

"TOXOPLASMOSIS"

Rolando E. Sáenz*

*Departamento Clínico, Laboratorio Conmemorativo Gorgas.
Profesor Agregado de Medicina Interna, y Jefe del
Departamento de Medicina, Escuela de Medicina,
Universidad de Panamá

Reimpreso de la Revista Médico - Científica *J* (1): 13-22, Enero , 1980

"TOXOPLASMOSIS"

Rolando E. Sáenz, M.D., F. A. C. P.

La toxoplasmosis es una de las enfermedades infecciosas parasitarias que más popularidad ha alcanzado en los últimos años y los médicos panameños no han escapado a este fenómeno, lo cual se ve reflejado en el gran número de interconsultas que recibimos los especialistas y en el creciente número de solicitudes de exámenes por toxoplasmosis que llegan a los diferentes laboratorios de la ciudad capital.

Esta popularidad ha ido más allá de los grupos médicos y ya los mismos pacientes están preocupados por el problema y han empezado a conformar sus propias ideas de esta enfermedad; pero lamentablemente con grandes confusiones en la interpretación de los resultados serológicos y del pronóstico y complicaciones de la enfermedad. Y esto es comprensible porque aún los estudiosos del problema no tienen respuestas a todas las

interrogantes que plantea esta enfermedad.

Esta es una entidad cuya patogenia y ciclo biológico, recién empiezan a esclarecerse, en la que los fenómenos de interacción del parásito con el huésped se desconocen; es una entidad en que la infección no es sinónimo de enfermedad (parecido a lo que observamos en la tuberculosis); en que la infección es asintomática la mayoría de las veces, y que cuando es sintomática su cuadro clínico se confunde fácilmente con otras enfermedades. Por otro lado, una vez ocurrida la infección, las pruebas serológicas se mantienen positivas por años o por el resto de la vida, lo cual unido a una alta prevalencia, dificulta tremendamente la interpretación de los resultados serológicos. La capacidad del parásito para enquistarse en los tejidos y su potencialidad de reactivarse en cualquier momento y en forma impredecible, contribuyen a

crear este complejo panorama en el cual los médicos, tenemos la obligación de evitar la menor confusión, particularmente cuando se nos presenta la responsabilidad de decidir sobre un aborto terapéutico, o cuando tenemos que opinar si la causa de un aborto o de una esterilidad es la toxoplasmosis; o cuando tenemos que pronunciarnos sobre la etiología de una retino-coroiditis o de linfadenopatías cervicales.

MORFOLOGIA DEL PARASITO Y CICLO BIOLOGICO:

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo de la familia Eimeriidae, el cual se ha aislado de más de 300 especies de animales, que incluyen herbívoros, omnívoros, carnívoros, aves y algunos reptiles. Es un parásito intracelular que puede vivir en todas las células, excepto en los eritrocitos no nucleados. Se distinguen 3 fases, las proliferativa, la quística y la intraepitelial.

La fase proliferativa está representada por el trofozoito o taquizoito, que es la forma invasora causante de las manifestaciones de la fase aguda de la infección. Su forma es la media luna o arco y mide aproximadamente 7 u de largo por 2 - 4 u de ancho. Se reproduce por un proceso de yemación interna en el cual se pueden formar más de dos células hijas. Esta fase proliferativa es susceptible a la quimioterapia y sus formas son lábiles y no resisten la acción del jugo gástrico.

Con el desarrollo de inmunidad en el huésped termina paulatinamente la fase proliferativa y aquellas formas intracelulares que no han sido destruidas, se transforman en formas quísticas. Estas se caracterizan por tener una membrana propia (del parásito), por su tamaño de 20 a 200 u y contener en su interior un número

variable de parásitos o bradizoitos que van de unos pocos a varios miles. Se localizan preferentemente en el cerebro, en la retina, en los músculos esqueléticos y en el miocardio. Son resistentes a la quimioterapia y se asocian a la fase latente, o crónica de la infección. Estos quistes pueden reactivarse ocasionalmente y los toxoplasmas liberados pueden pasar al tejido circundante o pasar a la sangre y/o linfa, y de allí al resto del organismo.

El ciclo epitelial intestinal descubierto recientemente gracias a las investigaciones de Sheffield y Melton (1), Hutchinson y col. (2-3) y Frenkel y col. (4) revolucionó la epidemiología de esta zoonosis. Es un ciclo de reproducción sexual que ocurre en el intestino delgado del gato y otros felinos. La ingestión de formas quísticas daría origen a nivel del intestino delgado a un proceso de esquizogonia con liberación de merozoitos, los cuales invadirían otras células intestinales, se formarían macro y microgametos de cuya fusión resultaría el ooquiste. Los ooquistes se eliminan en las deposiciones y después de un período de 1 a 5 días sufren un proceso de maduración con formación de esporoquistes que contiene esporozoitos y se hacen infectantes para el hombre y otros animales. Hasta la fecha, sólo en los felinos (gatos, ocelotes (manigordo), yaguarundi (tigrijo), jaguar, puma y el lince) se ha podido demostrar esta fase intestinal y por consiguiente se consideran los huéspedes definitivos del parásito. Los ooquistes son eliminados por los gatos infestados durante la primoinfección, por un período de hasta dos semanas y en cantidades de hasta 10 millones diarios (5). Sólo los gatitos muy nuevos (6) y los gatos crónicamente infectados (7) pueden volver a eliminar los ooquistes al reinfectarse.

EPIDEMIOLOGIA Y FORMA DE TRANSMISION:

La toxoplasmosis es la infección parasitaria más distribuida en el mundo, habiendo sido demostrada en todas las latitudes del globo. Por diversas encuestas continentales se sabe que la infección aumenta con la edad, alcanzando de un 40 a 50% en los adultos sanos de edad media. Frenkel (8) en estudios serológicos (P. de Sabin-Feldman) realizados en Costa Rica, encontró las siguientes cifras de prevalencia en personas entre los 18 y los 25 años: en San José 63%, San Ramón 60% y Puerto Limón 75%. J. Remington, (9) en San Salvador, encontró una positividad de la prueba de Sabin y Feldman, de 40% entre los 6 meses y los 10 años de 93% entre los 30 y los 40 años. Walton (10) en Panamá, encontró una positividad promedio, con la prueba de inmunofluorescencia indirecta, de 10% a los 5 años, 40% a los 15 años y de 50% a los 20 años.

En términos generales se ha podido establecer que la infección es más frecuente en personas expuestas a la contaminación con heces de gatos, así como en los sujetos que habitualmente consumen carnes crudas o insuficientemente cocidas.

El hombre se puede infectar por medio de los siguientes mecanismos:

1. Ingestión de ooquistes, los cuales pueden encontrarse diseminados en los sitios donde los gatos defecan (jardines, patios de las casas, etc.) o por la ingestión de alimentos contaminados por insectos que transportan estos ooquistes, tales como cucarachas, moscas, etc.
2. Ingestión de quistes contenidos en las carnes que se comen crudas o poco cocidas (probablemente carne de cerdo y res en nuestro medio).

3. Vía transplacentaria cuando la madre adquiere la infección durante el embarazo.
4. Otros: accidentalmente en los laboratorios por inoculación, mordida o contacto directo con animal infectado, transfusión de sangre de donantes infectados (11), ingestión de leche no pasteurizada (12), y trasplante de órganos (13).

FORMAS CLINICAS

Es importante destacar que los términos infección y enfermedad por toxoplasma no son sinónimos y que un gran número de personas contraen la infección, pero pocos son los que desarrollan la enfermedad. Para que aparezcan signos clínicos evidentes del daño producido por el parásito, el equilibrio entre éste y el huésped debe inclinarse a favor del primero, circunstancia esta, que afortunadamente ocurre pocas veces. Según Granz (14), de cada 100 sujetos recientemente infectados, 40 presentan algún tipo benigno de enfermedad y sólo 2 padecerán una toxoplasmosis grave.

Podemos distinguir 4 categorías clínicas:

1. Toxoplasmosis aguda adquirida en un huésped inmunocompetente;
 2. Toxoplasmosis aguda adquirida o reactivada en un huésped inmunodeficiente;
 3. Toxoplasmosis congénita;
 4. Toxoplasmosis ocular.
1. Toxoplasmosis aguda adquirida en un huésped inmunocompetente
- En el huésped inmunocompetente, la manifestación clínica más frecuente de la toxoplasmosis aguda adquirida es la ganglionar. Pueden afectarse cualquier grupo ganglionar, pero los más frecuente afectados son los cervicales posteriores y ocasionalmente

los occipitales, axilares, supraclaviculares, inguinales, hiliares, retroperitoneales y mesentéricos. El aumento de los ganglios es moderado, la consistencia es firme y pueden ser dolorosos o no a la palpación. La linfadenopatía puede ser asintomática o puede acompañarse de fiebres que a veces se prolongan por 2 a 4 semanas, con malestar general, dolor faríngeo, cefaleas, mialgias, artralgias y exantema maculopapular. El bazo y el hígado pueden ser palpables. En la sangre periférica pueden encontrarse linfocitos atípicos, de manera que el cuadro global puede ser muy similar al de la mononucleosis infecciosa. Con menor frecuencia en estos pacientes la toxoplasmosis ganglionar se complica por el compromiso de otros órganos, y en estos casos podemos observar cuadros de miocarditis (15), hepatitis (16), poliomiocitosis (17), neumonitis (18) y meningoencefalitis (19).

La toxoplasmosis en la mujer embarazada es asintomática en la mayoría de los casos (20). Durante la primoinfección la toxoplasmosis puede determinar abortos, mortinatos o niños con toxoplasmosis congénita (20).

Uno de los aspectos polémicos en toxoplasmosis es si una embarazada que ha tenido un hijo con toxoplasmosis congénita o en quien se sospecha una infección crónica, por persistencia de títulos estables desde antes del embarazo, puede o no transmitir la infección al feto. El consenso de la mayoría de los investigadores es que esto no ocurre o es una posibilidad teórica muy remota. Eichenwal (21) en 1960, demostró que 260 mujeres que habían tenido hijos con toxoplasmosis congénita, ninguna en 380 subsiguientes embarazos dió a luz un niño con toxo congénita.

Estos estudios han sido reproducidos posteriormente por Desmont (22)

en 800 mujeres y otros investigadores con iguales resultados.

Otra interrogante que se plantea con frecuencia, es la relación entre toxoplasmosis crónica y los abortos habituales y esporádicos.

Kimbal (23), en un estudio prospectivo hecho en 1971 de 5000 pacientes obstétricas no encontró ninguna asociación entre el aborto habitual y la presencia de títulos de anticuerpos de toxoplasmosis; encontró una asociación significativa entre los abortos esporádicos y la presencia de títulos de anticuerpos antitoxoplasma, que según la misma autora "pudiera sugerir pero no probar una relación de causa a efecto". Es obvio que otros factores causales de aborto también podrían asociarse coincidentalmente a una serología positiva por toxoplasma. En esta población, durante el período de estudio, se observaron 260 abortos ninguno de los cuales fue por toxoplasmosis. En un estudio más reciente de Stray-Petersen (24) en Noruega (1977) no se observó ninguna diferencia serológica en los grupos de pacientes con aborto habitual o esporádico y el grupo control. Este estudio incluyó además la búsqueda del parásito en biopsias del endometrio, la cual fue positiva en 6 de los 41 pacientes con historia de aborto habitual y en 1 de los 23 pacientes de control. Es importante destacar el hecho de que 4 de estos 6 pacientes tenían serología negativa por toxoplasmosis, lo cual viene a complicar más la interpretación de la serología en la toxoplasmosis.

Gómez (1978) (25) en un estudio retrospectivo en 345 pacientes no encontró diferencias significativas en la incidencia de pérdidas fetales en las pacientes con toxoplasmosis crónica cuando las comparó con las que no tenían evidencias serológicas de toxoplasmosis.

En síntesis la mayoría de los estudios permiten señalar que el *Toxoplasma gondii* no es causa importante de abortos, y que sólo constituye riesgo para el feto cuando la madre adquiere la primoinfección durante ese particular embarazo, y no en los subsiguientes.

2. Toxoplasmosis aguda adquirida o reactiva en un huésped inmunodeficiente

En los últimos años, el toxoplasma ha sido incluido en la lista de los llamados "patógenos oportunistas", por afectar a pacientes sometidos a terapia inmunosupresoras o esteroideas, a pacientes que han recibido transplantes o los que padecen de una colagenosis (26). Es en estos grupos de pacientes, particularmente los que padecen de leucemias o linfomas, en los que observamos las formas más graves de toxoplasmosis, las formas diseminadas, tales como las encefalitis aguda necrotizante, miocarditis y neumonitis (27). En la mayor parte de los casos se hace difícil definir si la infección es recientemente adquirida o es la expresión de una reactivación de un parasitismo latente.

3. Toxoplasmosis congénita

Las probabilidades de infección fetal se relacionan con el momento en que la madre adquiere la enfermedad (22). Si es adquirida durante los últimos meses del embarazo, la infección del feto es frecuente, pero la enfermedad es generalmente subclínica. Si la infección materna ocurre durante el primer trimestre, es menos probable la infección fetal, pero si esta ocurre, la enfermedad resulta más grave y a menudo se producen abortos, mortinatos y muertes del recién nacido (22). En algunos casos el retraso en la aparición de la enfermedad sugiere que la infección puede haber

ocurrido en el momento del parto. Las razones de estas variaciones en la enfermedad fetal, en relación con el momento de la adquisición de la infección materna se desconocen. Es probable que la acción defensiva de la barrera placentaria sería mayor al comienzo del embarazo y que la susceptibilidad fetal se modifique a lo largo de la gestación.

El recién nacido con toxoplasmosis congénita puede tener manifestaciones evidentes de la infección o puede estar asintomático, siendo esto último lo más frecuente de observar (28). Los sintomáticos pueden presentar retinocoroiditis, hidrocefalia, retraso psicomotor, calcificaciones cerebrales, microcefalia, convulsiones, fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, ictericia y exantema maculopapular (28). El líquido cefalorraquídeo muestra xantocromía, pleocitosis mononuclear y elevación de las proteínas. Los recién nacidos con infección subclínicas pueden presentar, meses o años después, estrabismos, retinocoroiditis, ceguera, epilepsia o retraso psicomotor (28).

4. Toxoplasmosis ocular

Hasta ahora se ha considerado que la mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular son congénitos en su origen (29, 30). Se desconoce cuál es realmente la frecuencia de compromiso ocular después de una toxoplasmosis adquirida. Hasta 1978 existían en la literatura sólo 9 casos adecuadamente comprobados de toxoplasmosis ocular adquirida (31, 32, 33, 34), pero es probable que estudios prospectivos demuestren una mayor incidencia de esta afección.

La lesión característica es una retinocoroiditis focal necrotizante y frecuentemente una panuveítis o una papilitis con atrofia óptica (29-30). El

cuadro oftalmológico se caracteriza por dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y pérdida de la visión central cuando se afecta la mácula.

El curso clínico se caracteriza por su cronicidad con exacerbaciones periódicas, con intervalos variables (meses o años) y disminución progresiva de la visión.

Métodos diagnósticos

Los métodos diagnósticos incluyen: demostración directa o indirecta del parásito en los tejidos o líquidos del cuerpo (L. C.R., humor acuoso, etc.); demostración de quistes en biopsias de los tejidos; demostración de anticuerpos (IgG y IgM); prueba intradérmica de toxoplasmina y estudio histopatológico ganglionar.

Los métodos serológicos incluyen las pruebas de Sabin-Feldman (S-F), la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la hemaglutinación indirecta (HAI), la fijación del complemento y la prueba de ELISA. Las pruebas de S-F y la IFI son similares en especificidad y sensibilidad (35).

En la toxoplasmosis aguda adquirida, se exigen títulos de anticuerpos que se eleven en el transcurso de la infección. En términos generales, en una infección reciente los títulos de IgG en las pruebas de Sabin-Feldman y de inmunofluorescencia indirecta alcanzan cifras superiores a 1:1024. A veces alcanzan cifras de hasta 40,000 ó 60,000. Estos títulos empiezan a elevarse a partir de la 2a. semana de la enfermedad y alcanzan su máxima elevación al 2do. ó 3er. mes. Estos títulos se mantiene elevados con algunas fluctuaciones y luego van disminuyendo lentamente a lo largo de varios años, hasta llegar a títulos estables de 1:4 a 1:64 que se mantiene por toda la vida (36). Los títulos de IgM se elevan a partir de la primera

semana y alcanzan su máximo durante la 2da. semana y en la mayoría de los casos, se hacen negativos al mes de iniciada la infección, pero a veces pueden durar hasta 6 meses. Se consideran elevados 1:80 o más, y títulos bajos 1:20 o menos (37). La presencia de anticuerpos antinucleares en el suero puede causar falsos positivos con esta prueba (37).

En general los títulos observados con la hemaglutinación indirecta empiezan a elevarse después que los de las pruebas de S-F y la IFI, pero posteriormente siguen un curso similar. Esta prueba mide diferentes anticuerpos por lo que sus resultados no son estrictamente comparables con los obtenidos con las dos pruebas anteriores. Su utilidad en el diagnóstico de infección reciente es inferior a la de las pruebas de S-F y de IFI. Prueba de fijación del complemento: los anticuerpos fijadores del complemento aparecen más tarde que los de las 3 pruebas anteriores, alcanzan títulos mas bajos y descienden más rápidamente. En las infecciones recientes se observan títulos superiores a 1:16.

En la toxoplasmosis congénita se recomienda la prueba de IFI-IgM, que detecta los anticuerpos de tipo IgM, los cuales no pasan la barrera placentaria y cuya presencia en el recién nacido indica una infección activa. Se consideran títulos positivos 1:10 o más. Cuando se utiliza esta prueba debemos tener presente que pueden existir dificultades técnicas por el conjugado comercial de IgM o por variabilidad en la respuesta inmune de IgM en el recién nacido, y que una prueba negativa no descarta la posibilidad de una toxoplasmosis congénita (38).

En ausencia de la prueba de IFI-IgM se puede usar la prueba de IFI-

IgG comparando títulos de muestras seriadas de la madre y del recién nacido. Títulos maternos superiores a 1:1024 y que están en fase de ascenso o igualmente títulos ascendentes en el recién nacido o persistentes por más de 3 meses, apoyan el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La Hemaglutinación indirecta no se recomienda en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita porque puede ser negativa aún en los recién nacidos con títulos altos en las pruebas de S-F y de IFI (36). La prueba de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) recientemente utilizada en el serodiagnóstico de la toxoplasmosis, parece ser una prueba promisoría con resultados comparables a los observados con la IFI (39).

La toxoplasmosis ocular sería la única condición en la que se acepta una infección activa con títulos bajos y estables. Al parecer la localización retiniana del parásito no induce una adecuada respuesta inmune. La confirmación de esta aseveración se ha visto al enuclearse ojos de pacientes con títulos bajos y demostrarse el parásito por histopatología o por aislamiento (31-40).

Estudio hispatológico ganglionar:

Hay autores como Dorfmann y Remington (41) que señalan la existencia en la toxoplasmosis ganglionar, de un patrón hispatológico característico que permitiría, en presencia de una serología positiva, hacer el diagnóstico sin necesidad de aislar el parásito. Este patrón se caracterizaría por hiperplasia folicular reactiva en presencia de acumulaciones irregulares de histiocitos epitelioides en las áreas corticales y paracorticales, con borramiento de los márgenes de los centros germinales y distensión focal de los sinusoides subcapsulares y trabeculares por células monocitoides.

Tratamiento:

En la toxoplasmosis aguda ganglionar, con pocas manifestaciones sistémicas, no se requiere ningún tratamiento, ya que es una enfermedad de curso benigno y autolimitada. Cuando el cuadro febril se prolonga por más de 2 semanas o cuando el paciente presenta hepatoesplenomegalia, se recomienda tratamiento con Daraprim y sulfadiazina. En los adultos la dosis inicial de Daraprim es de 3 tab. (75 mg) por 3 días y luego 1 tab diaria (25 mg). La dosis de sulfadiazina es de 75 mg por kg de peso diario en 4 dosis. La duración del tratamiento es de 4 semanas. No se recomienda Gantisin en reemplazo de sulfadiazina por ser 20 veces menos potente que esta última (39). Igualmente las combinaciones de sulfametoxazole con trimetoprim no son recomendables por su menor efectividad (43). La Clindamicina ha demostrado una buena acción antitoxoplasma en animales de experimentación (44-45), pero debemos esperar su evaluación en casos humanos antes de considerar su uso clínico. Para contrarrestar el efecto antifólico del Daraprim se recomienda administrar conjuntamente ácido folínico (Leucovorin) 2 a 10 mg I.M. 2 veces a la semana. Además su administración requiere controles hematológicos con recuentos de plaquetas 2 veces a la semana.

En los niños la dosis de pirimetamina es de 2 mg por kg los 3 primeros días y luego 1 mg por kg los siguientes días. La sulfadiazina se da en dosis de 25 mg por kg de peso y el ácido folínico 1 mg I.M. 2 veces a la semana.

La droga de elección para la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo parece ser la espiramicina (Provamicina) por la ausencia de efectos teratogénicos. Couvre, Desmond y

Roux han informado de su experiencia favorable con este antibiótico en dosis de 2 a 3 g diarios por 3 semanas y después de un intervalo de 15 días, repiten el tratamiento a lo largo del embarazo. En la serie de Couvre (46) el porcentaje de niños con toxoplasmosis congénita bajó de 55% a 22%. En la serie de Desmont (47) el porcentaje de casos de toxoplasmosis congénita en los no tratados fue de 45% y en los tratados con espiromicina fue de 24% lo cual se consideró estadísticamente significativo (p mayor de 0.001). En la serie de Roux (48) el esperado porcentaje de 40% de toxoplasmosis congénita, se redujo con este tratamiento a 8.7%.

A pesar de estas evidencias clínicas hay autores como Jones (49) que ponen en duda la utilidad de la espiramicina durante el embarazo, al señalar que no pasa la barrera placentaria y sólo actuaría a nivel uterino y durante la parasitemia. Generalmente las pacientes son tratadas cuando el diagnóstico se ha confirmado serológicamente, o sea 3 ó 4 semanas después que ha pasado la fase de la parasitemia,

de manera que no deja de ser un cuestionamiento serio el planteado por Jones.

En la toxoplasmosis congénita se recomienda (20) Daraprim en dosis de 1 mg por kg de peso más sulfadiazina 50 a 100 mg por kg y ácido fólico 6 mg I.M. 3 veces a la semana. Este tratamiento se administra por 3 semanas. Se recomiendan 4 cursos terapéuticos con este esquema durante el primer año de vida, intercalando un curso de espiramicina de 100 mg por kg de peso por 45 días. En los casos de coexistir evidencias de retinocoroiditis o aumento de las proteínas del líquido cefalorraquídeo se recomienda el uso de corticoides en dosis de 1 a 2 mg por kg de peso.

En la retinocoroiditis por toxoplasma las drogas de elección son también el Daraprim y la sulfadiazina, en la misma dosificación y duración descritas en la toxoplasmosis aguda ganglionar. El uso de corticoides debe limitarse a las formas severas y siempre combinado con una terapia específica.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheffield HG, Melton ML: *Toxoplasma gondii*: the oocysts, sporozoite and infection of cultured cells. *Science* 167:897-893, 1970.
2. Hutchison WM, Dunachie JF, Siim, JC, Work K: Coccidian like nature of *Toxoplasma gondii*. *Br Med J* 1:142-144, 1970.
3. Hutchison WM, Dunachie JF, Siim JC, Work K: Life cycle of *Toxoplasma gondii*. *Br Med J* 4:806, 1969.
4. Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL: *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts. *Science* 167:893-896, 1970.
5. Dubey JP, Frenkel JK: Cyste induced toxoplasmosis in cats. *J Protozool* 19:155-157, 1972.
6. Dubey JP, Frenkel JK, Immunity to feline toxoplasmosis: modification by administration of corticosteroids. *Vet Path* 11:350-379, 1974.
7. Dubey JP, Resheding of *Toxoplasma* oocyst by chronically infected cats. *Nature* 262:213-214, 1976.
8. Frenkel JK, Ruiz A: Toxoplasmosis humana. Una revisión. *Acta Med Costarr* 16:15-73, 1973.
9. Remington JS, Efron B, Cavanaugh E, Simon HJ, Trejos A: Studies on toxoplasmosis in El Salvador: prevalence and incidence of toxoplasmosis as measured by the Sabin-Feldman dye test. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 64:252-267, 1970.

10. Walton B: Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in a statistically representative survey of six central american countries. Proc Internat Congr Trop Med & Mal Teheran, Sept, 1968.
11. Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH: Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. Blood 37:388-394, 1971.
12. Riemann HP, Meyer ME, Theis JH, Kelso G, Behymer DE: Toxoplasmosis in an infant fed unpausteurized goat milk. J Pediatr 87:573-575, 1975.
13. Rynning FW, McLeod R, Maddox JC, Hunt S, Remington JS: Probable transmission of *Toxoplasma gondii* by organ transplantation. Ann Intern Med 90:47-49, 1979.
14. Granz W: Erworbene toxoplasmose. Munch Med Wochenschr 109:715-720, 1967.
15. Leak D, Meghji M: Toxoplasmic infection in cardiac disease. Am J Cardiol 43:841-849, 1979.
16. Vischer TL, Bernheim C: Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. Lancet 2:919-921, 1967.
17. Kagen LJ, Kimball AC, Christian CL: Serologic evidence of toxoplasmosis among patients with polymyositis. Am J Med 56:186-191, 1974.
18. Callahan WP, Russell WO, Smith MG: Human toxoplasmosis. A clinicopathologic study with presentation of five cases and -review of the literature. Medicine 25:343-397, 1946.
19. Townsend JJ, Wolinsky JS, Baringer JR: Acquired Toxoplasmosis a neglected cause of treatable Nervous System Disease. Arch Neurol 32:335-343, 1975.
20. Remington JS, Desmonts G: Toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO (eds): Infectious disease of the fetus and newborn infant. Philadelphia, Saunders, 1976.
21. Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. In Siim JC (ed): Human toxoplasmosis. Copenhagen, Munksgaard, 1960 pp. 41-49.
22. Desmonts G, Couvreur J: Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. Bull N.Y. Acad Med 50:146-159, 1974.
23. Kimball AC, Kean BH, Fuchs F: The role of toxoplasmosis in abortions. Am J Obstet Gyn 111:219-226, 1971.
24. Stray-Peterson B, Lorentzen-Styr AM: Uterine toxoplasma infections and repeated abortions. Am J Obstet Gynecol 128:716-721, 1977.
25. Gomez UA, Romero Teruel J, Ferrioli Filho F, Leite Nogueira J: Estudio de las relaciones entre la toxoplasmosis y las pérdidas fetales. Bol Of Sanit Panam 85:315-324, 1978.
26. Rusking J, Remington JS: Toxoplasmosis in the comprised host. Ann Intern Med 84:193-199, 1976.
27. Carey RM, Kimball AC, Armstrong D, Lieberman PH: Toxoplasmosis. Clinical experience in a Cancer Hospital. Am J Med 54:30-38, 1973.
28. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW: Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. Bull N.Y. Acad Med 50:160-181, 1974.
29. O'Connor GR: Manifestation and management of ocular toxoplasmosis. Bull N.Y. Acad Med 50:192-210, 1974.
30. Perkins ES: Ocular toxoplasmosis. Brit J Ophthalmol 57:1-17, 1973.
31. Hogan MJ, Kimura SG, O'Connor GR: Ocular toxoplasmosis. Arch Ophthalmol 72:592-600, 1964.
32. Keyhoe DE, Jacobs L, Beye HK: Acquired toxoplasmosis. N Engl J Med 257: 1247-1254, 1957.
33. Nicholson DH, Wolchok EB: Ocular toxoplasmosis in an adult receiving long term corticosteroid therapy. Arch Ophthalmol 94:248-254, 1976.
34. Masur H, Jones TC, Lempert JA, Cherubin TD: Outbreak of toxoplasmosis in a family and documentation of acquired retinochoroiditis. Am J Med 64:396-402, 1978.

35. Walton BC, Benchoff BM, Brooks WH: Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Am J Trop Med Hyg* 15:149-152, 1966.
36. Anderson SE, Remington JS: The diagnosis of toxoplasmosis. *Sou Med J* 68:1433-1444, 1975.
37. Krick JA, Remington JS: Toxoplasmosis in the adult — An overview. *N Engl J Med* 298:550-553, 1978.
38. Remington JS, Desmonts G: Congenital toxoplasmosis: Variability in the IgM fluorescent antibody response and some pitfalls in diagnosis. *J Pediatr* 83:27-30, 1973.
39. Walls KW, Bullock SL, English DK: Use of the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and its micro adaptation for the sero diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microb* 5:273-277, 1977.
40. Crawford JB: *Toxoplasma* retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol* 76:829-832, 1966.
41. Dorfman RF, Remington JS: Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N Engl J Med* 289:878-881, 1973.
42. Eyles DE: Newer knowledge of the chemotherapy of toxoplasmosis. *Ann N.Y. Acad Sci* 64:252-267, 1956.
43. Remington JS: Trimethoprim — sulfamethoxazole in murine toxoplasmosis. *Antimicrob agents Chemotherp* 9:222-223, 1976.
44. Araujo FG, Remington JS: Effect of clindamycin on acute and chronic toxoplasmosis in mice. *Antimicrob agent Chemother* 5:647-651, 1974.
45. Tabbara KF, Nozik RA, O'Connor GR: Clindamycin effects on experimental ocular toxoplasmosis in the rabbit. *Arch Phththalmol* 92:244-247, 1974.
46. Couvreur J: Prospective study of acquired toxoplasmosis in pregnant women with a special reference to the outcome of the foetus. In Hentsch, D. (ed): *Toxoplasmosis*. Bern, Hans Huber Publishers, 1971 pp. 119-136.
47. Desmonts G, Couvreur J: Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 290:1110-1116, 1974.
48. Roux C, Desmonts G, Mulliez N, Gaulier M, Tuferaud G, Marmor D, Herdillon A: Toxoplasmose et grossesse. Bilan de Deux ans de prophylaxie de la toxoplasmose congénitale a la maternité de l'hospital Saint- Antoine 1973-1974. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 5:249-264, 1976.
49. Jones TC: Congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 291:365-366, 1974.