

# Caracterización clínica y radiológica del compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda diseminada en nueve pacientes inmunocompetentes

*Clinical and radiological characterization of the pulmonary commitment for acute toxoplasmosis disseminated in nine immunocompetents patients*

Jorge Enrique Salinas<sup>(1)</sup>; Luis Eduardo Pino<sup>(2)</sup>

## RESUMEN

La toxoplasmosis aguda en el individuo inmunocompetente generalmente tiene un comportamiento benigno y autolimitado. Sin embargo, en pacientes provenientes de área selvática se han presentado casos severos de compromiso visceral, el más frecuente de ellos, el pulmonar. Se realizó la descripción clínica y radiológica de nueve individuos miembros de las fuerzas militares de Colombia, con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar. El 55% de los casos presentó disnea clase funcional II/IV; 33% clase funcional III/IV y tan sólo 1/9 pacientes presentó clase funcional IV/IV. La imagen radiológica más común fue la consolidación pulmonar unifocal o multifocal (66%), y en menor frecuencia la presencia de infiltrados reticulares, reticulonodulares y derrame pleural. La totalidad de los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria, dos de ellos con necesidad de soporte con ventilación mecánica no invasiva.

**Palabras clave:** toxoplasmosis aguda, inmunocompetente, *Toxoplasma gondii*, compromiso pulmonar, pirimetamina/sulfadoxina.

## ABSTRACT

The acute toxoplasmosis in the immunocompetent individual generally has a benign and autoregressive course. However, in patient coming from wild area severe cases of visceral commitment, the most frequent in them, the pulmonary commitment has been reported. The clinical and radiological description of nine individuals members of the military forces of Colombia, with acute toxoplasmosis and pulmonary commitment was carried. 55% of the cases presented disnea functional class II/IV; 33% functional class III/IV and only 1/9 patients presented functional class IV/IV. The most common radiological image was the unifocal or multifocal consolidation pulmonary (66%), and in smaller frequency the presence of having infiltrated reticular, reticulonodulares and pleural effusion. The entirety of the patients evolved in satisfactory form, two of them with support with noninvasive ventilation.

**Keywords:** acute toxoplasmosis, immunocompetent, *Toxoplasma gondii*, pulmonary commitment, pyrimethamine/sulfadoxine.

*Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 136-142.*

(1) Médico Residente II año de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada, Servicio de Medicina Interna Hospital Militar Central de Bogotá D.C. E-mail: jorgesalinas37@hotmail.com.

(2) Especialista en Medicina Interna, Capitán del Ejército de Colombia, Servicio de Medicina Interna Hospital Militar Central de Bogotá D.C., Profesor asistente Universidad Militar Nueva Granada. E-mail: docpino2@gmail.com.

**Correspondencia:** Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Central. Trans. 5 No. 49-00. Piso 6, Bogotá-Colombia. Correo electrónico: jorgesalinas37@hotmail.com

Recibido: 4 de agosto de 2009. Aceptado: 14 de agosto de 2009.

## INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una infección endémica, de distribución mundial, causada por el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado del orden *Coccidia*, phylum *Apicomplexa*. Este parásito se halla en muchas especies animales, siendo los felinos los huéspedes definitivos. Se distinguen tres formas del parásito: el trofozoito, o taquizoito, el cual es el responsable de la infección aguda; el quiste, responsable de la infección latente en múltiples órganos, principalmente cerebro, miocardio y músculo esquelético; y el oocisto, que es producido exclusivamente en el intestino de los felinos (1,2).

Existen tres mecanismos para la infección humana: (1) por la ingestión de oocistos que se encuentran en las heces de gato y de algunos felinos salvajes; (2) por la ingesta de carne contaminada mal cocida; y (3) por infección congénita in útero.

La encefalitis por *Toxoplasma gondii* es la infección oportunista del sistema nervioso central más frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, con una mortalidad cercana al 100% de los casos cuando no se recibe tratamiento durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, en los individuos inmunocompetentes, adultos o niños, sólo el 10 – 20% de los casos son sintomáticos, con un comportamiento generalmente benigno y autolimitado (2).

Clásicamente, en inmunocompetentes se presenta un cuadro febril con mialgias, artralgias, cefalea y adenomegalias generalizadas no supurativas, sin compromiso visceral. No obstante, en la última década se han descrito presentaciones agudas de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes, incluyendo casos severos con compromiso pulmonar, cardíaco, hepático y del sistema nervioso central, con tasas variables de mortalidad (3-16).

En Suramérica, la Guyana francesa ha reportado la mayor cantidad de casos, la última serie publicada por Carmé y colaboradores en abril de 2009 (3), con una recopilación de 44 pacientes atendidos entre 1998 a 2006, demostró que el compromiso pulmonar es la afección más frecuente. En Colombia, la primera descripción de caso con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar en un individuo inmunocompetente se efectuó en 2008 (4), destacando la aparición de una entidad clínica emergente en nuestro país. Pero este no fue un caso aislado, ya que para junio de 2009 se reportaron 17 casos adicionales de toxoplasmosis aguda con compromiso visceral (pulmonar, miopericárdico, ocular, gastrointestinal) en población militar proveniente de área selvática de La Macarena, Meta, en condiciones muy similares a las reportadas en los casos de la Guyana (5).

En el presente artículo se describen las características clínicas y radiológicas encontradas en nueve individuos inmunocompetentes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Para la definición de los términos radiológicos se utilizó el último glosario de la sociedad Fleischner, publicado en 2008 (17). A continuación se describen los principales hallazgos semiológicos en imágenes de radiografía de tórax y tomografía computada que se observan en pacientes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar.

**Broncograma aéreo:** Patrón radiológico donde el bronquio, lleno de aire (baja atenuación), se observa en un transfondo de parénquima pulmonar con ausencia de aire, ya sea porque este último haya sido reabsorbido (atelectasia), remplazado (neumonía) o una combinación de ambas.

**Atelectasia:** Reducción del volumen pulmonar, acompañado de un aumento de la opacidad o la atenuación de la parte afectada. Generalmente asociada al desplazamiento anormal de la cisuras, los bronquios o el mediastino. Puede ser lobar, segmentaria y subsegmentaria.

**Consolidación:** Atenuación homogénea del parénquima pulmonar que borra las márgenes de los vasos sanguíneos y las paredes de la vía aérea. El broncograma aéreo puede estar presente.

**Infiltrado:** Usado como un término para describir una zona de opacificación pulmonar causada por enfermedad intersticial o del espacio aéreo. Este término no es recomendado por el glosario de términos de la sociedad Fleischner y ha sido remplazado por «opacidades», de ocupación alveolar ó intersticial.

**Micronódulo:** Opacidad focal menor a 3 mm de diámetro, redondeada, pequeña y discreta.

**Patrón reticular:** En la radiografía de tórax, el patrón reticular es una colección de innumerables opacidades lineales, pequeñas, que en conjunto dan la apariencia de malla. Este patrón es más evidente en la tomografía multicorte donde se observa engrosamiento septal interlobular, líneas intralobares.

**Patrón reticulonodular:** Usualmente es el resultado de la sumatoria de puntos de intersección de innumerables líneas, creando el efecto en la radiografía de tórax de micronódulos superpuestos. El tamaño de los nódulos está determinado por el tamaño y el número de los elementos lineales y curvilíneos.

**Signo de la silueta:** Pérdida de la definición de un borde anatómico que resulta de la yuxtaposición de estructuras con atenuación radiográfica similar. Es causada por atelectasias, consolidaciones, grandes masas o líquido pleural.

**Inmunocompetente:** individuo con capacidad para producir una respuesta inmunitaria normal.

**Toxoplasmosis aguda:** Infección aguda por *Toxoplasma gondii* diagnosticada a través de pruebas serológicas que sugieren una infección reciente (aumento rápido y significativo de la IgG, asociado a IgM específica, de dos tomas diferentes separadas por dos semanas entre la toma de la primera y la segunda muestra; o por pruebas específicas de IgG de avidéz o inmunofluorescencia indirecta; o por amplificación genómica a través de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

**Disnea:** Estado en el que un paciente se torna consciente del esfuerzo o de la dificultad para respirar, acompañado de una sensación de no poder inspirar suficiente cantidad de aire y de un deseo de respirar con más fuerza.

**Clasificación de la clase funcional** según la New York Heart Association (NYHA): Designa cuatro clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente. **Clase I:** No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga ni disnea. **Clase II:** ligera limitación de la actividad física, mejoría en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga o disnea. **Clase III:** marcada limitación de la actividad física, mejoría en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga o disnea. **Clase IV:** incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física por presencia de disnea. La disnea puede estar presente aún en reposo.

## DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES

A los nueve sujetos se les aplicó un formato estandarizado de recolección de datos clínicos y de laboratorio, previa firma de consentimiento informado. Los exámenes microbiológicos fueron realizados en el Hospital Militar y en el laboratorio de referencia de enfermedades infecciosas de la Dirección de Sanidad, descartando inmunosupresión y otros procesos infecciosos que pudieran cursar con sintomatología similar.

A todos los individuos se les tomó muestra de sangre, los sueros fueron conservados hasta su análisis a -20°C y posteriormente fueron procesados en el laboratorio de parasitología de la Facultad de Medicina de

la Universidad Nacional de Colombia para la realización de la técnica serológica. Se utilizó la prueba de IFI para estudiar la frecuencia de IgG anti-*Toxoplasma* según los métodos del Instituto Nacional de Salud. Taquizoitos de *Toxoplasma gondii* fueron obtenidos del exudado peritoneal de ratones y fijados con formaldehído sobre láminas de vidrio. Se hicieron diluciones al doble del suero, las cuales se incubaron durante una hora y se lavaron dos veces con solución de fosfato salina 100 mM (pH 7,2) y luego se incubaron con el conjugado de isotiocianato de fluoresceína (Fluoline H, Biomérieux) diluido 1:800. El resultado de una prueba por IFI-IgG fue considerado reactivo cuando aparecía una fluorescencia que rodeaba por entero el parásito a partir de una dilución del suero en 1:16.

Todos los individuos incluidos eran de sexo masculino, con un promedio de edad de 27 años, originarios de distintas regiones de Colombia y sin antecedentes médicos de importancia. El cuadro clínico inició aproximadamente 13 a 17 días después de la exposición, siendo la presencia de fiebre por un tiempo superior a 10 días el síntoma predominante en todos los casos. Las características clínicas de los individuos afectados se detallan en la tabla 1.

La sintomatología clínica inicial se manifestó como un cuadro infeccioso inespecífico, con la presentación simultánea de fiebre, adenomegalias cervicales o generalizadas, cefalea, mialgias, artralgias y malestar general. Típicamente, la fiebre era elevada, intermitente y prolongada.

Se encontró que los nueve militares habían consumido agua estancada de una fuente común dentro del área selvática, en malas condiciones de salubridad; mientras que sólo uno de los pacientes presentó consumo de carne con pobre cocción de animales silvestres de la zona.

La disnea apareció entre el día 8 y 10 del cuadro febril, con un inicio insidioso, progresivo y severo, que en dos de los casos cumplió criterios de injuria pulmonar aguda, requiriendo soporte ventilatorio no invasivo en unidad de cuidado intensivo. Según la clasificación de severidad de la NYHA, se estimó que un 55% de los casos presentó disnea clase funcional II/IV; 33% clase funcional III/IV y tan solo 1/9 pacientes presentó clase funcional IV/IV.

El gram de esputo fue negativo para gérmenes comunes, y la fibrobroncoscopia, realizada en dos de los pacientes afectados, no arrojó datos adicionales al diagnóstico, aunque es muy importante destacar que no se contaba con PCR para *Toxoplasma gondii*. Las pruebas serológicas específicas confirmaron la presencia de toxoplasmosis aguda, como se observa en la tabla 2.

**Tabla 1.** Características clínicas de los individuos con compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda.

Característica clínica	Caso								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad (años)	23	31	24	21	31	21	33	21	33
Duración: Inicio de la enfermedad-consulta al hospital*	22	12	13	25	30	32	28	9	15
Duración: Exposición-inicio de los síntomas*	13	14	13	17	13	11	17	13	17
Estancia hospitalaria*	21	22	21	14	10	10	3	2	2
Lugar de hospitalización	UCI/ pisos	Pisos	UCI/ Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos	Pisos
Consumo de agua no potable	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Consumo de carne de animales silvestres con pobre cocción	No	No	Si	No	No	No	No	No	No
<b>Sintomatología</b>									
Fiebre									
Duración antes de realizar el diagnóstico de toxoplasmosis*.	25	20	18	16	26	24	18	10	10
Duración tras iniciar el tto*.	2	13	11	4	4	6	5	5	6
Otra sintomatología general:	Mialgias astralgias cefalea	Cefalea mialgias diaforesis	Cefalea astenia	Cefalea mialgias	Cefalea mialgias artralgias	Cefalea astenia	Cefalea mialgias	Mialgias hiporexia	Cefalea rash dolor abd.
<b>Compromiso pulmonar:</b>									
Severidad de la disnea <sup>Y</sup>	III	III	IV	II	III	II	II	II	II
Necesidad de VMNI	CPAP	...	CPAP	...	...	...	...	...	...
Primer grupo ganglionar afectado.	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical	Cervical
Otros grupos comprometidos:	Inguinal	Sub-maxilar	Generalizado	Inguinal	Axilar, inguinal submaxilar	Axilar inguinal	Axilar inguinal	Inguinal	Ninguno

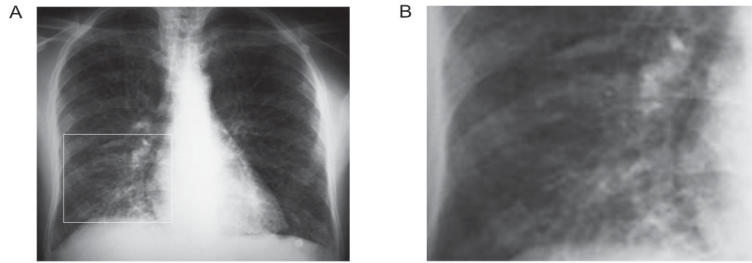
(\*): Intervalo de tiempo medido en días.(y): Examen realizado por Oftalmólogo.(Y): Clasificación de la disnea según la NYHA. VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva.

Las imágenes del tórax presentaron un amplio espectro radiográfico que varió desde una placa de tórax normal, hasta la presencia de opacidades de ocupación alveolar multifocal y derrame pleural, que recuerdan la imagen de la neumonía multilobar. En la figura 1 se observan los distintos patrones radiológicos observados en la radiografía de tórax de los pacientes con afección pulmonar por toxoplasmosis aguda. En nuestra serie de casos, la imagen radiológica más común fue la consolidación pulmonar unifocal o multifocal (66%), y en menor frecuencia la presencia de infiltrados reticulares, reticulonodulares y derrame pleural, con un 33, 22 y 11%, respectivamente. La severidad del

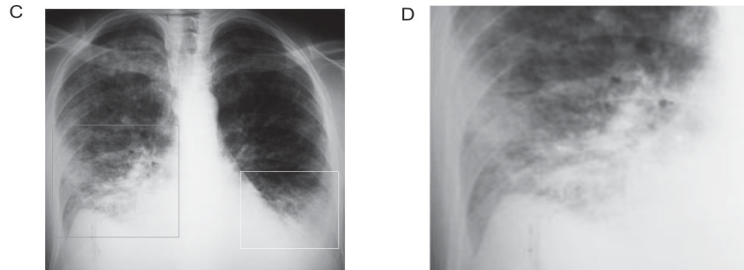
compromiso pulmonar fue directamente proporcional al retardo del inicio de la terapia con pirimetamina, sin embargo, la totalidad de los pacientes evolucionaron en forma satisfactoria, con una estancia hospitalaria promedio de diez días.

## DISCUSIÓN

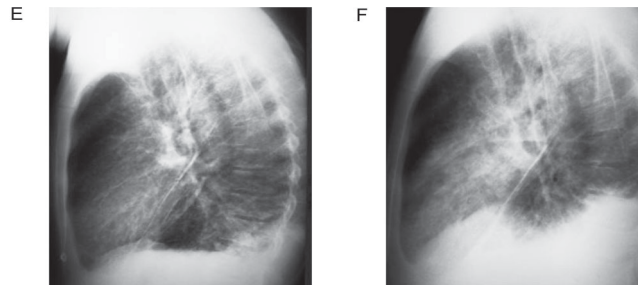
La toxoplasmosis aguda en el paciente inmunocompetente se caracteriza por un síndrome febril inespecífico con síntomas constitucionales sin compromiso visceral, generalmente con un curso benigno y autolimitado (1, 2). No obstante, en la última década



Radiografía de tórax en proyección postero-anterior en donde se destaca en la figura 1A dentro del rectángulo la presencia de opacidades con patrón reticular y reticulonodular en la base pulmonar derecha, que en la figura 1B, ampliación, se pueden diferenciarse claramente cada una por separado.



Radiografía de tórax en proyección postero-anterior en donde se resalta en la figura 1C dentro del rectángulo gris la presencia de opacidades de ocupación alveolar, consolidación pulmonar y signo de la silueta en la base pulmonar derecha, con borramiento del ángulo costofrénico contralateral por presencia de derrame pleural (rectángulo blanco). 1D. ampliación rectángulo gris figura 1C.



Radiografías de tórax en proyección lateral en donde se observa la presencia de derrame pleural dada por el borramiento del ángulo costofrénico y el engrosamiento de las cisuras, con signo de la silueta con el hemidiafragma afectado.

**Figura 1.** Hallazgos semiológicos en la radiografía de tórax en pacientes con toxoplasmosis aguda y compromiso pulmonar

se han reportado cada vez más casos de compromiso visceral severo por cepas silvestres de *Toxoplasma gondii* en pacientes inmunocompetentes (3-16), con altas tasas de mortalidad (hasta 27% de los casos) en una de las últimas series publicadas (10).

Al igual que otros casos descritos en la literatura mundial (3-16), los nueve casos recopilados en nuestra serie provienen de áreas selváticas, inhóspitas, sin intervención por el hombre, con presencia de animales silvestres y sin posibilidad de acceso a agua potable; siendo este último, el principal factor de riesgo para presentar infección por *Toxoplasma gondii* a través de

la ingesta de ooquistes por consumo de agua contaminada, probablemente por heces de felinos.

En los últimos años, por intermedio de estudios de biología molecular de pacientes con toxoplasmosis aguda diseminada (7,15), se ha establecido la presencia de cepas silvestres de *T. gondii* altamente virulentas, responsables del compromiso pulmonar, con grados variables de severidad, que pudiera estar en relación con el tiempo de inicio del tratamiento; observándose una menor severidad y más rápida respuesta clínica, entre más precoz sea el tratamiento.

**Tabla 2.** Resultados serológicos para toxoplasma.

Caso	IgM	IgG	IFI* (IgG anti-toxoplasma)
1	7,452*	3,213 <sup>Y</sup>	1:2048
2	8,187*	218,6 <sup>§</sup>	1:1024
3	9,677*	154,3 <sup>§</sup>	1:2048
4	7,814*	>700 <sup>§</sup>	1:4096
5	6,961*	1140,9 <sup>§</sup>	1:4096
6	9,159*	282 <sup>§</sup>	1:2048
7	74,21 <sup>Y</sup>	1399 <sup>II</sup>	1:4096
8	0,848 <sup>Y</sup>	1064 <sup>II</sup>	1:4096
9	7,20 <sup>Y</sup>	>3000 <sup>II</sup>	1:4096

(\*) IgM negativo < 0,5 UI/mL. (Y) IgM negativo < 0.8 UI/mL, indeterminado 0.8 – 1.0 UI/mL y positivo >1.0 UI/mL.

(Y) IgG negativo < 2.0 UI/mL. (§) IgG negativo < 70 UI/mL. (II) IgG negativo < 4UI/mL; dudoso 4-8UI/mL; positivo >8 UI/mL.

(\*\*) Positivo com títulos >1:16. ND: No determinado

El cuadro clínico observado en el compromiso pulmonar por toxoplasmosis aguda de individuos inmunocompetentes provenientes de áreas selváticas, tales como los descritos en la Guyana francesa y en nuestras selvas colombianas (3-6), se ha caracterizado por una presentación clínica severa, de inicio insidioso, progresivo y con buena respuesta clínica tras el inicio de pirimetamina.

Es importante que reconozcamos que nos encontramos ante una nueva expresión de la enfermedad en el paciente inmunocompetente proveniente de la selva tropical colombiana, lo que obliga al personal de salud a sospechar un compromiso pulmonar por *Toxoplasma gondii* ante la presencia de un síndrome febril prolongado, linfadenopatías y hallazgos clínicos y radiológicos que sugieran un cuadro neumónico (aunque se debe destacar que se puede también presentar afectación miopericárdica, hepática, gastrointestinal), en algunos casos con criterios de severidad y necesidad de soporte ventilatorio no invasivo.

## REFERENCIAS

- Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect. 2002; 8: 634-640.
- Mandell G, Benett J. Enfermedades Infecciosas: principios y prácticas. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 3171-3193.
- Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé M. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. Emerging Infectious Diseases. 2009; 15:4. p. 656-658.
- Salinas J, Pino L, López C. Compromiso pulmonar severo en paciente inmunocompetente con toxoplasmosis aguda diseminada: reporte de un caso. Revista Colombiana de Neumología. 2008; 20: 115-118.
- Pino LE, Salinas JE, López MC. Descripción de un brote epidémico de toxoplasmosis aguda en pacientes inmunocompetentes miembros de las fuerzas militares de Colombia durante operaciones de selva. Infectio, 2009; 13:2. p. 83-91.
- Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe Acquired Toxoplasmosis in Immunocompetent Adult Patients in French Guiana. J. Clin. Microb. 2002. 40: 4037 – 4044.
- Dardé M, Villena I, Pinon J, Beguinot I. Severe toxoplasmosis caused by a *Toxoplasma gondii* strain with a new isoenzyme type acquired in French Guiana. J. Clin. Microb. 1998; 36: 324-328.
- Bossi P, Caumes E, Paris L, Dardé M, Bricaire F. *Toxoplasma gondii* associated Guillain-Barre syndrome in a immunocompetent patient. J. Clin Microb. 1998; 36: 3724-25.
- Debord P, Eono P, Rey J, Roué R. Les risques infectieux chez les militaires en operation. Med. Mal. Infec. 1996 ; 24: 402-407.
- Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W, et al. Fatal Outbreak of Human Toxoplasmosis along the Maroni River: Epidemiological, Clinical and Parasitological Aspects. Clinical Infectious Diseases. 2007; 45: e88-95.
- García C, Rada R, Burgos E. Disfunción multiorgánica por toxoplasmosis adquirida diseminada aguda en paciente inmunocompetente. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. 2008; 8(3): 178-185.
- Dogan N, Kabukçuoğlu S, Vardareli E. Toxoplasmic Hepatitis in an Immunocompetent Patient. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2007. 31 (4): 260-263.

13. Eudes F, Cavazzana C, Andrade H, Jimenez A, Silva J, Georges E. *Toxoplasma gondii* Pneumonia in Immunocompetent Subjects: Case Report and Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: e62–e66.
14. De Salvador-Guillouët F, Ajzenberg D, Chaillou-Opitz S, Saint-Paul MC, Dunais B, Dellamonica P, et al. Severe pneumonia during primary infection with an atypical strain of *Toxoplasma gondii* in an immunocompetent young man. *J Infect*. 2006; 53(2): e47-50.
15. Fuentes I, Rubio J, Ramirez C, Alvar J. Genotypic Characterization of *Toxoplasma gondii* Strains Associated with Human Toxoplasmosis in Spain: Direct Analysis from Clinical Samples. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2001; 39(4): 1566–1570.
16. Hansell DM, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Muller J, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008. 246:3. p. 697-722.