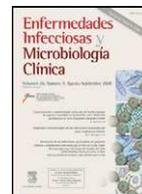




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Diagnóstico serológico de los casos de toxoplasmosis congénita

María Lourdes Roc<sup>a,\*</sup>, María Pilar Palacián<sup>a</sup>, Elena Lomba<sup>a</sup>, María Luisa Monforte<sup>a</sup>, Victor Rebaje<sup>b</sup> y María José Revillo Pinilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2009

Aceptado el 26 de noviembre de 2009

On-line el 26 de mayo de 2010

#### Palabras clave:

*Toxoplasma gondii*

Serología

Embarazo

#### Keywords:

*Toxoplasma gondii*

Serology

Pregnancy

### RESUMEN

**Objetivo:** Conocer el diagnóstico serológico de los casos de toxoplasmosis congénita y la prevalencia de anticuerpos frente a toxoplasma en mujeres embarazadas en nuestra área.

**Método:** La seroprevalencia se estudió en 68.712 sueros correspondientes a 47.635 mujeres embarazadas pertenecientes al área del Hospital Miguel Servet durante el período 1992-2008. En el laboratorio de Microbiología se determinaron anticuerpos frente a toxoplasma: IgA, IgM, IgG y estudio de avidéz.

**Resultados:** La seroprevalencia encontrada fue del 31,9%. La incidencia de infección primaria fue del 0,01% en mujeres susceptibles. Quince mujeres desarrollaron seroconversión durante el embarazo, de las que 9 tuvieron niños con toxoplasmosis congénita.

**Conclusión:** Los casos de toxoplasmosis congénita se detectaron mediante seroconversión materna durante el embarazo. La IgA fue el marcador serológico más sensible en la detección de la infección congénita en niños.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Serologic diagnosis of congenital toxoplasmosis

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the serological diagnosis of congenital toxoplasmosis and the prevalence of antibodies against toxoplasma in pregnant women in our area.

**Method:** Toxoplasmosis seroprevalence was analyzed in 68 712 serum samples from 47 635 pregnant women living in the catchment area of Hospital Miguel Servet during the period of 1992 to 2008. Detection of toxoplasma-specific immunoglobulins (IgM, IgA, IgG) and IgG avidity studies were carried out in the microbiology laboratory.

**Results:** Toxoplasmosis seroprevalence was 31.9%. The incidence of primary infection was 0.01% in susceptible pregnant women. Fifteen women seroconverted during pregnancy, and 9 of them had infants with congenital toxoplasmosis.

**Conclusions:** The cases of congenital toxoplasmosis were detected by maternal seroconversion during pregnancy. IgA was the most sensitive marker for the detection of congenital infection in neonates.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis ampliamente distribuida causada por *Toxoplasma gondii*<sup>1</sup>, protozoo parásito intracelular obligado. Es capaz de producir morbimortalidad grave cuando afecta al embrión, al feto o a un individuo inmunodeficiente. En el ser humano inmunocompetente, tan sólo el 10% de las infecciones cursa con manifestaciones clínicas, generalmente leves: linfadenopatías, hepatomegalia y fiebre<sup>2</sup>. Cuando la infección se produce

durante la gestación, el parásito alcanza al feto a través de la barrera placentaria. El riesgo de infección fetal es menor (10-25%) cuando la infección ocurre en el primer trimestre, y mayor si ocurre en el tercero (60-90%)<sup>3</sup>, pero el grado de afectación es inversamente proporcional. El niño puede ser asintomático en el nacimiento y desarrollar posteriormente coriorretinitis, alteraciones mentales y psicomotoras. Aproximadamente el 80% de los recién nacidos con toxoplasmosis subclínica desarrollará secuelas oculares durante su vida<sup>4</sup>. La tríada clásica de coriorretinitis, calcificaciones intracerebrales e hidrocefalia es la enfermedad más frecuente de los niños afectados de toxoplasmosis congénita<sup>5</sup>.

El objetivo de este trabajo ha sido conocer el número de casos de toxoplasmosis congénita durante un período de 16 años y su

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lroc@salud.aragon.es (Roc M.L.).

**Tabla 1**  
Marcadores serológicos y afectación de los niños con toxoplasmosis congénita

	Caso 1 ♀	Caso 2 ♀	Caso 3 ♀	Caso 4 ♀	Caso 5 ♀	Caso 6 ♀	Caso 7 ♀	Caso 8 ♂	Caso 9 ♂
Seroconversión	2.º trim	2.º trim	3.º trim	2.º trim	3.º trim	2.º trim	3.º trim	3.º trim	3.º trim
Tratamiento durante la gestación	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
IgG	600 UI	1.200 UI	9.600 UI	200 UI	2.400 UI	1.200 UI	1.200 UI	1.200 UI	12 UI
IgM	(-)	(-)	+	(-)	+	(-)	(-)	(-)	+
IgA	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Afectación	1	2	3	4	5	6	3	7	7

1: afectación multiorgánica y fallecimiento; 2: microcefalia; 3: asintomáticos; 4: coriorretinitis bilateral; 5: retraso psicomotor; 6: calcificaciones intracraneales y coriorretinitis; 7: coriorretinitis unilateral; Ig: inmunoglobulina.

**Tabla 2**  
Revisiones serológicas de los niños afectados por toxoplasmosis congénita

Revisones serológicas	Caso 1 ♀	Caso 2 ♀	Caso 3 ♀	Caso 4 ♀	Caso 5 ♀	Caso 6 ♀	Caso 7 ♀	Caso 8 ♂	Caso 9 ♂
IgG 6 meses	300 UI	1.200 UI	2.400 UI	200 UI	300 UI	100 UI	300 UI	600 UI	
IgM 6 meses	neg	(-)	+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
IgA 6 meses	neg	neg	+	+	+	(-)	(-)	(-)	

Ig: inmunoglobulina; neg: negativo.

diagnóstico serológico, así como analizar el estado inmunitario de las gestantes pertenecientes al área del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

## Pacientes y métodos

En las gestantes se realizó un estudio retrospectivo de las determinaciones realizadas durante el período estudiado (1992-2008). Se analizaron un total de 68.712 sueros pertenecientes a 47.635 mujeres. En todas se determinó IgG específica, que se realizó mediante sistemas automatizados Axym<sup>®</sup> (Abbott) hasta el año 2002 y Advia Centauro<sup>®</sup> (Siemens) desde el año 2002 hasta el año 2008. Ambos aparatos realizan un ELISA de captura en fase sólida. Se determinó IgM e IgA específicas solo en los casos de títulos de IgG elevados, según especificaciones del fabricante y en las seroconversiones. A partir del año 2002 se realizó estudio de avidéz. La determinación de IgM se realizó mediante técnicas diferentes según los años estudiados, hasta el año 1995 mediante técnica de ISAGA (ELISA de captura) (Biomérieux) y desde el año 1996 hasta la actualidad con los mismos sistemas con que se determinó IgG.

La determinación de IgA específica se hizo con la técnica Platelia<sup>®</sup> (ELISA de captura) (Pasteur). La determinación de baja avidéz se hizo en Liaison<sup>®</sup> (quimioluminiscencia) (Diasorin).

En los sueros de recién nacidos con riesgo de estar afectados, cuyas madres tuvieron seroconversión en el embarazo, IgM, IgA o baja avidéz positiva, se estudiaron IgG, IgM e IgA específicas. En LCR se determinó IgG específica en seis de los recién nacidos con afectación congénita y en 3 casos se hizo PCR en LCR en el centro nacional de referencia Instituto de Salud Carlos III (Majadahonda).

## Resultados

Quince mil doscientos siete gestantes resultaron con anticuerpos de tipo IgG frente a *T. gondii*, lo que supone un 31,9% de mujeres inmunes, y 32.428 fueron negativas, que representa un 68,1% de susceptibles. Entre las positivas, se observaron 460 casos de mujeres con títulos elevados de IgG, pero sin IgA o IgM acompañante. En 24 ocasiones, los títulos de IgG elevados se acompañaron de IgM e IgA positiva. La baja avidéz fue positiva en los 8 casos que pudo determinarse a partir del 2002. De los 24 casos, 22 se detectaron en el primer trimestre de gestación y 2 en

el segundo y tercer trimestre. En todos estos casos, se instauró tratamiento con espiramicina o pirimetamina con sulfadiazina en función de la edad gestacional hasta el final del embarazo. En ningún caso hubo infección congénita. Entre las negativas con 2 o más sueros disponibles para su seguimiento en el embarazo, un total de 29.510 pacientes, hubo un total de 15 seroconversiones y, de ellas, se diagnosticó a 9 niños como congénitos, lo que supone un 60% de las seroconversiones. La seroconversión se produjo en 4 casos en el segundo trimestre y en 11 casos en el tercer trimestre. El total de casos congénitos representa una incidencia del 0,018% con respecto al total de gestantes estudiadas, y con respecto a las gestantes negativas, representa un 0,030%. Respecto a las infecciones congénitas, en la tabla 1 se reflejan los resultados serológicos de los 9 niños con infección congénita en el momento del nacimiento, si las madres recibieron tratamiento específico y el grado de afectación. En los 9 niños afectados, los títulos de IgG al nacer fueron los mismos o superiores a los de sus madres. En todos se detectó IgA específica, y la IgM específica fue positiva sólo en 3 casos en los que la seroconversión se produjo en el tercer trimestre. En 8 casos, el seguimiento se ha hecho durante un año, y en 4 casos, el seguimiento se ha hecho durante más de 2 años.

Todos ellos se trataron durante el primer año de vida con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico según pautas establecidas. En la tabla 2 se expresan los resultados de las revisiones serológicas durante ese primer año.

Los títulos de IgG descendieron durante el primer año, y en 2 casos hubo una elevación brusca de los títulos al finalizar el primer año de vida, en coincidencia con el final de la primera tanda de tratamiento. En los 4 casos con seguimiento de más de 2 años se han observado fluctuaciones o aumentos en los títulos de IgG, que en ningún momento se han relacionado con recaídas clínicas.

Se determinó IgG en el líquido cefalorraquídeo de 6 niños, en los que la serología fue positiva, con títulos levemente inferiores a los del suero. Se observaron elevados niveles de globulinas y proteínas en todos ellos. En los 3 últimos casos se realizó PCR en el Instituto de Salud Carlos III en LCR, que fue negativa.

## Discusión

Todos los recién nacidos con infección congénita que hemos diagnosticado corresponden a casos en que ha habido una seroconversión materna que pasó de negativo a positivo, lo que

coincide con lo descrito por otros autores, que afirman que las infecciones congénitas ocurren casi exclusivamente cuando una mujer previamente seronegativa adquiere la infección durante el embarazo<sup>6</sup>, si bien no todas las seroconversiones estudiadas han generado una infección congénita<sup>7</sup>.

En nuestro estudio, se han observado fluctuaciones o aumentos en los títulos de IgG durante el seguimiento de los niños. Estas fluctuaciones serológicas son muy comunes en los niños afectados de toxoplasmosis congénita<sup>8,9</sup>, aunque no parecen corresponder a recaídas clínicas como han descrito algunos autores<sup>10</sup>, secundarios a una proliferación de taquizoitos tras el cese del tratamiento<sup>11</sup>, sino que se debe a una respuesta inmunitaria tardía del niño tras un período largo de tratamiento<sup>12</sup>.

La IgM específica positiva sólo se encontró en 3 de los 9 casos, lo que supone un 66,6% de casos sin IgM y confirma lo descrito por otros autores<sup>5,13</sup>, que aunque fuera patognomónica, no tiene validez en caso de ser negativa. En los 3 casos en que ha sido positiva, la seroconversión materna ha sido en el 3.º trimestre de gestación; por tanto, su presencia estaría asociada a una mayor madurez fetal<sup>12</sup>. Como se ha descrito en el adulto, la IgM puede permanecer positiva durante meses o incluso años tras la primoinfección<sup>13,14</sup>. En el recién nacido afectado se han descrito casos en los que la IgM puede detectarse de forma intermitente en los primeros años de vida del niño<sup>15</sup>, dato que no hemos observado en nuestro estudio.

La detección de IgA específica ha sido en nuestro estudio la técnica más sensible, ya que la detectamos en el 100% de los casos en el momento del nacimiento; fue positiva en 3 casos hasta los 6 meses de edad, en 3 de ellos más de 18 meses, y ya se había definido como más sensible frente a la IgM en otros artículos<sup>12,16,17</sup>.

En los 4 casos en que el seguimiento se pudo hacer más allá de 2 años, hubo negativización y posterior positivización de IgA. Este dato podría ser interesante en el caso del diagnóstico de una sospecha de toxoplasmosis congénita en niños no recién nacidos, con una edad de hasta 6 meses, ya que es altamente improbable la adquisición de una toxoplasmosis en un recién nacido<sup>13,18</sup>.

Se hizo seguimiento serológico y clínico durante un año de los recién nacidos de las 24 gestantes con resultados de IgM específica positiva, títulos altos de IgG e IgA o baja avidéz positiva y no hubo infección en ninguno de los niños, si bien la fecha exacta de la infección no pudo conocerse, ya que en ningún caso hubo aumento de IgG ni seroconversión de negativo a positivo, que sería un criterio definitivo de infección aguda<sup>13</sup>. El poco valor predictivo de afectación en el recién nacido que en nuestro estudio ha tenido la IgM nos lleva a plantearnos si su realización de forma sistemática en gestantes no conlleva muchos cuadros de ansiedad, tratamientos y exploraciones complementarias innecesarias<sup>17</sup>.

La cifra de mujeres inmunes a toxoplasma en nuestro estudio ha sido del 31,9%. Se ha hallado una prevalencia del 28,6% en Barcelona<sup>19</sup> y las cifras en otros países europeos son similares a las de nuestro país: el 20,3 y el 28,6% en Finlandia y Dinamarca, respectivamente<sup>19,20</sup>, por lo que creemos que el alto porcentaje de gestantes seronegativas y susceptibles de infección aconseja aplicar las consiguientes medidas de protección higiénicas y

alimenticias en todas las gestantes a priori, así como controles serológicos seriados para detectar posibles seroconversiones<sup>12</sup>.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ruiz F, Dib D, Mitsuka-Bregano R, Lemos R, Teodorico I. Toxoplasma gondii infection in Pregnancy. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:496–506.
- Moscatelli G, Altcheh J, Biancardi A, Lapeña A, Ballering G, Freilij H. Toxoplasmosis aguda: datos clínicos y de laboratorio en 11 pacientes. *An Pediatr.* 2006;65:551–5.
- Jones J, López A, Wilson M. Congenital toxoplasmosis. *Am Fam Physician.* 2003;67:2131–8.
- Meenen C, Assies J, Van Nieuwenhuizen O, Holwerda van der Maat WG, Van Schooneveld MJ, Delleman WJ, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:581–4.
- Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM, Thulliez P, Gilbert RE, Dutto GN, et al. Classification system and case definitions of toxoplasma gondii infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:799–805.
- Bartolomé J, Martínez M, Moreno L, Lorente S, Crespo MD. Prevalencia e incidencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres en edad fértil en Albacete (2001–2007). *Rev Esp Salud Pública.* 2008;82:333–42.
- Alvarado-Esquível C, Sifuentes-Álvarez A, Narro-Duarte S, Estrada-Martínez S, Díaz-García JH, Liesenfeld O, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in women in a hospital in Northern Mexico. *BMC Infect Dis.* 2006;6:113.
- Djurkovic-Djakovic O, Romand S, Nobrè R, Couvreur J, Thulliez P. Serologic rebounds after one-year-long treatment for congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:81–3.
- Couvreur J. Le problem de la toxoplasmose congénitale. *Presse Med.* 1999;28:753–7.
- Fortier B, Coignard-Chatain C, Dao A, Rouland V, Valat AS, Vinatier D, et al. Etude des poussées cliniques évolutives et des rebonds sérologiques d'enfants atteints de toxoplasmose congénitale et suivis durant les 2 premières années de vie. *Arch Pediatr.* 1997;4:940–6.
- Kahi S, Cozon JN, Greenland T. Circulating *Toxoplasma gondii* specific antibody-secreting cells in patients with congenital toxoplasmosis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;89:23–7.
- Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* Philadelphia: Saunders; 1995. p. 140–267.
- Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1994;18:853–62.
- Del Castillo F. Toxoplasmosis congénitale. Una enfermedad con demasiados interrogantes. *An Pediatr.* 2004;61:115–7.
- Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant woman: Experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis.* 2001;183:1248–53.
- Gross U, Lüder CGK, Hendgen V, Heeg C, Sauer I, Weidner A, et al. Comparative immunoglobulin G antibody profiles between mother and child (CGMC test) for early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2000;8:3619–22.
- Lomba E, Omeñaca M, Roc L, Villuendas MC, Aldea MJ, Aisa ML. ¿Es la IgM específica un criterio diagnóstico de toxoplasmosis aguda? *Rev Esp Microbiol Clin.* 1989;1:498–500.
- Bessières MH, Roques C, Berrebi A, Barre V, Cazaux M, Séquela JP. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clinical Pathol.* 1992;45:605–8.
- Muñoz C, Guardiola C, Juncosa T, Viñas L, Sierra M, Sanfeliu I, et al. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico en 16.362 gestantes de Barcelona. *Med Clin.* 2004;123:12–6.
- Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Jertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet.* 1999;353:1834–7.