

## **Virulencia en *Toxoplasma gondii*: ¿Las Presentaciones Clínicas Inusuales en la Amazonía pueden Poner en Evidencia Factores de Virulencia?**

Jorge Enrique Gómez Marín  
Unidad de Parasitología e Instituto de Salud en el Trópico,  
Departamento de Salud Pública y Tropical  
Universidad Nacional de Colombia

Jean Michel Pinon  
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Hôpital Maison Blanche CHRU EA2070  
Université de Reims IFR53. France.

**T***oxoplasma gondii* es el agente responsable de la toxoplasmosis, una de las infecciones parasitarias más frecuentes en el mundo. *Toxoplasma gondii* pertenece al phylum *Apicomplexa* o *Sporozoa*, la clase de los *Coccidea* y a la orden de los *Eimeriida* (1). La infección en el hombre es habitualmente asintomática o puede tener un curso clínico benigno. Habitualmente sólo 15-30% de los pacientes inmunocompetentes presentan algún síntoma que consiste generalmente en un síndrome ganglionar que se autolimita (2). En raras ocasiones una toxoplasmosis adquirida en la edad adulta puede dar lugar a una retinocoroiditis. La frecuencia de esto no ha sido determinada por estudios longitudinales amplios pero en un brote en Atlanta (USA) solo 1 de 37 individuos (2.7%) desarrolló la enfermedad ocular luego de 4 años de seguimiento (3). En un brote bien documentado en Nueva York, uno de siete miembros de una familia (14.2%) desarrolló coriorretinitis por *Toxoplasma* 129 días luego de la infección (4) y en un brote reciente en Vancouver (Canadá) el número de pacientes sintomáticos oculares fue 19 de un total de 100 sintomáticos (5).

El *Toxoplasma* es considerado un parásito oportunista que logra un buen equilibrio con el huésped humano al cual no le causa mayor daño, en general. Esto es claro si se tiene en cuenta que la mitad de la población mundial está infectada, es la zoonosis de mayor frecuencia en el mundo. En Colombia el Estudio Nacional de Salud (6) demostró que 47% de la población general ya había tenido contacto con el parásito como pudo evidenciarse por la prevalencia de anticuerpos IgG específicos. La importancia médica de la toxoplasmosis es la infección congénita o la de los pacientes inmunodeprimidos en quienes la infección puede ser muy seria y quizás mortal. En Francia, las tasas de primoinfección materna han sido estables en los últimos 15 años: del orden de 4 a 5 por 1.000 (7). El grupo de estudio de la toxoplasmosis de Reims encontró en 1995 una frecuencia de 1,8 casos de toxoplasmosis congénita por 1.000 nacimientos (8). La reducción en la frecuencia de las formas severas de la infección congénita en Francia se puede atribuir a la instauración en 1978 de un programa de vigilancia serológica para las mujeres embarazadas seronegativas (9). En Colombia la toxoplasmosis congénita es aún un problema de salud pública importante. Según estudios realizados en diferentes regiones, cada año aparecen 2 a 10 por cada 1.000 recién nacidos con toxoplasmosis congénita. Actualmente, el Ministerio de la Salud no tiene un programa de control para la enfermedad. Es por ello que en ausencia de intervención terapéutica entre 800 a 3.000 recién nacidos nacen infectados cada año (10,11,12,13). En cuanto al impacto sobre la población de inmunosuprimidos, la toxoplasmosis cerebral (TC) es la causa más frecuente de lesiones cerebrales focales en los pacientes con infección por VIH. El riesgo de TC se correlaciona directamente a la prevalencia de toxoplasmosis en la población general e inversamente a la utilización de antibióticos profilácticos (14). En Francia y en otros países europeos como España, Alemania, Bélgica y Suiza, la TC en pacientes con SIDA es entre el 10 a 40% de las infecciones oportunistas (15). Según un estudio prospectivo francés, la frecuencia de TC en los pacientes que sufren de SIDA y que han seguido la profilaxis anti-*Toxoplasma* es dos veces menos importante que en los pacientes que no han tenido esa profilaxis (16). A partir de datos de prevalencia de la toxoplasmosis en la población general y del número de casos de SIDA reportados por el Ministerio de la Salud, se pueden esperar entre siete a diez mil casos de TC en Colombia (17).

Hasta hace poco la diversidad de cepas de *Toxoplasma gondii* fue un problema al cual se le prestó poca atención, sin embargo recientemente se han logrado obtener marcadores genéticos que han renovado el interés en la taxonomía de este parásito. Un trabajo reciente de Sibley y Boothroyd (18) ha demostrado la importancia de la caracterización de cepas, ellos mostraron que las cepas virulentas para el ratón conforman un solo linaje clonal en esta especie. La diferenciación de los taquizoitos del *Toxoplasma gondii* por análisis isoenzimático por electroforesis en geles de poliacrilamida de capa fina ha demostrado la existencia de cinco zimodemas (19). Esto se ha podido correlacionar con algunas características extrínsecas: por ejemplo el comportamiento en el ratón infectado y la capacidad para producir ooquistes. La evidencia más importante encontrada fue la homogeneidad del zimodema 1: todos los aislados Z1, incluyendo la bien conocida cepa Rh, fueron altamente virulentas para el ratón. Gross et al (20) obtuvo un anticuerpo monoclonal que diferencia entre aislados virulentos o no para el ratón. Este mismo autor encontró evidencia de diferencias en la detección serológica de anticuerpos cuando utilizó diferentes cepas como antígeno. Esto podría explicar diferencias entre los resultados obtenidos por diferentes técnicas con el mismo suero cuando cada técnica utiliza diferentes cepas de *Toxoplasma* como fuente de antígeno (21).

El trabajo de Sibley y Boothroyd (18) logró determinar que la estructura de la población parasitaria de *T. gondii* es de tipo clonal. Virtualmente todas las cepas que se han estudiado hasta el presente pueden ser clasificadas dentro de uno de tres tipos clonales que han podido encontrarse por análisis de polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP). El tipo clonal I se pudo demostrar que contenía exclusivamente aquellas cepas que eran altamente virulentas para el ratón. La cepa Rh y aquellas otras cepas que eran genéticamente similares mostraban una dosis letal 100% (concentración de parásitos en la cual la infección termina siempre en muerte del ratón) de un sólo parásito viable. En contraste, las cepas no virulentas demuestran una dosis letal 50% (concentración a la cual muere el 50% de los ratones infectados) mayor o igual a 1.000 taquizoitos. Las bases para las diferencias en virulencia para el ratón son desconocidas pero es probable que un factor genético único para el tipo I sea el responsable. Un estudio reciente (22) demostró que un alelo específico en el locus SAG1 se correlacionó en 100% con el fenotipo virulento. SAG1 es un gen de copia única que codifica el antígeno mayor de superficie de las formas taquizoito de *T. gondii*. Varios estudios

han demostrado que SAG1 participa en el proceso de invasión parasitaria. Howe y Sibley (23) lograron correlacionar los diferentes tipos clonales con las diferentes formas clínicas de la toxoplasmosis humana. El tipo I fue asociado más frecuentemente con toxoplasmosis congénita. El tipo II se encontró en el 65% de las cepas aisladas de casos de reactivación en pacientes con SIDA. El tipo III fue aislado comúnmente de animales pero fue raramente aislado en casos humanos.

Los hallazgos anteriores demuestran la importancia de obtener una definición explícita del microorganismo bajo estudio. Una cepa puede ser considerada no sólo como genéticamente diferente de otra población sino también diferente en uno o más caracteres de importancia epidemiológica. El término cepa es valioso no sólo como una unidad evolutiva o categoría taxonómica sino también como un término descriptivo útil para el control y tratamiento de las enfermedades (24, 25). Hasta el presente no se han realizado estudios que analicen las diferencias entre cepas aisladas en Europa y Estados Unidos con cepas aisladas en Sur América. Recientemente se ha reportado la existencia de formas clínicas severas y no frecuentes de toxoplasmosis humana en Sur América, entre ellas la hidranencefalia, diferente a la forma conocida de hidrocefalia (26, 27) y brotes de retinocoroiditis adquirida (28, 29). Estas formas clínicas no han sido reportadas en otros continentes. Bridley et al (30) han hecho la única descripción que existe sobre estas cepas, y describieron una cepa procedente de Brasil (la OH3) la cual estaba involucrada en la forma de retinocoroiditis adquirida. Este aislado tuvo similitudes biológicas con las formas virulentas de *Toxoplasma gondii* en ratón e in vivo fué menos sensible a la sulfadiazina comparado con la cepa Rh. Sibley y Boothroyd hallaron que esta cepa OH3 pertenecía al clon virulento (18).

Han aparecido informes sobre formas clínicas severas de toxoplasmosis en pacientes inmunocompetentes de Guyana Francesa. Desguerre et al (31) describieron un caso en una niña de dos años quien presentó un síndrome de dificultad respiratoria severo con compromiso neurológico. Luego Dardé et al. (32) describieron un brote de toxoplasmosis pulmonar severa en 5 militares franceses en Guyana de uno de los cuales se aisló *T. gondii*. El análisis isoenzimático de este aislado demostró un zimodema nuevo (ZM 6) y fue altamente virulento para el ratón. De otro lado en Colombia (Martínez O. Comunicación personal) se observó un caso severo de toxoplasmosis pul-

monar que requirió asistencia ventilatoria en un paciente inmunocompetente y procedente del Cáqueta. Se ha postulado que las cepas circulantes en zonas donde el humano penetra raramente pueden tener factores de virulencia aún no determinados. El estudio de estos aislados podría dar claves sobre la patogénesis de este protozoo.

A partir de estos primeros hallazgos se hace extremadamente importante conocer más acerca de la distribución y características de las cepas virulentas Suramericanas. No es claro si la presencia de formas clínicas severas de toxoplasmosis humana en Suramérica es sólo un problema de una mayor frecuencia de la infección en esta región o si clones virulentos para el humano pueden estar más extendidos en Suramérica. En conclusión, un esfuerzo global coordinado se hace necesario para recolectar el mayor grupo posible de cepas de *Toxoplasma gondii* en diferentes áreas geográficas con el fin de analizar la estabilidad espacial y temporal de los clones existentes, lo que podría definir su importancia médica.

## REFERENCIAS

1. Frenkel JK. Transmission of toxoplasmosis and the role of immunity in limiting transmission and illness. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 196: 233-240.
2. Frenkel JK. Toxoplasmosis in human beings. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 196: 240-248
3. Akstein RB, Wilson LA, Teutsch SM. Acquired toxoplasmosis. Ophthalmology 1982; 89: 1299-1302.
4. Masur H, Jones TC, Lempert JA, Cherubini TD. Outbreak of toxoplasmosis in a family and documentation of acquired retinochoroiditis. Am. J. Med. 1978; 64: 396-402.
5. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, Marion SA. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. Lancet 1997, 350: 173-177.
6. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Estudio Nacional de Salud: Toxoplasmosis en Colombia, Ministerio de Salud. Bogotá: Imprenta Instituto Nacional de Salud; 1988.
7. Carme B, Tirard-Fleury V. La toxoplasmosis chez la femme enceinte en France: séroprévalence, taux de séroconversion et niveau de connaissance des mesures préventives. Tendances 1965-1995. Med Mal Infect 1996; 26: 431-436.
8. Leroux B, Marx-Chemla C, Dupouy D, Trenque T. Toxoplasmosis congénitale - Diagnostic néonatal. En: Groupe de Toxoplasmosis de Reims, editores. Colloque Laboratoires Abbott - Diagnostic de la toxoplasmosis materno foetale, ses

- conséquences. Reims: CHRU Laboratoire de Parasitologie-Mycologie; 1995. p. 13.
9. Thulliez P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand. J Infect Dis* 1992; Suppl. 84: 43-45.
  10. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC, Ríos MP, Montoya MT. Toxoplasmosis congénita e hidranencefalia. *Acta Med Colomb* 1992; 17: 457-458.
  11. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC, Ríos MP, Perez JC. Epidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes de Armenia (Quindío). *Colombia Médica* 1993; 24: 14-18.
  12. Gómez JE, Castaño JC, Montoya MT. Toxoplasmosis congénita en Colombia: Un problema subestimado de salud pública. *Colombia Médica*. 1995; 26: 66-70.
  13. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío, Colombia, and application of mathematical models to estimate incidences using age stratified data. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 57: 180-186.
  14. Ammasari A, Murri R, Cingolani A, De Luca A, Antinori A. AIDS-Associated Cerebral Toxoplasmosis: An Update on diagnosis and treatment. En: Gross U, editor. *Toxoplasma gondii*. Berlin : Springer. 1996; p. 209-222.
  15. Katlama C. Diagnosis and treatment of toxoplasmosis of the CNS in patients with AIDS. *CNS Drugs* 1996; 5: 331-343.
  16. Raffi F, Aboulker JP, Michelet C, Reliquet V, Pelloux H, Huart A, Poizot-Martin I, Morlat P, Dupas B, Mussini JM, Lepout C, Biotoxo Study Group. A prospective study of criteria for the diagnosis of toxoplasmic encephalitis in 186 AIDS patients. *AIDS* 1997; 11: 177-184.
  17. Montoya MT, Gómez JE, Castaño JC, Marx C, Aubert D, Bonhomme A, Pinon JM. Avances diagnosticos en Toxoplasmosis. PCR, nuevos marcadores de infección evolutiva y otras técnicas. *Acta Med. Colomb.* 1996; 21: 127-138.
  18. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature* 1992; 359:82-85
  19. Cristina N, Darde ML, Boudin C, Tavernier G, Pestre-Alexandre M, Ambroise-Thomas P A DNA fingerprinting method for individual characterization of *Toxoplasma gondii* strains: combination with isoenzymatic characters for determination of linkage groups. *Parasitol. Res.* 1995; 81:32-37
  20. Gross U, Muller WA, Knapp S, Heesemann J. Identification of a virulence associated antigen of *Toxoplasma gondii* by use of a mouse monoclonal antibody. *Infect. Immun.* 1992; 59: 4511-4516
  21. Gross U, Roos T, Appoldt D, Heesemann J. Improved serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection by detection of IgA and IgM antibodies against p30 by using the immunoblot technique. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30:1436-1441
  22. Windeck T, Gross U. *Toxoplasma gondii* strain specific transcripts levels of SAG1 and their association with virulence. *Parasitol. Res.* 1996; 82:715-719
  23. Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprise three clonal lineages: Correlation of parasite genotype with human disease. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 1561-1566
  24. Thompson RCA, Lymbery AJ. Intraspecific variation in parasites what is a strain?, *Parasitol Today* 1990; 11:345-347

25. Tibayrenc M, *Entamoeba*, *Giardia* and *Toxoplasma*: Clones or cryptic species? Parasitol. Today 1993; 93:102-105
26. Gómez JE, Castaño JC, Rios MP, Montoya MT. Toxoplasmosis congénita e hidranencefalia. Acta Med Col 1992; 17: 457-458
27. Bambirra EA, Pitella JE, Rezende M. Toxoplasmosis and hydranencephaly. Lancet 1982; 306: 1112-1113
28. Castaño JC, Gómez JE, Duque AM. Toxoplasmosis Ocular en el Quindío: Características clínicas. Biomédica 1991; suppl. 1:112.
29. Silveira C, Belfort R, Burnier M, Nussenblatt R. Acquired Toxoplasmic retino-choroiditis in families. Am. J. Ophthalmol. 1988; 106:362-364
30. Brindley PJ, Gazzinelli RT, Denkers EY et al. Differentiation of *Toxoplasma gondii* from closely related *Coccidia* by riboprint analysis and a surface antigen gene polymerase chain reaction. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1993; 48:447-456
31. Desguerre I, Pedespan JM, Buissonniere R, Couvreur J, Ponsot G. Acquired cerebral toxoplasmosis in a non-immunosuppressed child. Arch. Fr. Pediatr. 1993; 50: 339-342
32. Dardé ML, Villena I, Pinon JM, Beguinot I. Severe toxoplasmosis caused by a *Toxoplasma gondii* strain with a new isoenzyme type acquired in French Guyana. J Clin Microbiol 1998; 36: 324.