

TOXOPLASMOZA OCULARĂ

Dr. Radu Botgros, Dr. Alina Mihaela Nicolescu

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

REZUMAT

Toxoplasmoza este o zoonoză parazitara răspândită pe întregul glob produsă de sporozoarul *Toxoplasma gondii*. Deși seroprevalența infecției este de 33%, *Toxoplasma* este o cauză rară de boală umană. Afectarea oculară reprezintă cea mai frecventă cauză de uveită posterioară la imunocompetenți și este uneori deosebit de severă, putând conduce la pierderea vederii. Diagnosticul se bazează pe examenul oftalmologic și poate fi susținut de testele serologice și de detectarea ADN din sânge și fluidele oculare. Tratamentul include preparate antiparazitare și corticoterapie. Cel mai frecvent se folosește asocierea pirimetamină + sulfadiazină + acid folinic.

Cuvinte cheie: toxoplasmoza oculară, *Toxoplasma gondii*, corioretinita, uveita posterioară

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a parasitic zoonosis occurring worldwide, produced by the sporozoan *Toxoplasma gondii*. Although the infection seroprevalence reaches 33%, *Toxoplasma* remains an uncommon cause of human disease. The ocular form represents the most frequent cause of posterior uveitis in immunocompetent patients and may be very severe, leading to vision loss. Diagnosis relies on the ophthalmological examination and may be supported by serological tests and by DNA detection from blood and ocular fluids. Treatment includes antiparasitic and cortisonic medication. The most frequent used combination is pyrimethamine plus sulfadiazine plus folic acid.

Key words: ocular toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, chorioretinitis, posterior uveitis

Toxoplasma gondii este un parazit obligatoriu intracelular, aparținând clasei Sporozoarelor, sub-clasei Coccidii. Se prezintă sub 3 forme: oocist (produs al ciclului sexuat de la nivelul intestinului gazdelor definitive – membrii familiei *Felinidae* – grup de animale din care face parte și pisica), tahizoitul (forma asexuată invazivă ce pătrunde în celulele nucleate ale organismului) și chistul tisular (conține și eliberează bradizoiti, forma dormantă tisulară). În funcție de virulență, se disting 3 genotipuri notate I, II și III. Deși majoritatea infecțiilor simptomatice sunt produse de către genotipul II (toxoplasmoza congenitală, reactivările de la imunodeprimați), genotipurile predominante în toxoplasmoza oculară sunt I și III.

Infecția cu *T.gondii* este o zoonoză parazitara distribuită în întreaga lume. Se apreciază că aproximativ 30% din populația globului este deja infectată, cu variații importante ale acestei seroprevalențe în funcție de regiunea geografică (igienă și obiceiuri alimentare diferite). Pentru România, datele disponibile indică o seroprevalență de 44% în rândul gravidelor. Cu toată această largă răspândire a infecției, *Toxoplasma* rămâne una dintre cauzele rare de boală.

Parazitul infectează multiple animale și păsări, precum și omul.

Omul se infectează prin:

- a. ingestia sau manipularea cărnii crude sau insuficient preparate termic, infectate cu *Toxoplasma*;
- b. ingestie de apă (epidemii hidrice!) sau alimente contaminate cu oocisti din fecalele felinelor.

Nu s-au înregistrat cazuri de transmitere interumană, cu excepția transmiterii verticale de la gravidă la produsul de concepție (toxoplasmoza congenitală).

Toxoplasmoza este cea mai frecventă cauză de uveită posterioară. Se apreciază că una din 4 uveite posterioare este de etiologie toxoplasmică (într 16% și 35% din corioretinite sunt produse de *T.gondii*, mergând până la 43% în Africa de Vest). Cele mai frecvente cazuri de corioretinită toxoplasmică sunt cele dobândite. Riscul de apariție a acestei afectări la un an de la dobândirea infecției variază între 0,3 și 3%.

Toxoplasmoza congenitală are o prevalență de 1-10 la 10.000 de nou-născuți vii și se produce prin pătrunderea parazitului în circulația fetală consecutiv infecției placentare din primoinfecția cu

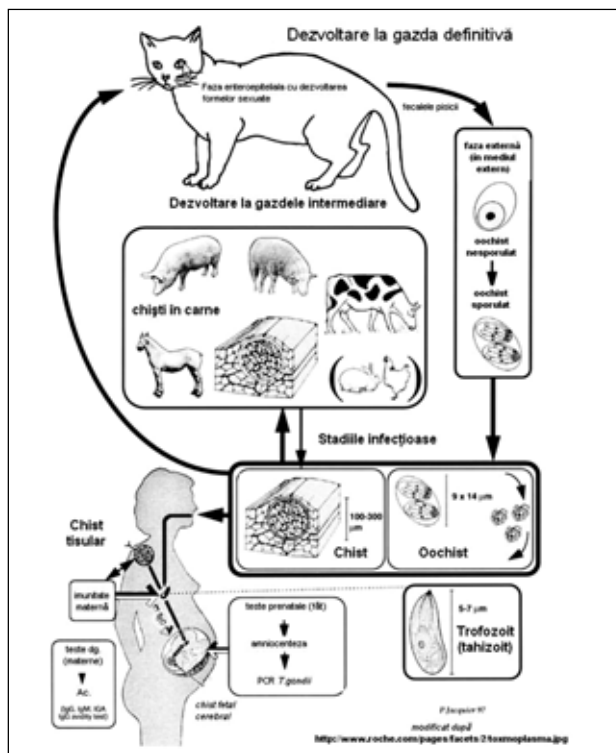


Figura 1

Ciclul de viață al parazitului Toxoplasma gondii

T.gondii dobândită în timpul sarcinii sau cu maxim 3 luni înainte de concepție. Frecvența și gravitatea afecțiunii variază în funcție de momentul apariției zoonozei și sunt într-o relație de proporționalitate inversă (vezi fig. 2, tab. 1), astfel că infecția dobândită de gravidă în ultimul trimestru de sarcină se poate solda cu nașterea unui copil aparent normal (frecvența afectării subclinice este de 85%). În absența tratamentului antiparazitar, acești copii pot dezvolta uveită posterioară toxoplasmică (risc 20% până la 6 ani, dar leziunile pot apărea și la vârsta adolescenței sau în deceniile 2-3 de viață). Este de menționat faptul că nu se poate face distincția între corioretinita toxoplasmică congenitală și cea dobândită postnatal numai pe baze clinice.

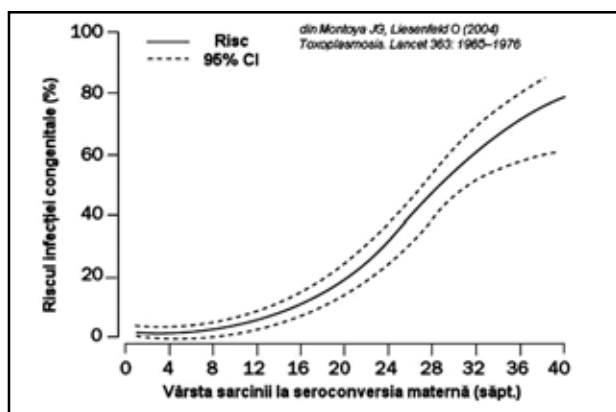


Figura 2

Riscul de apariție a toxoplasmozei congenitale în funcție de vârsta sarcinii în momentul producerii seroconversiei materne

Tabelul 1

Prognosticul copiilor născuți din mame ce au contractat infecția cu *T.gondii* în timpul sarcinii

	Infecția dobândită		
	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III
Prognosticul copilului			
Toxoplasmoză congenitală	9,0%	27,0%	59,0%
subclinică	22,2%	74,4%	89,8%
clinic aparentă	77,8%	15,6%	10,2%
Deces perinatal sau avort	8,0%	2,0%	0%

Din Montoya JG, Liesenfeld O (2004) Toxoplasmosis, Lancet 363: 1965-1976

În patogenia reactivării toxoplasmozei oculare sunt implicate mai multe mecanisme, dintre care amintim rupțura chisturilor parazitare cu inflamație consecutivă, secreția de mediatori toxici de către parazit, hipersensibilitate generată de antigene parazitare cu eliberarea de mediatori ai inflamației etc. Apariția reactivărilor în decadele 2-3 de viață pune în discuție posibilitatea implicării unor factori hormonal. În uveita posterioară toxoplasmică s-au depistat la nivel ocular titruri crescute ale citokinelor proinflamatorii (IFN γ , IL₆), dar și antiinflamatorii (IL₁₀). Studii efectuate pe modele murine au arătat că toxoplasmoză oculară se caracterizează prin producția intraoculară de TNF α și IFN γ .

Din punct de vedere anatomopatologic macroscopic, toxoplasmoză oculară la pacientul imunocompetent se caracterizează prin corioretinită acută cu reacții inflamatorii întinse, preponderent granulomatoase și necroze retiniene cu coroidită granulomatoasă secundară.

Este posibilă evidențierea tahizoților sau a chisturilor tisulare la nivelul retinei, mai ales în zonele neafectate de procesele inflamatorii. Reacția inflamatorie este autolimitantă și duce în circa 2 luni de la apariție la formarea de cicatrici retiniene cu hiperpigmentare marginală. În ceea ce privește recurența (reactivarea) corioretinitei, aceasta se produce adesea juxtacatrical (reactivare locală din chisturile retiniene?). Microscopic sunt prezente focare de necroză la nivelul retinei și corioidei, înconjurate de infiltrat inflamator limfoplasmocitar, cu evidențierea uneori a chisturilor parazitare și mai rar a tahizoților.

Toxoplasmoză oculară se manifestă cel mai adesea sub forma unei corioretinite (uveite posterioare) însoțită de coroidită, asociind focare de necroză. Întrucât extinderea leziunilor se produce începând de la retină, unii autori preferă să folosească denumirea de retinocoroidită.

Simptomatologia este constituită din scăderea acuității vizuale (marcată în cazul afectării maculare), vedere încetșoșată și uneori metamorfopsie (tulburare de vedere caracterizată prin deformarea imaginilor).

Corioretinita se poate întâlni în cadrul afectării congenitale sau a celei dobândite, în infecția acută sau în reactivare. Toxoplasmoza oculară acută dobândită apare sporadic sau epidemic, este frecvent unilaterală, cu un singur focar lezional activ (leziuni albicioase pe fond inflamator intens – aspectul clasic descris de „headlight in the fog” – far în ceață – se datorează prezenței acestor leziuni retiniene însoțite de reacția inflamatorie din jur), în timp ce în cazul toxoplasmozei congenitale cel mai adesea se întâlnesc mai multe focare lezionale, alături de multiple cicatrici, al căror număr variază cu numărul de reactivări preexistente.

În cazul unei reactivări, se pot observa focare inflamatorii gri-gălbui, imprecis delimitate, localizate în special la polul posterior ocular și situate în vecinătatea unei cicatrici retiniene vechi. După remisiunea reactivării în locul focarelor inflamatorii rămân cicatrici pigmentate marginal.

Evoluția este dictată de numărul reactivărilor, vârsta pacienților (evoluție mai severă la pacienții vârstnici cu durată mai mare a reactivării și focare necrotice multiple). Menționăm că reactivările sunt frecvente, apărând la circa 80% dintre pacienți (mediana intervalului interreactivări: 2 ani).

Au fost descrise și alte afectări decât cele de tip uveită posterioară, din care amintim heterocromia Fuchs, sclerita și afectarea de tip uveită anterioară (manifestări „atipice”).

La pacienții imunodeprimați corioretinita are evoluție atipică, în general mai severă decât la imunocompetenți. Sunt prezente leziuni retiniene bilaterale, alături de multiple focare lezionale de dimensiuni mai mari decât în mod obișnuit.

În majoritatea cazurilor diagnosticul de toxoplasmoză oculară se pune prin examinarea oftalmologică (prezența focarelor inflamatorii tipice în corioretinita activă sau prezența cicatricilor pigmentare în perioada dintre reactivări). Modificările nu sunt însă patognomonice, iar uneori leziunile nu sunt cele clasic descrise din punct de vedere morfologic, motiv pentru care se folosesc adesea în diagnostic și testele serologice. Rolul diagnostic al serologiei, (fie că este vorba de anticorpii IgA, IgM sau IgG sau de aviditatea IgG) este adesea limitat de prevalența seropozitivilor în populația generală.

În practică, doar o serologie negativă (IgM, IgG) poate exclude toxoplasmoza oculară acută, căci

în cazul unei serologii pozitive și a unor manifestări oculare sugestive diagnosticul nu este cert. În această situație, precum și în fața unor leziuni oculare atipice se încearcă detectarea titrului anticorpilor la nivelul fluidelor oculare (coeficientul Goldmann-Witmer, raportul dintre titrul Ac în umoarea apoasă și titrul seric are valoare în general peste 2 în toxoplasmoza oculară), evidențierea parazitului sau reacția de polimerizare în lanț (PCR) din fluidele oculare (în special din vitros). Există studii care sugerează faptul că PCR efectuată din sângele acestor pacienți are o semnificație similară cu cel efectuat din fluidele oculare.

În ceea ce privește toxoplasmoza congenitală, screeningul prenatal al anticorpilor IgM și IgG anti *Toxoplasma gondii*, inclus în panelul TORCH (Toxoplasma Other Rubella Cytomegalovirus Herpesvirus) este obligatoriu și în țara noastră.

Unii autori sugerează ca nou-născuților să le fie examinat de rutină fundul de ochi (cu toate că doar 10% dintre copiii cu toxoplasmoză congenitală prezintă la naștere modificări oculare), să fie examinați ultrasonografic transfontanelar și să li se efectueze controale serologice pe parcursul primului an de viață. Diagnosticul diferențial se face în formele tipice cu uveitele posterioare din lues, tuberculoză, histoplasmoză și lepră. Diagnosticul diferențial al formei de boală rămâne extrem de dificil de realizat din punct de vedere practic. Din punct de vedere al complicațiilor sunt posibile apariția de: atrofie a nervului optic, neovascularizare subretiniană, papilită optică, nevrîtă retrobulbară, glaucom etc.

Având în vedere potențiala severitate a leziunilor, odată suspicionat diagnosticul de toxoplasmoză oculară acută trebuie efectuat tratamentul antiparazitar adecvat. Alături de uveita posterioară acută, au indicație de tratament și primoinfecția toxoplasmozică în sarcină, precum și toxoplasmoza congenitală.

Preparatele antiparazitare disponibile sunt listate în tabelul 2, cu precizarea că din păcate în România actualmente unele dintre acestea nu sunt disponibile pacienților.

În majoritatea situațiilor se instituie un tratament antiparazitar empiric. La gravide se folosește spiramicina (celelalte preparate sunt considerate teratogene și nu se administrează nici în toxoplasmoză acută maternă, nici în primoinfecția fetală).

Nu există un consens în ceea ce privește terapia. De elecție este considerată asocierea pirimetamină+sulfadiazină+acid folinic. Scopul urmărit este tratamentul infecției acute, știind faptul că preparatele disponibile nu au acțiune pe chisturile

Tabelul 2
Principalele substanțe indicate în toxoplasmoza oculară
(dobândită sau congenitală)

Substanța	Doza zilnică	Rc.adverse principale
Pirimetamină	25 x 2 mg	Tulburări gastrointestinale Tulburări de ritm cardiac Anemie hemolitică în deficitul de G6PDH
Sulfadiazină	4 x 1 g	Alergii cutanate Tulburări gastrointestinale Afectare renală
Doxiciclină	2 x 100 mg	Tulburări gastrointestinale Alergii cutanate Suprainfecții fungice
Clindamicină	4 x 600 mg	Tulburări gastrointestinale Leucopenie, neutropenie Colită pseudomembranoasă
Claritromicină	2 x 500 mg	Tulburări gastrointestinale Creșterea transaminazelor Reacții alergice
Trimetoprim+sulfametoxazol	2 x 80/400 mg	Tulburări gastrointestinale Gingivostomatită Reacții alergice
Spiramicină (se folosește în tratamentul toxoplasmozei la gravide)	3 x 1 g	Tulburări gastrointestinale Creșterea intervalului QT Creșterea transaminazelor

tisulare. La pacienții imunodeprimați sunt preferate clindamicina și doxiciclina. Durata tratamentului variază în funcție de răspunsul individual, dar este în general de circa 4-6 săptămâni.

Studiile existente au arătat că terapia adjuvantă (laserfotocoagulare, crioterapie, vitrectomia) nu este în general eficientă, exceptând preparatele cortizonice care se asociază regimurilor antiparazitare. Se pot folosi atât preparate topice, cât și sistemice, doar preparatele depozit fiind strict

contraindicate în toxoplasmoza oculară (datorită concentrației ridicate la nivelul globului ocular facilitează necroza retiniană și pot conduce la pierderea rapidă a vederii).

În ceea ce privește profilaxia recurențelor un studiu din 2001 efectuat în Brazilia a obținut rezultate foarte bune prin administrarea intermitentă bisăptămânală de trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg TMP + 800 mg SMX), reușindu-se reducerea ratei recurențelor față de lotul martor.

BIBLIOGRAFIE

- Bou G, Figueroa M, Marti-Belda P et al – Value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor and blood samples from immunocompetent patients with ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 37: 3465-3468, 1999
- Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M et al – Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 114: 130-135, 1992
- Dunn D, Wallon M, Peyron F et al – Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 353: 1829-1833, 1999
- Garweg JG – Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. *Parasite Immunol* 27: 61-68, 2005
- Gazzinelli RT, Brezin A, Li Q et al – *Toxoplasma gondii*: acquired ocular toxoplasmosis in the murine model, protective role of TNF- α and IFN- γ . *Exp Parasitol* 78: 217-229, 1994
- Gilbert RE, Dunn DT, Lightman S et al – Incidence of symptomatic toxoplasma eye disease: aetiology and public health implications. *Epidemiol Infect* 123: 283-289, 1999
- Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC et al – Neonatal serological screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 330: 1858-1863, 1994
- Mandell, Bennett & Dolin – Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Copyright 2005 Churchill Livingstone
- Montoya JG – Liesenfeld O Toxoplasmosis. *Lancet* 363: 1965-1976, 2004
- Ongkosuwito JV, Bosch-Driessen EH, Kijlstra A et al – Serologic evaluation of patients with primary and recurrent ocular toxoplasmosis for evidence of recent infection. *Am J Ophthalmol* 128: 407-412, 1999
- Pavesio CE, Lightman S – *Toxoplasma gondii* and ocular toxoplasmosis: pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 80: 1099-1107, 1996
- Pleyer U, Torun N, Liesenfeld O – Okuläre Toxoplasmose. *Ophthalmologe* 104:603-616, 2007
- Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C et al – The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol* 134: 41-46, 2002
- Stanford MR, See SE, Jones LV et al – Antibiotics for toxoplasmic retinochoroiditis: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 110: 926-931, 2003
- Wallon M, Kodjikian L, Binquet C et al – Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 113: 1567-1572 Dispnee, 2004