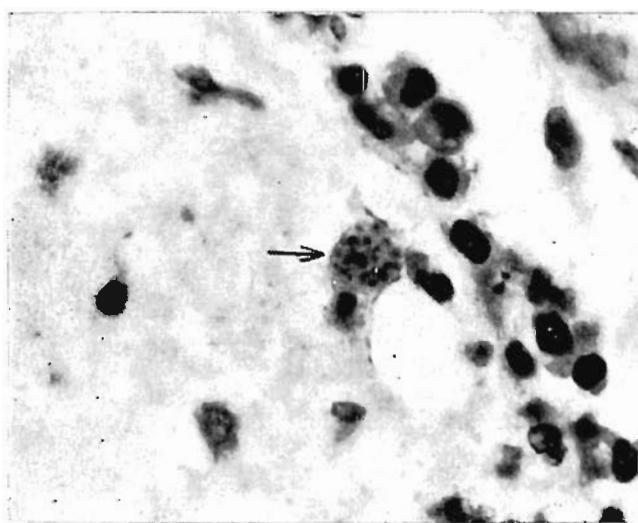
Autopsia A-59-852. HE  $\times$  80. Foco de inflamación en el que se observan finos depósitos de calcio intracelulares, representando probablemente parásitos momificados y calcificados.

En 3 de los casos (A-59-852, A-60-1120 y A-62-2138) se observó además de la calcificación, una proliferación fibrosa de la íntima de las arterias meníngeas, con calcificación de la lámina elástica interna. Esta lesión hace pensar en la existencia de un factor vascular en la génesis de la necrosis focal del parénquima nervioso; por otra parte la observación de estas lesiones calcificadas arteriales es rara en la infancia. Morán y Steiner (22) en una revisión de este problema distinguen 4 condiciones que pueden dar origen a esta lesión: enfermedad renal, anomalías congénitas cardio-vasculares, hipervitaminosis de idiopática. En los casos presentes creemos que estos cambios son debidos a una lesión vascular producida por la infección, que en la etapa final presenta calcificación de la lámina elástica.

Las lesiones microscópicas nerviosas estaban presentes en todos los casos estudiados en esta serie. Las variaciones observadas corresponden al predominio de alguno de los tipos de lesiones descritas y están acordes con la etapa de evolución del caso. Por ejemplo el primer paciente que observamos (A-59-852) presentaba un predominio de lesiones cicatriciales, pero en cambio otros (A-60-1989 y A-60-1267) presentaban un predominio marcado del componente necrótico.

En todos los casos se pudo comprobar microscópicamente la presencia intracelular del parásito, ya como pseudoquistes o en formas proliferativas. Frenkel y Friedlander (15) distinguen claramente estos dos términos, que corresponden en realidad a dos etapas del desarrollo intracelular del parásito.

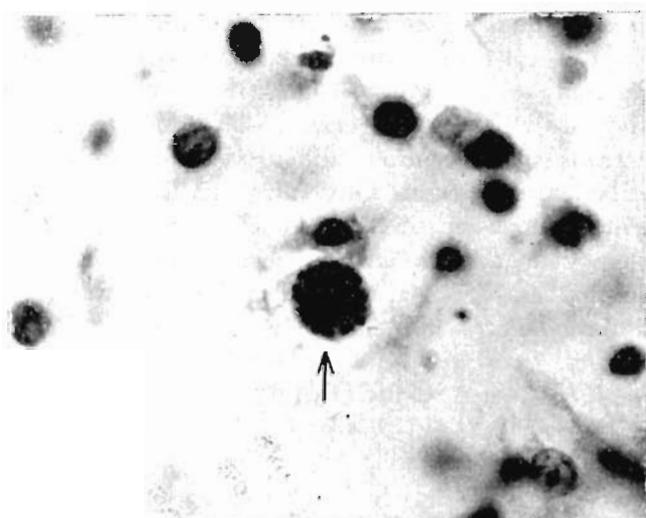
FIGURA 14



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  720. (Inmersión). Parasitismo intracelular con presencia de aproximadamente 15 organismos.

Las formas proliferativas son características de la infección subaguda, consistentes de 10-30 organismos por célula, encontrándose frecuentemente asociadas a lesión tisular (Figura 14 y 15). Los pseudo-

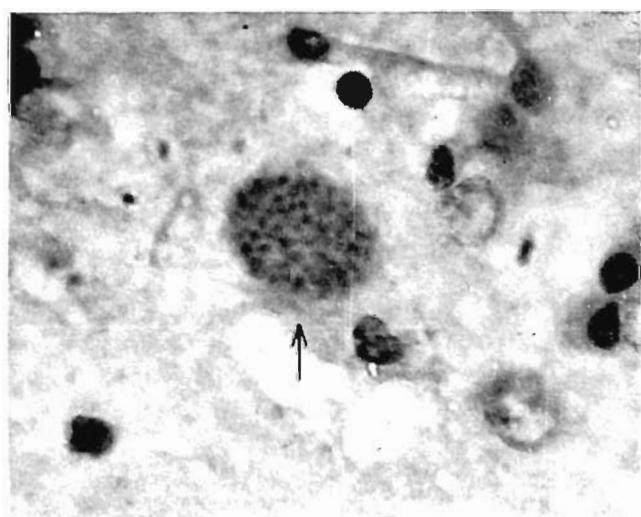
FIGURA 15



Autopsia A-60-1120. Gallego  $\times$  720. (Inmersión). Otra célula presentando iguales características.

quistes por el contrario, propios de los casos crónicos, son grandes y miden de 30-50 micras y contienen gran cantidad de organismos, rodeados por una membrana quística argirófila (Figura 16).

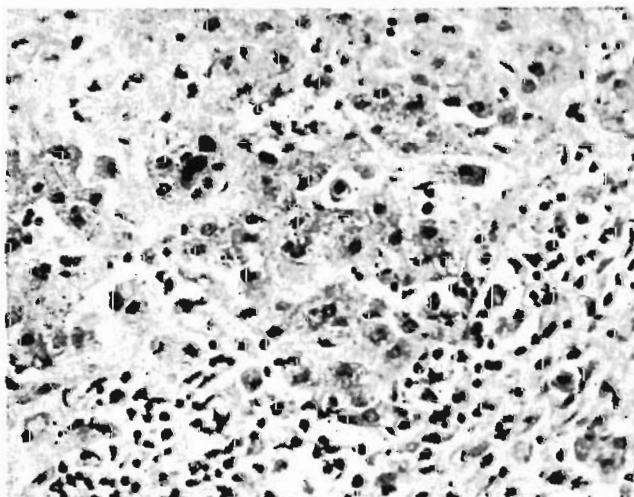
FIGURA 16



Autopsia A-60-1120. HE  $\times$  720. Pseudoquiste contenido gran cantidad de organismos rodeados por una membrana argirófila. El tamaño del pseudoquiste es mayor que el de las células observadas en las figuras 14 y 15.

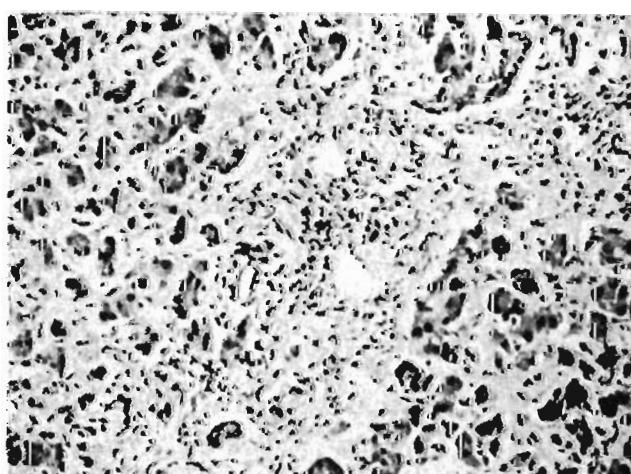
*Lesiones extracerebrales.* Además de las lesiones cerebrales se observaron cambios patológicos en otros órganos. El hígado presentaba lesiones patológicas evidentes en cinco de los casos. En dos de ellos (A-60-1120 y A-62-2138) el órgano estaba macroscópicamente aumentado de tamaño, friable y mostraba un color verdoso. Histológicamente se observa una proliferación fibrosa intersticial, asociada a colestasis intracelular exagerada y a una reacción inflamatoria pleomórfica portal (Figuras 17 y 18). Un tercer caso (A-59-860) presentaba necrosis severa centrolobulillar, asociada a reacción inflamatoria escasa. Otro niño (A-60-1267) presentaba una hepatitis intersticial y abscesos múltiples, secundarios a una pileflebitis. Finalmente el quinto caso (A-61-1989) presentaba una colestasis intracelular con formación de abundantes tapones biliares.

FIGURA 17



Autopsia A-60-1120. HE  $\times$  200. Hígado. Se observa reacción inflamatoria pleomórfica con algunos polimorfonucleares. Colestasis intracelular.

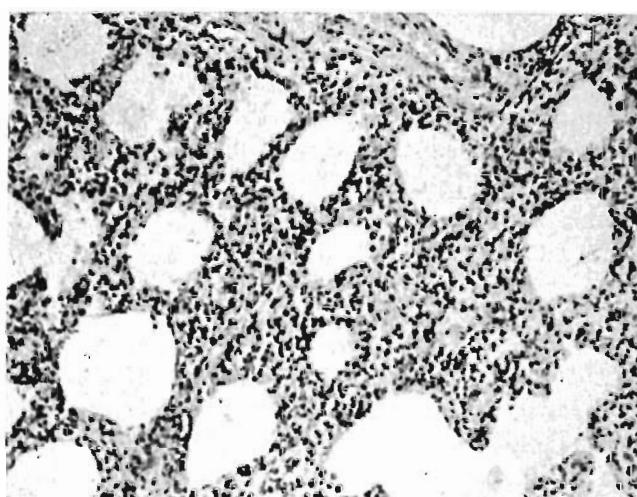
FIGURA 18



Autopsia A-62-2138. HE  $\times$  80. Se observa una fibrosis intersticial con ligera proliferación de canículos biliares.

En los pulmones se encontraron lesiones en todos los casos. En cinco de ellos (A-59-852, A-60-1120, A-60-1267, A-59-860, A-62-2138) el cuadro correspondía a una neumonitis intersticial (Figura 19); otro caso presentaba bronconeumonía con formación de abscesos (A-61-1989) y el último presentaba hemorragia intra-alveolar masiva (A-60-1434).

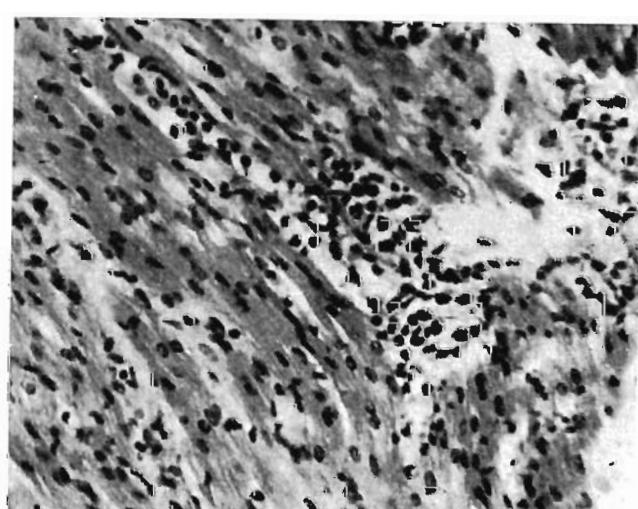
FIGURA 19



Autopsia A-60-1120. HE  $\times$  80. Neumonitis intersticial con engrosamiento de los septa, debido a numerosas células inflamatorias.

En tres niños, el corazón presentaba una miocarditis intersticial focal asociada a necrosis focal de fibras miocárdicas (A-59-860, A-60-1120 y A-60-1267) (Figura 20) y caracterizada por un infiltrado pleomórfico leucocitario.

FIGURA 20



Autopsia A-60-1267. HE  $\times$  200. Miocarditis intersticial focal caracterizada por un infiltrado pleomórfico y presencia de fibrosis miocárdica también focal.

En otros órganos se observaron lesiones ocasionales. Había en dos casos pancreatitis intersticial y en un tercero un granuloma calcificado en una glándula suprarrenal (A-59-852), posiblemente vestigio de una lesión necrótica previa.

En la mayoría de los casos no se pudo identificar microscópicamente al parásito en las lesiones extranerviosas, excepto en un caso (A-59-860) en la que se observaron pseudoquistes calcificados en la suprarrenal.

Desafortunadamente en ninguna de las autopsias se estudió el globo ocular. En un niño en que se investigó clínicamente el fondo del ojo (A-59-860) se observó la presencia de placas que señalaban la posible presencia de una coriorretinitis.

#### DISCUSION:

Diversos aspectos deben ser considerados al discutir los casos presentados. En primer lugar consideremos las formas clínicas que puede tomar la toxoplasmosis humana. En términos generales pueden distinguirse dos formas: una forma adquirida en la cual el parásito ingresa al organismo humano después del nacimiento, y una forma congénita, de la que se presentan 7 casos en este informe (16). La forma adquirida está caracterizada por un curso predominantemente benigno, con sintomatología clínica vaga y de corta duración en la mayoría de los casos; excepcionalmente es fatal y al respecto ha sido observado en nuestro material de autopsia un caso en un adulto, muerto por una lesión nerviosa focal, causada por *Toxoplasma*. En muchas ocasiones la infección pasa completamente desapercibida, tanto por el médico tratante como por el paciente. Aunque ya se mencionó el hecho de que la puerta de entrada es desconocida, sin embargo se ha producido experimentalmente la infección en cerdos utilizando la vía oral (23). Otros autores indican que se puede producir experimentalmente la infección por la vía respiratoria (24).

La forma congénita de la enfermedad exhibe varios aspectos importantes. En primer lugar es indudable que esta forma es una consecuencia de la forma adquirida adulta cuando afecta a la madre durante el embarazo, pues se transmite al feto a través de la placenta (9, 24 y 25). La transmisión trasplacentaria de la toxoplasmosis ha sido comprobada por varios métodos; por una parte se ha demostrado la presencia del parásito en los tejidos placentarios (6) y por otra se ha observado infestación fetal al producir una infección experimental inyectando intraperitonealmente el parásito en cobayos hembras grávidas (26). En humanos la transmisión se hace durante el período agudo de

la toxoplasmosis materna, cuando esto ocurre en la segunda mitad del embarazo; es posible pues, que las infecciones maternas cuyo período parasitómico ocurra antes de esta época no se traduzca en una infección fetal. Sin embargo, el problema más importante es el de que la infección materna generalmente pasa desapercibida (1); la toxoplasmosis adulta puede tener la forma de una linfoadenopatía febril (27) o de una erupción, es decir, puede producir una sintomatología tan vaga que ni la paciente ni el médico sospechan la importancia y la naturaleza de la infección.

La infección fetal es sistémica y afecta múltiples órganos (1, 5, 6, 27, 29), sin embargo en el período neonatal la severidad de la infección varía y es posible entonces distinguir de acuerdo con Jacobs (16) tres formas de toxoplasmosis congénita: una forma aguda sistémica, febril, acompañada de erupción cutánea, neumonitis, encefalomielitis, hepato y esplenomegalia; una forma sub-aguda en la que las lesiones extracerebrales tienden a cicatrizar, pero la lesión cerebral progresiva y se acompaña de coriorretinitis en un 80% de los casos; y una forma crónica en la cual el niño no presenta sintomatología en el momento del nacimiento, pero tardíamente presenta coriorretinitis. Es interesante señalar el hecho de que a partir del nacimiento las lesiones extraneurales tienden a cicatrizar y que en cambio las lesiones nerviosas continúan y son las que se manifiestan desde el punto de vista clínico en estos niños; esto hace sospechar que algún fenómeno de hipersensibilidad podría hacer progresar el daño del tejido nervioso. Los casos que aquí se presentan son todos de la forma subaguda en los cuales la lesión principal es de predominio nervioso.

Es importante indicar desde el punto de vista de la correlación clínico-patológica en estos casos, que a pesar de que la lesión patológica es predominantemente de localización nerviosa, las manifestaciones clínicas no revelan en todos los casos un compromiso del sistema nervioso. En los casos aquí descritos, sólo cuatro presentaron manifestaciones clínicas nerviosas y en los tres restantes no se observó clínicamente evidencia de tal compromiso. Un estudio detallado del grado de extensión y de la severidad de las lesiones nerviosas de estos casos puede explicar la falta de sintomatología. Dos de los casos (A-60-1434 y A-60-1267) presentaban lesiones únicamente localizadas en los lóbulos frontales; en el primero las lesiones eran de carácter reciente y agudas, pero poco severas en extensión, y en el segundo eran un poco más numerosas con formación de quistes y de aspecto antiguo. La localización de estas lesiones en el lóbulo

frontal puede explicar la ausencia de manifestaciones clínicas, de rigidez y de convulsiones, puesto que estaban en áreas de la corteza cerebral que producen poca sintomatología. Un tercer caso (A-60-1989) presentaba un reblandecimiento difuso bilateral localizado especialmente en las áreas periventriculares y por debajo de la corteza. Esta lesión era aparentemente de formación reciente, el niño presentaba un síndrome diarréico con desequilibrio hidroelectrolítico severo asociado a una lesión respiratoria bronconeumónica terminal y con formación de múltiples abscesos pulmonares. Es posible que la severidad del cuadro infeccioso bacteriano sobreagregado a la infección toxoplasmática haya enmascarado clínicamente el compromiso nervioso.

Otro aspecto clínico-patológico interesante es el compromiso hepático observado en estos casos. Desde el punto de vista clínico es evidente la franca ictericia progresiva que se observó de manera temprana en la mayoría de los niños. En el aspecto patológico, aunque la lesión no es uniforme en todos los casos, se observó, sin embargo, daño hepático celular bastante severo en cuatro niños y en otro una pileflebitis con abscesos múltiples. Estas lesiones hepáticas explican muy bien la historia clínica de los pacientes, caracterizados por ictericia e hiperbilirrubinemia.

Es evidente además en la correlación clínico-patológica de estos casos que existe una lesión pulmonar caracterizada morfológicamente por estar localizada en el tejido intersticial y que podría explicar también la frecuente ocurrencia de una insuficiencia respiratoria aguda de grado variable. Este tipo de lesión se encuentra asociado frecuentemente con la toxoplasmosis, según lo expresan varios autores (10, 15 y 16).

Se encontró asimismo, miocarditis intersticial en algunos de los casos, hallazgo que se ha hecho también evidente en esta enfermedad. Sin embargo, esta lesión del miocardio no se puede correlacionar con una insuficiencia funcional cardíaca, puesto que no existe evidencia de ello en la historia clínica de estos pacientes, ni los hallazgos patológicos lo indican.

Es importante además analizar la información relacionada con las madres y con el embarazo, que dio como producto los niños infectados. Todas las madres eran jóvenes, 6 de ellas estaban en el curso del primero o segundo embarazo cuando sufrieron la infección aguda; esta observación indica además que estas madres adquirieron la toxoplasmosis en la segunda o tercera década de la vida, lo cual está de acuerdo con los datos previos recolectados por

Aguilar (19) y Gibson y Coleman (18). Estos autores encontraron una prevalencia de casos libres de anticuerpo en la niñez y que en la segunda década o a principios de la tercera década aparecía la evidencia de la infección.

Los estudios citados, igualmente indican que esta infección es prevalente en Guatemala y aún cuando se desconoce a ciencia cierta la forma como se disemina la infección, es importante que se realicen estudios más amplios al respecto en el país. El hallazgo de estos casos es una demostración de que al presente existe un problema debido a la toxoplasmosis en Guatemala. No se puede señalar cuál es la magnitud del problema y este estudio no puede ser orientado hacia tal objetivo, pero se pone en evidencia una vez más la necesidad de verificar otras investigaciones sobre este tema. En la actualidad se dispone de métodos inmunológicos (13) que permiten determinar específicamente si un individuo tiene en el momento del examen la infección activa o si la ha sufrido anteriormente; la aplicación de tales métodos en forma de encuestas epidemiológicas indicaría claramente la importancia del problema en la población guatemalteca.

Por otro lado, es importante prevenir los efectos que la infección materna produce en el feto y en el niño. La aplicación sistemática de pruebas sencillas en la consulta pre-natal, permitiría encontrar a las mujeres grávidas que han adquirido la infección durante el embarazo; en esa forma se podría establecer un tratamiento adecuado y evitar los resultados de la infección transmitida al feto. El esquema propuesto a continuación está basado en el hecho de que la infección es transmitida al feto durante la segunda mitad del embarazo (3). La intradermorreacción con toxoplasmina practicada durante el tercer mes del embarazo, permite señalar a las mujeres que no han sufrido la infección, ya que dan una reacción negativa; en el caso de ser positiva no hay peligro de que se presente infección transplacentaria, existiendo un estado de inmunidad; el grupo negativo inicial debe ser controlado y un segundo estudio (prueba de Sabin) más sensible debe practicarse durante el octavo mes del embarazo. Si en esta ocasión hay resultados positivos, esto indicará que la madre se infectó entre el tercero y octavo mes del embarazo y que existe el peligro potencial de una infección fetal; en este último caso es imperativo establecer el tratamiento adecuado, a base de sulfas triples y pirimentamina. En esta forma se puede prevenir el daño que la infección materna produce en el feto, pues una vez establecida la lesión nerviosa esta es irreversible aún con tratamiento adecuado (12).

Finalmente vale la pena mencionar el hecho de que ésta es hasta donde ha sido posible establecerse, la primera observación de casos humanos de Toxoplasmosis congénita en Guatemala. Los únicos estudios hechos en el área sobre este tema son los trabajos previos de Aguilar (19) y Gibson y Coleman (18). En estos trabajos se demostró de manera indirecta la prevalencia de la enfermedad, pero no se describieron casos humanos de la infección como los informados en el presente artículo.

Anteriormente se mencionó que en Costa Rica se han descrito igualmente casos de Toxoplasmosis humana. Céspedes y colaboradores (20 y 21) publicaron 3 casos de Toxoplasmosis sistémica observados en niños provenientes de una misma región geográfica de dicha república. En realidad estos casos son ejemplos de una forma adquirida y no congénita, como los que se discuten en el presente trabajo. Igualmente se diferencian de los aquí incluidos por manifestarse, desde el punto de vista clínico-patológico, por un compromiso severo del miocardio.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES:

Se presentan siete casos de toxoplasmosis congénita fetal, y se hace un estudio clínico-patológico de los mismos. El diagnóstico se funda en la demostración histológica de pseudoquistes y formas proliferativas del parásito. Las lesiones patológicas observadas consisten en una destrucción del sistema nervioso central, lesiones hepáticas severas, neumonitis y miocarditis. El cuadro clínico es principalmente de orden nervioso y hepático. Se discute la patogenia de la enfermedad. Se hace hincapié sobre el hecho de que ésta es la primera observación publicada en el país, y se llama la atención sobre el problema en Guatemala y la necesidad de hacer investigaciones orientadas hacia la determinación de su magnitud en la población guatemalteca. Asimismo se mencionan los sistemas de diagnóstico y de tratamiento de la infección materna durante el embarazo, con el fin de prevenir las lesiones congénitas del niño.

#### REFERENCIAS:

1. Blattner, R. J.: Perinatal mortality associated with evidence of toxoplasmosis. *J. Pediat.*, 57: 946. 1960.
2. Sabin, A. B. and Olitsky, P. K.: Toxoplasma and obligate intracellular parasitism. *Science*, 85: 336. 1937.
3. Wolf, A., Cowen, D. and Paige, B. H.: Toxoplasmic encephalomyelitis. III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoan. *Am. J. Path.*, 15: 657. 1939.
4. Ritcher, R.: Meningo-encephalomyelitis neonatorum. Anatomic report of a case. *Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg.*, 14: 297. 1910.
5. Alexander, C. M. and Callister, T. W.: Toxoplasmosis of newborn: histologic changes in mother's lymph node with presumptive isolation of toxoplasma from mother's lymph node by mouse passage. *Arch. Path.*, 60: 563. 1955.
6. Beckett, R. S. and Flynn, R. J.: Toxoplasmosis. Report of two new cases, with a classification and with demonstration of the organisms in the human placenta. *New England J. Med.*, 249: 345. 1953.
7. Frenkel, J. K.: Pathogenesis, diagnosis and treatment of human toxoplasmosis. *J.A.M.A.*, 140: 369. 1949.
8. Hedenstrom, G., Huldt, G. and Lagercrantz, R.: Toxoplasmosis in children. A study of 83 Swedish cases. *Acta Paediatrica*, 50: 304. 1961.
9. Paige, B. H., Cowen, D. and Wolf, A.: Toxoplasmic encephalomyelitis. V. Further observations of infantile toxoplasmosis; intrauterine inception of the disease; visceral manifestations. *Am. J. Dis. Child.*, 63: 474. 1942.
10. Zuelzer, W. W.: Infantile toxoplasmosis. *Arch. Path.*, 38: 1. 1944.
11. Sabin, A. B.: Toxoplasmic encephalitis in children. *J.A.M.A.*, 116: 801. 1941.
12. Sabin, A. B. and Warren, J.: Therapeutic effectiveness of certain sulfonamides on infection by intracellular protozoan (Toxoplasma). *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 51: 19. 1942.
13. Sabin, A. B. and Feldman, H. A.: Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (Toxoplasma). *Science*, 108: 660. 1948.
14. Sabin, A. B., Eichenwald, H., Feldman, H. A. and Jacobs, L.: Present status of clinical manifestations of toxoplasmosis in man. *J.A.M.A.*, 150: 1063. 1952.
15. Frenkel, J. F. and Friedlander, S.: Toxoplasmosis; pathology and neonatal disease, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Public Hlth. Service Publication No. 141*. 1951.
16. Jacobs, L.: Increasing knowledge in human toxoplasmosis. *Am. J. Clin. Path.*, 26: 168. 1956.
17. Wright, W. H.: A summary of the newer knowledge of toxoplasmosis. *Am. J. Clin. Path.*, 28: 1. 1957.
18. Gibson, C. and Coleman, N.: The prevalence of toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica. *Am. J. Trop. Med.*, 7: 334. 1958.
19. Aguilar, J. F.: Consideraciones sobre toxoplasmosis en Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Sánchez y de Guise, Guatemala, 1960.

- 
20. Céspedes, R. y Morera, P.: Toxoplasmosis. Estudio clínico patológico de los dos primeros casos reportados en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, 3: 1. 1955.
  21. Céspedes, R. y Morera, P.: Toxoplasmosis humana generalizada. *Rev. Biol. Trop.*, 3: 183. 1955.
  22. Morán, J. J. and Steiner, G. C.: Idiopathic arterial calcification in a 5-year old child. *Am. J. Clin. Path.*, 37: 521. 1962.
  23. Weinman, D. and Chandler, A. H.: Toxoplasmosis in man and swine. An investigation of the possible relationship. *J.A.M.A.*, 161: 229. 1956.
  24. Perrin-Fayolle, M. and Garin, J. P.: La toxoplasmosis pulmonaire. Faits experimentaux et cliniques. *Presse Medicale*, 68: 1994. 1960.
  25. Remington, J. S., Melton, Marjorie, L. and Jacobs, L.: Chronic toxoplasma infection in the uterus. *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 879. 1960.
  26. Huldt, G.: Experimental toxoplasmosis. Transplacental transmission in Guinea pigs. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 49: 176. 1960.
  27. Armstrong, C. and MacMurray, F. G.: Toxoplasmosis found by recovery of *Toxoplasma Gondii* from excised axillary gland. *J.A.M.A.*, 151: 1103. 1953.
  28. Budford, F. and Sutliff, W. D.: Toxoplasmosis case-finding. *Arch. Int. Med.*, 106: 835. 1960.
  29. Feldman, H. A.: Toxoplasmosis. *Pediatrics*, 22: 559. 1958.
  30. Thalhammer, O.: Congenital toxoplasmosis. *Lancet*, 1: 23. 1962.