Toxoplasmosis en Niños Tratados con Drogas de Efecto Inmunodepresor

Dres. Beatriz Gottlieb B.¹; Hernán Reyes M.¹; Pedro Herskovic L.²;
Erika Thiermann N.³; T. Méd. Myriam Lorca H.³; Berbeli Astorga L.²;
Dres. Humberto del Pozo P.⁴; Victoria Beresí R.⁴; Juan Quintana B.⁴ Silvia Sanhueza M.⁴

Toxoplasmosis in Children Treated with Immunodepressing Drugs

The frequency of infection with *Toxoplasma gondii* was studied in 129 children with various neoplastic diseases who were undergoing prolonged treatment with immunodepressant drugs. The indirect fluorescent antibody reaction was used to measure *Toxoplasma* antibodies, and titers equal to or greater than 1/16 were considered diagnostic. Forty six patients (35.7%) fell in this latter category; three of these (2.3%) exhibited titers that suggested reactivation of the infection. The overall frequency of *Toxoplasma* infection detected in our study group is similar to that reported by other authors in normal Chilean children. Even though the risk of reactivation of the infection among our patients is low, its potentially severe, and even lethal, consequences, make it recommendable to carry out serological surveys of these patients and to apply specific treatment when it is demonstrated.

La relación entre inmunodepresión provocada por tratamiento prolongado por algunas drogas, (principalmente con las de acción antitumoral), y la reactivación o generalización de la Toxoplasmosis ha sido bien establecida por diversos autores¹⁻⁷. Sin embargo, la gran mayoría de estos estudios se refieren a pacientes adultos y aquellos que lo hacen a niños, corresponden sólo a relatos de casos aislados y no a estudios casuísticos prospectivos⁸⁻⁹. Ahora bien, la magnitud de este riesgo en niños merece ser determinada, puesto que la infección por *Toxoplasma gondii* puede ser adquirida muy precozmente y alcanzar alta prevalencia ya en grupos de escasa edad. En nuestro país la tasa de infección serológica en población normal adulta bordea el 50%¹⁰⁻¹¹, pero es importante destacar que estudios de seguimiento en niños han permitido comprobar que ya entre los de más de 6-14 años de edad la frecuencia de infección es de 48%¹².

En este trabajo se analizan los resultados obtenidos mediante estudio serológico para Toxoplasmosis en niños sometidos a tratamiento prolongado con drogas inmunodepresoras, con el propósito de evaluar la frecuencia de dicha infección en este grupo de pacientes y la posible influencia del tratamiento inmunodepresor en cuanto al riesgo de adquirirla o reactivarla.

PACIENTES Y METODOS

De los pacientes que concurrieron al Policlínico de Oncología del Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, se estudiaron en forma sucesiva 129 niños (76 hombres y 53 mujeres) con edad comprendida entre 1 mes y 14 años: 12 eran menores de 2 años, 53 entre 2 años 1 día y hasta 6 años y 64 eran mayores de 6 años y 1 día y hasta 14 años.

A cada uno de estos niños se le hizo una ficha especial consignando la enfermedad de base, el tratamiento inmunodepresor que estaba recibiendo y los hallazgos del examen físico. Todos fueron sometidos a estudio serológico seriado mediante la reacción de inmunofluorescencia indirecta (RIFI) para pesquisa de IgM antitoxoplasma¹³⁻¹⁴. Las muestras de sangre respectivas fueron tomadas en el momento de ingreso a este estudio y, posteriormente, durante los controles clínicos a que debían acudir por su patología oncológica. En general, el segundo control serológico se realizó con un período mínimo de 15 días, luego cada tres meses mientras duraba el tratamiento inmunodepresor y cada 6 meses después.

Independientemente de este esquema general, se realizó control serológico para Toxoplasmosis en cada oportunidad en que algunos de estos pacientes presentaba un cuadro de características infecciosas que requirió hospitalización, en cualquiera de los controles clínicos a que estaba sometido.

Se consideró que RIFI era positiva para *T. gondii* cuando el título era igual o superior a 1/16¹¹ y que existía un ascenso significativo de los títulos cuando aumentaban al cuádruple del valor basal.

¹ Unidad Parasitología, Depto. Salud Pública, Div. Cs. Méd. Oriente, Universidad de Chile, Santiago.

² Laboratorio de Referencia en Parasitología, Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago.

³ Unid. Parasitología, Depto. Preclínicos, Div. Cs. Méd. Occidente, Fac. Medicina, Universidad de Chile, Santiago.

⁴ Unid. Oncología, Serv. Pediatría, Hosp. J. L. C. Mackenna, Santiago.

En algunos de estos pacientes fue necesario administrar tratamiento antitoxoplásmico. Para ello se empleó la asociación de Pirimetamina (1 mg/kg/día) y Sulfadiazina (100 mg/kg/día), por cuatro semanas¹⁰⁻¹¹⁻¹⁵⁻¹⁷.

RESULTADOS

De 129 niños estudiados, 56 dieron resultados totalmente negativos con RIFI y 27 presentaron títulos de 1/4, dando un total de 83 (64,3%) interpretados como negativos, de acuerdo al criterio de lectura serológica indicado antes. Los 46 restantes (35,7%) resultaron positivos: 33 (25,6%) a título bajo, 9 (7,0%) a título mediano y sólo 4 (3,1%) a título alto (Tabla 1).

Tabla 1

Reacción de Inmunofluorescencia Indirecta
(título más alto) en 129 niños inmunodeprimidos

Título	Nº	n	TOTAL %	Interpretación del Título
Negativo 1/4	56 27	83	64.3	Negativo
1/16 1/64	21 12	33	25.6	Bajo
1/256 1/512 1/1000	2 5 2	9	7.0	Mediano
1/2000 1/4000	3 1	4	3.1	Alto

La comparación de estos resultados con los observados por Stagno y col.¹² en niños aparentemente sanos, de edad comparable, no revela en general diferencias significativas (Tabla 2).

Tabla 2.

Comparación de porcentajes de seropositivos por edad entre niños inmunodeprimidos y niños normales

Edad (años)	INMUNODEPRIMIDOS			NORMALES (*)		
	Total	Positivos n	%	Total	Positivos n	%
1	3	0	0.0	50	1	2.0
1 - 2	7	3	(0)	50	1	10.0
2 - 4	36	9	25.0	50	11	22.0
4,1 - 6	21	7	33.3	50	16	32.0
6,1 - 14	62	27	43.5	50	24	48.0

(*) Según datos de Stagno y col. 1973.

(**) No calculado por escaso número de casos estudiados.

La Tabla 3 muestra la enfermedad de base que padecían estos niños y que motivó el tratamiento inmunodepresor. Como se observa, 79 casos (61,2%) fueron debidas a Leucemias y Linfomas.

Tabla 3.

Toxoplasmosis en niños con tratamiento inmunodepresor serología positiva y enfermedad de base

Enfermedad de base	Nº casos	Positivos
Leucemia Linfoblástica aguda	30	10
Leucemia Mieloblástica aguda	9	5
Linfoma No Hodgkin	27	10
Linfoma Hodgkin	13	5
Sarcoma	14	4
Tumor de Wilms	10	3
Histiocitosis	7	2
Carcinoma	5	1
Neuroblastoma	6	1
Retinoblastoma	2	2
Varios	6	3

En la Tabla 4 se comparan los títulos para Toxoplasmosis entre los niños con Leucemia o Linfomas y la población normal. Tampoco se observan diferencias significativas. De los 12 casos con títulos igual o superior al/512, 6 correspondieron a pacientes con Linfoma, 3 a Leucemias, 2 a Sarcoma y 1 a Tumor de Wilms.

Tabla 4.

Toxoplasmosis en niños con tratamiento inmunodepresor.
Comparación de títulos serológicos en pacientes con Leucemia, Linfoma y Población Normal.

Título	Leucemia (n 39)		Linfoma (n 40)		Pobl. Normal (*)
	n	%	n	%	%
Negativo	24	61.5	25	62.5	64.3
Bajo Mediano	13	33.3	12	30.0	26.3
Alto	2	5.1	3	7.5	9.3

(*) Según datos de Stagno y col. (1973).

Aunque se estudió la evolución de los títulos serológicos en todos los niños, la Tabla 5 muestra solamente los resultados de los casos en que, como mínimo, pudo realizarse 4 controles serológicos sucesivos. Puede observarse que en 40 (85,1%) no hubo variación en los títulos y de los 7 (17,5%) en que esta ocurrió, sólo 3 (7,5%) tuvieron un ascenso significativo. Estos 3 últimos pacientes (Tumor de Wilms grado IV con metás-

tasis pulmonar, Linfoma No Hodgkin y Linfoma Hodgkin, respectivamente) fueron sometidos a tratamiento contra la toxoplasmosis. En sólo uno de estos casos se observó descenso significativo de los títulos luego del tratamiento, en otro no hubo variación y en el tercero los títulos siguieron ascendiendo, hasta el fallecimiento del paciente.

Tabla 5.
Toxoplasmosis en niños con tratamiento
inmunodepresor.

Evolución de títulos serológicos en
47 niños con al menos 4 determinaciones

Evolución Serológica		TOTAL	
		Nº	%
Persiste negativo	27	40	85.1
Persiste positivo	13		
-----	-----	-----	-----
Ascenso	3	7	14.9
Descenso	4		

DISCUSION

El primer propósito de este estudio fue evaluar la frecuencia de la Toxoplasmosis en un grupo representativo de pacientes infantiles que estaban siendo sometidos a tratamiento prolongado con drogas de efecto inmunodepresor, por una enfermedad oncológica. Se ha postulado que en pacientes inmunodeprimidos existe mayor probabilidad para adquirir la Toxoplasmosis. Sin embargo, los resultados obtenidos no confirman lo anterior, pues los niños estudiados presentan porcentajes de infección, por grupos de edad, del todo comparables con los encontrados en población infantil normal de nuestro medio¹².

Tal vez ello se deba a que, en realidad, ambos grupos tienen iguales posibilidades de infectarse, por compartir un ambiente similar. Recordemos que el parásito es infectante en cualquiera de las formas evolutivas y los niños pueden adquirirlo precozmente al ingerir agua, frutas y verduras contaminadas con heces de gato, al jugar con tierra o arena igualmente contaminada, por sus contactos directos con estos animales, al ingerir carne cruda o con cocción insuficiente, por transfusiones sanguíneas, o por infección congénita.

Al respecto, nuestra serie no incluye casos de infecciones congénitas pues sólo 3 niños tenían menos de 1 año y ninguno serología positiva.

Otra explicación posible es que los estudios de quienes afirman que hay mayor riesgo de infec-

ción en pacientes inmunodeprimidos han sido realizados en centros donde se usan recursos terapéuticos poco empleados en Chile, como transfusiones leucocitarias, cuyo papel en la transmisión iatrogénica de la Toxoplasmosis ha sido demostrado¹⁸⁻¹⁹.

El segundo propósito de este trabajo fue evaluar la posible influencia del tratamiento inmunodepresor en cuanto al peligro de reactivar la Toxoplasmosis. Recordemos que la infección es habitualmente asintomática¹⁰⁻¹¹⁻¹⁵ y sólo en un porcentaje pequeño puede provocar patología importante. Se acepta que esto se debe al desarrollo de inmunidad protectora humoral y celular, a pesar de que esta defensa es insuficiente para eliminar totalmente la infección del huésped, pues el parásito puede eludir su efecto introduciéndose en células²⁰⁻²⁶, y permanecer allí en forma de quistes de reproducción lenta. Persiste así, como infección latente, mientras la defensa se mantenga, lo que depende —en parte— de un adecuado nivel de anticuerpos, medidos a través de reacciones serológicas. Si la defensa se altera por inmunodepresión (iatrogénica, entre otros factores) puede ocurrir la reactivación y la diseminación de la infección, con serio peligro para la vida del paciente, pues, en tales casos, el parásito parece tener especial predilección por el sistema nervioso central. Esto podría deberse a que los anticuerpos no logran llegar allí, en cantidad adecuada, por la barrera hematoencefálica, lo cual, asociado al efecto inmunodepresor, que también interfiere la inmunidad celular, facilitaría dicha localización²⁷⁻³³.

Del total de pacientes estudiados, sólo 3 (2.3%) presentaron ascenso significativo de sus títulos luego de iniciar el tratamiento de la enfermedad de base (Tabla 5), lo que puede ser interpretado como un índice de reactivación. Estos casos fueron tratados con la asociación Pirimetamina-Sulfadiazina, como se indicó antes, para evitar una diseminación masiva, pero apenas en uno de ellos hubo descenso significativo de la curva serológica, en otro no se modificó y en el último siguió ascendiendo hasta la muerte del paciente. Es decir, según los resultados de este estudio, el riesgo de reactivación por inmunodepresión apareció en baja proporción, pero no debemos olvidar que puede originar problemas severos en los pacientes afectados, o, al menos, agravando su condición.

Es importante estar alertas frente a la posible aparición de complicaciones infecciosas en pacientes que deben ser sometidos a tratamiento prolongado con drogas de efecto inmunodepresor. Hay que tener presente que el cuadro clínico respectivo se agrega al de la enfermedad de base

y, por otra parte, puede estar alterado por el mismo efecto inmunodepresor. Sólo un alto índice de sospecha permitirá, entonces, establecer oportunamente el diagnóstico y tratamiento respectivo.

En la Toxoplasmosis estas consideraciones tienen gran valor, no solamente por la frecuencia con que esta infección puede ser encontrada en tales pacientes — prácticamente en la misma proporción que en la población infantil normal, como lo hemos constatado en este estudio —, sino también porque su cuadro clínico no es patognomónico y puede adquirir características polimorfas al asociarse al de la enfermedad de base. Existe el riesgo de compromiso cerebral y extracerebral y dar, según su ubicación, síntomas y signos de meningoencefalitis, encefalopatía difusa, tumor cerebral, miocarditis, hepatitis por *T. gondii* y otros⁶⁻³¹⁻³⁴⁻³⁶.

Sería aconsejable hacer una determinación serológica para Toxoplasmosis antes de iniciar tratamiento con inmunodepresores, para tener un nivel de referencia previo, y luego, controles seriados, porque es importante observar la evolución de los títulos de anticuerpos, si permanecen estables o se modifican. Al respecto, conviene tener en cuenta que en pacientes inmunodeprimidos, tal vez sea necesario no orientarse por los criterios clásicos de la variación del título (significativo si se eleva al cuádruple) sino, incluso, con ascensos menores. En estos últimos casos, creemos aconsejable repetir la reacción serológica en un plazo menor al habitual (15 días), para apresurar la confirmación del diagnóstico. Por supuesto, que este control serológico hay que efectuarlo cada vez que presente un cuadro infeccioso importante de etiología no precisada principalmente si la ubicación es del sistema nervioso central.

Los métodos serológicos son actualmente los más empleados para el diagnóstico de la Toxoplasmosis¹⁰⁻¹¹⁻¹⁵. Clínicamente se ha aceptado que la reacción patrón es la de Sabin y Fledman, pero por compleja y costosa ha sido reemplazada por la reacción de Inmunofluorescencia Indirecta (RIFI), que presenta resultados equivalentes³⁸⁻⁴². La determinación de la IgM específica mediante RIFI puede ayudar también en el diagnóstico de la infección¹⁴⁻⁴³, pero solamente cuando es positiva, puesto que si es negativa no permite descartarla. En los pacientes de esta serie la IgM específica resultó positiva en los primeros dos casos tratados, en el segundo se hizo negativa, lo que podría atribuirse al efecto del tratamiento antitoxoplasmático como también a la extinción natural de la IgM.

El tratamiento oportuno es salvador. Así en

una serie de los casos de Toxoplasmosis en inmunodeprimidos, 26 fueron tratados y, de ellos, 16 mejoraron; el resto no recibió tratamiento porque no se hizo el diagnóstico y, de ellos, sólo 2 sobrevivieron.²⁰

En suma, este trabajo demuestra que la frecuencia de infección por Toxoplasmosis en inmunodeprimidos es similar a la población infantil normal y que existe riesgo de reactivación con el tratamiento inmunodepresor. Se aconseja control serológico seriado de estos niños y eventual tratamiento específico, si se demuestra infección aguda.

RESUMEN

La Toxoplasmosis puede constituir una infección grave e incluso mortal en inmunodeprimidos.

Este trabajo analiza la frecuencia de esta infección, mediante estudio serológico, en 129 niños sometidos a tratamiento prolongado con drogas inmunodepresoras, demostrando que es similar a la población infantil normal.

Se demuestra que existe un riesgo bajo (2,3% de reactivación de la infección por *T. gondii* con el tratamiento inmunodepresor aunque no despreciable dado las consecuencias de esta infección).

Se aconseja control serológico seriado de estos niños y eventual tratamiento específico, si se demuestra infección aguda.

REFERENCIAS

1. Cohen S.N.: Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. JAMA, 211: 657, 1970.
2. Vietzke W.N. et al.: Toxoplasmosis complicating malignancy. Experience at the National Cancer Institute. Cancer, 5: 816, 1968.
3. Vietzke W.M. et al.: Toxoplasmosis complicating malignancy. Cancer, 21: 816, 1968.
4. Gleason T.M., Hamlin W.B.: Disseminated Toxoplasmosis in the compromised host. Arch. Intern. Med. 134: 1059, 1974.
5. Frenkel J.K. et al.: Immunosuppression and Toxoplasmic encephalitis. Human Pathology, 6: 97, 1975.
6. Ruskin I., Remington J.S.: Toxoplasmosis in the compromised host. Ann. Intern. Med., 84: 193, 1976.
7. Hafizi A., Modabber F.Z.: Effect of cyclophosphamide en Toxoplasma gondii infection: reversal of the effect by passive immunization. Clin. Exp. Immunol., 33: 389, 1978.
8. Hoof C. et al.: Leucémie et Toxoplasmose. Arch. Franc. Ped. 19: 1201, 1962.
9. Borella R., Webster R.G.: The immunosuppressive effects of longterm combination chemotherapy in children with acute Leukemia in remission. Cancer Research, 31: 420, 1971.
10. Atlas A., Thiermann E.: Toxoplasmosis (En "Parasitología Clínica" Atlas y Neghme Ed., Capítulo 28),

- Ed. Intermédica, Buenos Aires, Argentina: 231, 1979.
- ¹¹ *Apr. W., et al.*: Toxoplasmosis. Monografía Científica 23. Universidad de Chile, 1973.
- ¹² *Stagno S., Thiermann E.*: Acquisition of Toxoplasma infection by children in a developing country. *Bull. Wid. Hlth. Org.*, 49: 627, 1973.
- ¹³ *Conrath T.*: Handbook of microtiter procedures. Cambridge Mass. Dynatech Corporation: 321, 1972.
- ¹⁴ *Remington J.S. et al.*: IgM antibodies in acute Toxoplasmosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 71: 855, 1968.
- ¹⁵ *Schmidt G., Roberts L.S.*: Toxoplasma (En "Foundations of Parasitology". Capítulo 7), Ed. Mosby 128, 1981.
- ¹⁶ *Frenkel J.K. et al.*: Acute Toxoplasmosis effective treatment with Pyrimethamine, Sulfadiazine e Leucovorin calcium and yeast. *JAMA*, 173: 1471, 1960.
- ¹⁷ *Helmer R.E.*: Hazard of folinic acid with pyrimethamine and sulfadiazine. *Ann. Inter. Med.*, 82: 1975.
- ¹⁸ *Roth J.A. et al.*: Fatal recurrent Toxoplasmosis in a patient initially infected in a leukocyte transfusion. *Am. J. Clin. Path.* 56: 601, 1971.
- ¹⁹ *Siegel S.E. et al.*: Transmission of Toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood*, 37: 388, 1971.
- ²⁰ *Frenkel J.K.*: Adoptive immunity to intracellular infection. *J. Immunol.* 98: 1309, 1967.
- ²¹ *Frenkel J.K., Wilson H.R.*: Effects of radiation on specific cellular immunities: Besnoitiosis and herpes virus infection of hamsters. *J. Infect. Dis.* 125: 216, 1972.
- ²² *Hoff R., Frenkel J.K.*: Cell-mediated immunity against Besnoitia and Toxoplasma in specifically and cross - immunized hamsters and in culture. *J. Exp. Med.*, 139: 560, 1974.
- ²³ *Hoff H. et al.*: Infection of congenitally athymic (nude) mice with Toxoplasma gondii. *Ann. Microbiol. B.*, 127: 503, 1976.
- ²⁴ *Lindberg R.E., Frenkel J.K.*: Toxoplasmosis in nude mice. *J. Parasitol.* 63: 219, 1977.
- ²⁵ *Lindberg R.E., Frenkel J.K.*: Cellular immunity to Toxoplasma and Besnoitia in hamsters: specificity and the effects of cortisol. *Infect. Immun.* 15: 855, 1977.
- ²⁶ *Frenkel J.K. et al.*: Immune competence in a patient with Hodgkin's disease and relapsing Toxoplasmosis. *Infection* 6: 84, 1978.
- ²⁷ *Cheever A.W. et al.*: Necrotizing toxoplasmic encephalitis and herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* 272: 26, 1965.
- ²⁸ *Theologides A. et al.*: Cerebral Toxoplasmosis in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.*, 64: 1071, 1966.
- ²⁹ *Chalak N.R.*: Toxoplasmosis of the central nervous system in the adult. *Arch. Pathol.*, 89: 337, 1970.
- ³⁰ *Bamford C.R.*: Toxoplasmosis mimicking a brain abscess in an adult with treated scleroderma. *Neurology*, 25: 343, 1975.
- ³¹ *Nicholson D.H., Wolcok E.*: Ocular Toxoplasmosis in an adult receiving long-term corticosteroid therapy. *Arch. Ophthalmol.*, 94: 248, 1976.
- ³² *Mc.Leod T. et al.*: Toxoplasmosis presenting as brain abscesses. Diagnosis by computerized tomography and cytology of aspirated purulent material. *Am. J. Med.*, 67: 711, 1979.
- ³³ *Conley et al.*: Toxoplasma gondii infection of the nervous system. *Human Pathology*, 12 (8): 690, 1981.
- ³⁴ *Wertlake P.T., Winter T.S.*: Fatal Toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 237: 438, 1965.
- ³⁵ *Reynolds E.S. et al.*: Generalized Toxoplasmosis following renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 118: 401, 1966.
- ³⁶ *Anthony C.W.*: Disseminated Toxoplasmosis in a liver transplant patient. *J. Am. Med. Wom. Assoc.*, 27: 601, 1972.
- ³⁷ *Camargo M.E.*: Improved technique of immunofluorescence for serological diagnosis of Toxoplasmosis. *Rev. Int. Med. Trop. S. Paulo*, 6: 117, 1964.
- ³⁸ *Stagno S., Thiermann E.*: La Técnica de la inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico serológico de la Toxoplasmosis. *Pediatría*, 12: 124, 1969.
- ³⁹ *Stagno S., Thiermann E.*: Valor de la inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico serológico de la Toxoplasmosis aguda. *Bol. Chil. Parasit.*, 25: 9, 1970.
- ⁴⁰ *Stagno S. et al.*: Comparación de las reacciones de Sabin y Feldman e inmunofluorescencia indirecta para Toxoplasmosis en 1263 sueros humanos. *Bol. Chile. Parasit.*, 25: 102, 1970.
- ⁴¹ *Camargo M.E. et al.*: Diagnosis information from serological test in Human Toxoplasmosis: A comparative study of hemagglutination, complement fixation, IgG immunofluorescent test in 3752 serum samples. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 18: 215, 1976.
- ⁴² *Tello P., Sanhueza J.*: Evaluación de un test de inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico serológico de la Toxoplasmosis. *Bol. Chile. Parasit.*, 33: 12, 1978.
- ⁴³ *Frenkel J.K. et al.*: Immune competence in a patient with Hodgkin's disease and relapsing Toxoplasmosis. *Infection*, 6: 84, 1978.