

Toxoplasmosis*

Estudio clínico patológico de los dos primeros casos reportados en Costa Rica

por

Rodolfo Céspedes** y Pedro Morera***

(Recibido para su publicación el 1° de Julio de 1955)

El *Toxoplasma gondii* fue encontrado por primera vez en 1908 por NICOLLE y MANCEAUX (8), parasitando el *Ctenodactylus gundi*, Pallas, 1778, en el Africa del Norte.

En el mismo año, SPLENDORE (12), en Brasil, reporta la presencia del parásito en conejos.

En 1909 NICOLLE y MANCEAUX (9) realizaron un estudio más completo del parásito por ellos encontrado, y llegaron a la conclusión de que se trataba de un organismo cuyo género no estaba descrito, por lo que ellos propusieron el nombre de *Toxoplasma gondii*.

Cinco años más tarde, CASTELLANI (2) reporta la presencia de organismos, que él relaciona con toxoplasmas, en preparaciones de sangre y pulpa esplénica de un paciente de 14 años que sufría de fiebre prolongada, anemia y esplenomegalia. Los organismos encontrados fueron llamados *Toxoplasma pyrogenes*.

En 1916, FEDOROVITICH (5) describe un nuevo caso, relacionando con los organismos de Castellani los que él encontró en la sangre de una niña de 10 años, que presentaba un cuadro clínico semejante al descrito por el mismo autor.

CHALMERS y KAMAR (4) en 1920, reportan la presencia de *Toxoplasma pyrogenes* en el bazo de un soldado muerto en el Sudán.

* Trabajo realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

** Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

*** Departamento de Histología Normal de la Universidad de Costa Rica. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Dios.

WENYON (13 y 14) estudiando los anteriores trabajos, pone en duda los casos de Castellani y Fedorovitch, alegando que los organismos por ellos encontrados eran contaminaciones vegetales de las preparaciones microscópicas. Asimismo, agrega que en el caso de Chalmers y Kamar, lo que ellos describieron como toxoplasmas eran leishmanias degeneradas.

Posteriormente JANKÜ, TORRES y WOLF y COWEN (cit. en GUIMARÃES (6)), hacen descripciones de nuevos casos humanos.

Sin embargo es sólo en 1939 que WOLF, COWEN y PAIGE (15) consiguen confirmar el diagnóstico de toxoplasmosis en un paciente recién nacido, mediante inoculaciones en animales de laboratorio.

En el mismo año, SABIN (11) llega a la conclusión de que los toxoplasmas de origen animal son iguales tanto morfológica como inmunológicamente, de tal modo que todas las especies descritas, *brumpti*, *caviae*, *musculi*, *laidlawi*, *wenyoni*, etc., caen en sinonimia con la especie *gondii*, que se conserva por ser la más vieja, quedando en definitiva el nombre de *Toxoplasma gondii*, Nicolle y Manceaux, 1909.

En 1940, PINKERTON y WEINMAN (10) reportan el primer caso de toxoplasmosis en adulto. El paciente era un peruano de 22 años que presentaba al mismo tiempo infección por *Bartonella bacilliformis*.

Desde entonces han sido publicados gran cantidad de trabajos por parte de diferentes autores, reportando tanto infecciones humanas como en animales.

En 1949, MANTZ *et al.* (7) reportan dos casos en adultos de 29 y 25 años en Panamá.

Hoy en día, según afirma BELDING (1), el *T. gondii* es un parásito probablemente cosmopolita.

Hasta la fecha no se ha reportado ningún caso en Costa Rica, siendo los que presentamos a continuación, los primeros.

CASUISTICA

Nuestra casuística comprende dos casos procedentes de la zona rural en la misma región geográfica, que es el Cantón de Turubares en la costa del Pacífico. Ambos pacientes son niños, de 18 meses y 6 años respectivamente.

El primero se produjo en enero de 1953 y lleva el protocolo de autopsia 12.251. El segundo fue diagnosticado en diciembre de 1954 y tiene el protocolo de autopsia 13.206. Esto significa que entre el primero y el segundo caso transcurrieron 23 meses y fueron practicadas en nuestro servicio 955 autopsias.

En el primero de los casos, los hallazgos fueron una sorpresa en el estudio histopatológico de rutina, y transcurrieron 7 días entre la fecha de la muerte y el momento en que se hizo el diagnóstico, por lo tanto las vísceras ya no estaban en condiciones de permitir una inoculación en animales de laboratorio con posibilidades de éxito.

En el segundo caso, la sospecha diagnóstica se tuvo en el momento mismo en que se practicaba la autopsia, y esto permitió actuar con rapidez procediéndose a hacer las inoculaciones en ratones, logrando de esta manera aislar la cepa.

CASO N° 1

F. M. R. E.—Paciente de dieciocho meses de edad, sexo femenino, raza blanca. Ingresó al Hospital San Juan de Dios el 18 de enero de 1953 proveniente de Bijagual de Turrubares (provincia de San José) y falleció el 21 de enero de 1953.

Anamnesis:

Desde hace veinte días empezó con fiebre, diarreas mucosas (3 a 4 deposiciones diarias). En los últimos ocho días apareció edema de los pies que luego se extendió a los muslos y a la cara. Ultimamente ha tenido oliguria.

Examen Físico:

Pelo de aspecto carencial acentuado. Palidez; edema en los pies, muslos y cara. Fontanela bregmática abierta (3 x 2 cm.). Lengua lisa. Abdomen difusamente doloroso. No se palpa el bazo ni el hígado. Cianosis de las extremidades.

Exámenes de Laboratorio:

Proteinemia total 3,4 gm. por ciento.

Sangre: hemoglobina 11 gm. por ciento; eritrocitos 3.650.000.

Heces, orina y suero reacciones para lues, negativos.

Diagnóstico de ingreso:

Nefritis subaguda. Síndrome policarencial.

Evolución:

Durante los tres días que permaneció en el hospital, la paciente presentó fiebre alta de tipo intermitente que alcanzó 41° C. el día antes de morir. Se le hicieron dos transfusiones de plasma. Falleció el 21 de enero de 1953, y fue enviada al Departamento de Anatomía Patológica con el diagnóstico de síndrome policarencial y estado infeccioso indeterminado.

Resumen de la autopsia:

Cadáver femenino, obeso; panículo adiposo abundante de mala calidad (como grasa de ovejuno).

Organos del cuello: mucosas pálidas. Tiroides 5 gm. Timo 5 gm. de estructura normal.

Cavidad Torácica: pulmón derecho 80 gm., izquierdo 95 gm., aumentados de consistencia, con focos hiperémicos en los bordes posteriores.

Corazón: 135 gm., miocardio pálido, flácido.

Cavidad abdominal: estómago, nada especial. Intestino delgado, mucosa pálida. Intestino grueso, con manchas de pseudomelanosis en el ciego, y colon ascendente con pequeñas áreas de hiperemia.

Hígado: 375 gm., liso aumentado de consistencia, al corte color oro con estructura lobulillar conservada.

Bazo: 35 gm., con hiperplasia de ambas pulpas.

Riñones: 55 gm. lisos, tumefactos, cortical conservada.

Suprarrenales: 4 gm. nada especial.

Encéfalo: 780 gm. hiperémico.

Diagnósticos anátomo patológicos:

Bronconeumonía bilateral.

Hiperplasia de ambas pulpas esplénicas.

Hepatitis probablemente amarílica.

EXAMEN HISTOLOGICO

Miocardio:

Edema intersticial muy intenso que separa a los grupos de fibras en especie de manojos (Fig. 8). Hay también una discreta infiltración celular, difusa y microfocal en la que predominan elementos mononucleares (Fig. 9).

En el espesor de las fibras miocárdicas pueden apreciarse grupos de parásitos, al parecer carentes de una membrana que los separe del resto de la fibra (Fig. 1). Cada grupo parasitario tiene un número variable de elementos, y estos constan de un núcleo relativamente grande, esférico o ligeramente alargado, que se tiñe bien con la hematoxilina. El citoplasma es difícil de apreciar, aun con coloración especial (Giemsa, Mann-Dobell, Gallego). Sin embargo, en algunos casos puede apreciarse alrededor del núcleo un halo de color rosa pálido (coloreado con la eosina). Los parásitos carecen de cinetoplasto (Fig. 10).

Las fibras miocárdicas en su mayoría han perdido la estriación transversal, conservando la longitudinal.

Conclusión: miocarditis activa muy problememente toxoplasmósica. Predominio franco del edema sobre la infiltración celular.

Sistema nervioso central:

En la corteza cerebral, cerca de la leptomeninge y ocasionalmente en relación con capilares, existen infiltrados celulares focales formados por mononucleares (Fig. 11). Independientemente de los focos inflamatorios, se encontró en la corteza cerebral pequeños nidos o pseudoquistes repletos de parásitos (Fig. 12).

En la vecindad de estos nidos no hay reacción celular inflamatoria. Existe sí edema intersticial (Fig. 13).

Conclusión: Corteza cerebral con nidos parasitarios. Edema y pequeños focos de reacción inflamatoria exudativa, a veces perivascular y en relación o no con los nidos de parásitos.

Pulmón:

Endotelio alveolar proliferado y descamado hasta llenar las cavidades alveolares. Algunas células endoteliales contienen gránulos de pigmentos verduscos. Capilares dilatados llenos de sangre.

Conclusión: alveolitis descamativa. Hiperemia.

Hígado:

Estructura lobulillar conservada aunque difícil de establecer. Ordenación trabecular dislocada en grado II a III. El citoplasma de las células hepáticas presenta infiltración grasosa de intensidad mediana (Fig. 14), y en algunos elementos se observa además material hialino eosinófilo, de estructura microgranular o microvacuolar (corpúsculos de Councilman) (Fig. 15). Otras células tienen en el citoplasma gránulos de pigmento color café, y aún verdusco. En algunos espacios de Kiernan y líneas interlobulillares, hay discreta proliferación fibroblástica e infiltración de células redondas pequeñas.

Conclusión: fiebre amarilla en regresión. Hígado graso de grado II, discreta proliferación fibroblástica intersticial.

Bazo:

Tanto en frotis como en cortes fue imposible encontrar parásitos. El estudio histológico revela disminución de los corpúsculos de Malpighi e hiperplasia reticular de intensidad II. Los senos aparecen dilatados pero vacíos.

Conclusión: hiperplasia reticular. Anemia.

Riñón:

Arquitectura conservada. Depósito de pigmento biliar en el endotelio de capilares intertubulares. Ausencia de concreciones ferrocálcicas. Cianosis de la médula.

Tiroides:

Folículos abundantes, vacíos, con epitelio alto y núcleo rechazado hacia el lumen; acúmulo de sustancia clara en el extremo proximal de las células. Los capilares interfoliculares aparecen dilatados y llenos de sangre. Estroma escaso.

Conclusión: signos histológicos de hiperfunción sin hiperplasia epitelial.

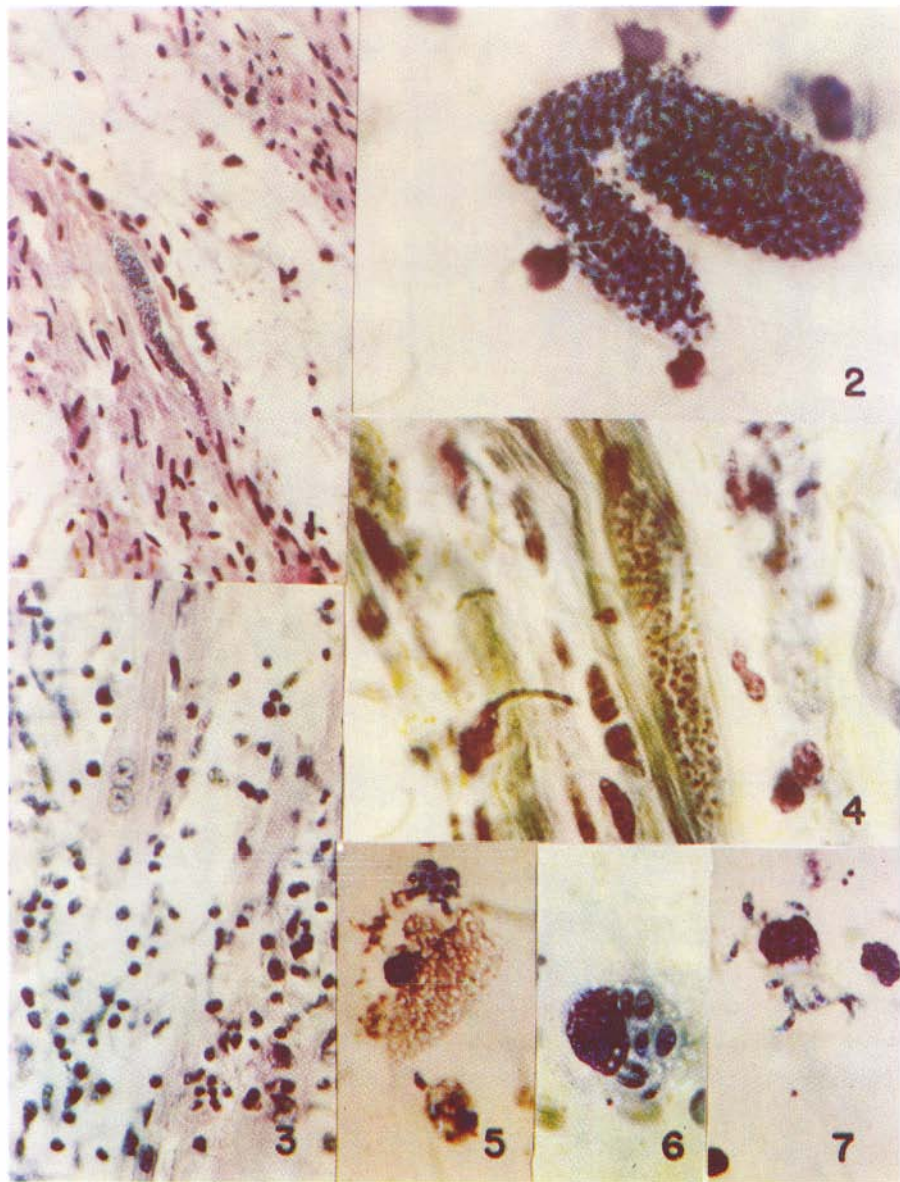
Piel:

Hiperqueratosis superficial.

Timo:

Nada especial.

- Fig. 1: *Miocardio*: nido de parásitos en el interior de una fibra miocárdica; nótese el intenso edema intersticial y la presencia de ligera reacción inflamatoria. (Hematox-eosina 420 X).
- Fig. 2: *Miocardio*: nido de toxoplasmas encontrados en un frotis de miocardio; no puede precisarse el número de parásitos. (Giemsa 1000 X).
- Fig. 3: *Miocardio*: nótese el edema intersticial, además de la proliferación de células fijas e infiltración linfocitaria. (Hematox-eosina 1000 X).
- Fig. 4: *Miocardio*: agrupación parasitaria ocupando el espesor de una fibra. (Tricómico de Gallego 1000 X).
- Fig. 5: *Bazo*: grupo de toxoplasmas en la vecindad de una célula reticular esplénica de los ratones inoculados con los órganos del caso II. (Giemsa 1000 X).
- Fig. 6: *Bazo*: Toxoplasmas en el citoplasma de un macrófago del bazo. Ratón inoculado con miocardio del caso II. (Giemsa 1000 X).
- Fig. 7: *Exudado peritoneal*: típicas formas de *Toxoplasma gondii* en el exudado peritoneal de un ratón inoculado con los órganos del caso II. (Giemsa 1000 X).



COMENTARIO

Niña de dieciocho meses que hizo un cuadro infeccioso de aproximadamente veinte días de duración, a continuación del cual presentó un síndrome edematoso, cianosis de las extremidades y oliguria.

El examen físico reveló signos francos de carencia nutritiva, confirmando el laboratorio una anemia de grado mediano e hipoproteinemia, de 3,4 gm. por ciento. La autopsia demostró hiperplasia de ambas pulpas esplénicas y bronconeumonía bilateral. Hígado graso de grado II con hepatitis amarílica en regresión y una miocarditis parasitaria activa en la que destaca especialmente el edema intersticial. No hay signos morfológicos ni clínicos de insuficiencia cardíaca. Hay además una encefalitis parasitaria. Creemos que se ha tratado de una niña con un síndrome carencial evidente, y anemia, que ha desarrollado en forma simultánea, una fiebre amarilla y una toxoplasmosis con lesiones demostradas en miocardio y encéfalo.

Las lesiones amarílicas están en regresión y resultan enmascaradas por la infiltración grasosa propia del síndrome carencial. Llama la atención que el riñón resultó relativamente poco lesionado por la fiebre amarilla, hecho que no es nuevo en nuestro material de autopsias de niños amarílicos. La causa de muerte ha sido la suma de ambos procesos.

Hemos considerado que el diagnóstico de toxoplasmosis es el de mayor probabilidad, después de haber hecho un análisis detenido y haber descartado otras etiologías. El cuadro que presenta el miocardio puede presentarse en las siguientes enfermedades:

Enfermedad de Chagas: la falta de típicas formas leishmanioides de *Trypanosoma cruzi*, que se reconocen perfectamente por su núcleo y su cinetoplasto en forma de varilla, nos permitió descartar la tripanosomiasis americana como causante de la enfermedad en este caso.

Sarcosporidiosis: el *Sarcocystis lindemanni* está envuelto en una membrana y contiene nidos de esporas, redondas o en creciente; la membrana puede mostrar una estriación radial, y emite prolongaciones que dividen al tubo en compartimientos separados, de los que los exteriores, tienen células redondas, y los interiores tienen las típicas formas en creciente llamadas esporas (3). De acuerdo con estas características podemos asegurar que no se trató en este caso de una infección por sarcosporidiosis.

Por otra parte los pseudoquistes encontrados en el sistema nervioso central, son típicos de la infección por *T. gondii*.

CASO N° 2

M. J. A. A.—Varón de raza blanca, de seis años de edad, procedente de San Juan de Mata de Turrubares, Caserío La Esperanza. Ingresó al Hospital el 24 de diciembre de 1954 y falleció el 27 de diciembre de 1954.

Anamnesis:

Treinta días antes de su ingreso presentó estado infeccioso, acompañado de erupción cutánea generalizada semejante a un sarampión, del cual mejoró. Diez días antes del ingreso se notó edemas palpebrales y de los miembros inferiores.

Examen físico:

Palidez acentuada, disnea, edema generalizado. Pulso: 90 por minuto, regular. Pulmones: estertores roncantes diseminados en ambos lados. Corazón, taquicardia y galope franco. Hepatomegalia dolorosa de dos traveses de dedo.

Exámenes de laboratorio:

Orina y suero reacciones para lúes: negativos. Heces: hay anquilostomas, ascárides y tricocéfalos.

Sangre: eritrocitos 1.500.000; hemoglobina 5.5 gm. por ciento; leucocitos: 15.800 eosinófilos 1, baciliformes 9, segmentados 53. linfocitos 35, monocitos 2. Grupo sanguíneo IV.

Diagnóstico de ingreso:

Observación por glomerulonefritis aguda. Insuficiencia cardíaca. Anquilostomiasis, tricocéfalosis, ascariidiosis.

Evolución:

Permaneció tres días hospitalizado. Presentó febrícula diaria de 37,2° C. La disnea persistió, así como el galope, agregándose thrill palpable. El hígado persistió grande y doloroso. Durante los tres días tuvo aspecto de enfermo grave, intoxicado. Fue tratado con digital, penicilina y estreptomina. Falleció al tercer día de su ingreso y fue enviado a Anatomía Patológica con los diagnósticos de insuficiencia cardíaca, polihelmintiasis, y anemia intensa.

Resumen de la autopsia:

Cadáver con edema generalizado, más acentuado en la mitad inferior del cuerpo. Hiperpigmentación cutánea en las zonas expuestas a la luz. Talla 1.07 m. Peso 18 kilos.

Organos del cuello: mucosas pálidas. Tiroides 10 gm. difusamente coloideo. Timo 5 gm.

Cavidad torácica: hidrotórax bilateral.

Pulmones hiperémicos con fondo pálido. Zonas de induración a nivel de las bases. Corazón: 105 gm. pericardio y endocardio nada especial. Miocardio pálido muy flácido.

Cavidad abdominal: ganglios mesentéricos abundantes tumefactos.

Intestino delgado contiene numerosos ascárides y abundantes anquilostomas.

Intestino grueso: escasos tricocéfalos.

Hígado: 680 gm. liso, pálido, edematoso.

Bazo: 75 gm. hiperplasia de la pulpa blanca.

Riñones: 60 gm. cada uno, pálidos.

Suprarrenales: 5 gm.

Encéfalo: 1.230 gm. edematoso, pálido.

Los hallazgos de autopsia confirman una insuficiencia cardíaca global, en ausencia de válvulopatía y con flacidez acentuada del miocardio, lo que hizo pensar en una miocarditis. Otro factor importante era la anemia acentuada atribuible a anquilostomiasis.

Diagnósticos anátomo patológicos:

- Insuficiencia cardíaca global.
- Miocarditis ?
- Anquilostomiasis intensa.
- Anemia severa.
- Ascariidiosis de intensidad mediana.
- Tricocefalosis discreta.
- Hiperplasia de ambas pulpas esplénicas y ganglios mesentéricos.

Planteada la posibilidad de miocarditis en un niño, en ausencia de lesiones valvulares reumáticas, pensamos que pudiera tratarse de una miocarditis chagásica o toxoplásmica, basados entre otras cosas en el antecedente epidemiológico, ya que este niño procedía de la zona de Turrubares, que es la misma región de procedencia del caso I.

Procedimos a hacer frotis del miocardio, que fueron teñidos con el método de Giemsa, y antes de una hora de trabajo nos permitieron encontrar lo siguiente:

- a) Escasas fibras miocárdicas.
- b) Abundantes elementos inflamatorios de predominio mononuclear (linfocitos, histiocitos y fibroblastos).
- c) El examen con inmersión mostró la presencia de elementos pequeños de unas 6 μ . de largo, con un núcleo coloreado de rojo, relativamente grande; citoplasma, coloreado de celeste, a veces muy difícil de distinguir; la forma general de los elementos es alargada a veces en forma de media luna (en forma de plátano). No fue posible distinguir un cinetoplasto ni ninguna otra estructura fuera del núcleo. También se encontró una agrupación de estos elementos cuyo número no fue posible precisar (Fig. 2) que, pese a los artificios del frotis, mantiene una disposición semejante a la de un pequeño quiste o nido.

Los hallazgos antes relatados nos dieron seguridad casi absoluta de que se trataba de una miocarditis toxoplásmica. Procedimos por lo tanto a inocular ratones con macerado de miocardio y bazo. El examen del exudado peritoneal que presentaron los ratones al cabo de seis días mostró la presencia de *Toxoplasma gondii* (Fig. 7).

Llamamos la atención ante el hecho poco frecuente de haber podido conseguir abundantes parásitos en la primera inoculación.

En inoculaciones posteriores pudimos observar toxoplasmas en el bazo de los ratones (Figs. 5 y 6).

EXAMEN HISTOLOGICO

Miocardio:

Edema intersticial de intensidad II. Las fibras del miocardio dejan ver nítidamente la estriación logitudinal; la estriación transversal puede verse ligera-

mente disminuída de nitidez. Los núcleos de las fibras se conservan bien. En el interior de algunas fibras se observan nidos o pseudoquistes que pueden medir aproximadamente de 20 a 100 μ de longitud ocupando parte o todo el ancho de la fibra (Figs. 4, 15, 17, 18). Los núcleos de la fibra, aún los situados en el borde del nido, no sufren alteraciones.

Cada pseudoquiste o nido aparece formado de corpúsculos que miden aproximadamente 4 μ y poseen un núcleo central basófilo y un tenue halo citoplásmico (Fig. 18). El intersticio, además del edema, presenta proliferación de células fijas e infiltración de linfocitos y eosinófilos (Fig. 3).

Las fibras del miocardio aparecen a veces disgregadas y aun fragmentadas tanto por el edema como por la infiltración inflamatoria (Fig. 19). No se observan focos de necrosis.

Conclusión: miocarditis aguda multifocal toxoplásmica.

Sistema nervioso central:

A nivel de la protuberancia anular y del tálamo óptico, especialmente en los núcleos de sustancia gris, fue posible encontrar una regular cantidad de nidos o pseudoquistes llenos de parásitos que morfológicamente corresponden a *T. gondii* (Figs. 20 y 23). En relación con estos nidos suele coexistir discreta infiltración de elementos inflamatorias mononucleares (Fig. 21); en muchas ocasiones el infiltrado no aparece. Ocasionalmente el proceso inflamatorio y los nidos parasitarios aparecen en la vecindad de pequeños vasos (Figs. 22 y 23). La arquitectura general del órgano se conserva.

Conclusión: hay evidencia importante de parasitosis, con escasa reacción inflamatoria celular. Macroscópicamente el edema fue evidente.

Pulmón:

Algunos alvéolos, aproximadamente la tercera parte, aparecen libres, a veces medianamente dilatados. Las dos terceras partes restantes aparecen sin aire y tienen la cavidad ocupada por exudado albuminoso coagulado, y por células del endotelio descamadas. En el exudado intraalveolar los leucocitos son muy escasos. En los tabiques intraalveolares, los capilares aparecen dilatados y llenos de sangre. No se identificaron células cardíacas. Excepcionalmente se encontró pequeño foco de infiltración de grandes mononucleares.

Conclusión: alveolitis descamativa. Hiperemia franca y edema agudo de intensidad mediana.

Hígado:

Estructura lobulillar y ordenación trabecular respetadas. Edema de intensidad II en los espacios de Disse. No se encuentran focos de reacción inflamatoria ni estasis centrolobulillar.

Conclusión: edema hepático.

Bazó:

Los corpúsculos de Malpighi son escasos. Hay hiperplasia de la pulpa roja encontrándose a este nivel, en lugar de cordones linfáticos, senos de límites imprecisos con regular cantidad de eritrocitos parcialmente hemolizados. En relación con los senos, predomina la infiltración de grandes mononucleares apreciándose también algunas eritroblastos y plasmocitos. A nivel de los corpúsculos de Malpighi se conserva la estructura. Ocasionalmente se encontró algunos histiocitos en cuyo interior se observa gran cantidad de toxoplasmas fagocitados.

Conclusión: hiperplasia retículo-histiocitaria toxoplásmica.

Riñón:

Aparato vascular con signos de estasis.

Tiroides:

Folículos abundantes vacíos con hiperplasia epitelial de grado mediano que llega a producir imágenes de brotes sólidos en vez de folículos. Los pocos folículos que conservan algo de coloide, revelan que está fluído y muy vacuolizado. Estroma escaso.

Conclusión: Signos histológicos de hiperfunción.

Globo ocular:

No se encontraron lesiones específicas.

Piel:

Epidermis atrófica; dermis libre; hipodermis sin lesiones.

Suprarrenales:

Conservan su estructura.

Ganglios:

Edema; hiperplasia linfoidea sin hiperemia.

COMENTARIO

En este segundo caso en que se confirmó parasitológicamente la toxoplasmosis, es importante hacer notar, que esta parasitosis no condicionó toda la enfermedad, puesto que había una anemia anquilostomiática de 1.500.000 eritrocitos por milímetro cúbico.

Según los datos de la clínica toda la enfermedad de este niño había durado 33 días, habiéndose iniciado como una fiebre eruptiva que aparentemente

curó, y manifestándose 20 días después por un síndrome edematoso con todo los signos de una insuficiencia cardíaca global. Desde que el edema se instaló el paciente tuvo aspecto de enfermo grave y murió prácticamente en 10 días.

Entre los hallazgos anatomo-patológicos están la evidencia de signos de insuficiencia cardíaca, con un miocardio excesivamente flácido y ausencia de lesiones valvulares. En el encéfalo fue posible encontrar nidos o pseudoquistes con una importante cantidad de parásitos, escasa reacción inflamatoria y edema. Destacamos el hecho de que en clínica no hubo manifestaciones de encefalitis, y el cuadro predominante fue el de insuficiencia cardíaca. El antecedente epidemiológico de proceder este paciente de la misma región geográfica que el caso anterior, sumado a la extraordinaria flacidez del miocardio, aumentaron las sospechas en la autopsia macroscópica de que se trataba de una miocarditis toxoplásmica y el diagnóstico prácticamente quedó confirmado en una hora con la observación de frotis de miocardio teñidos con Giemsa. A este respecto queremos destacar que este método, aparte de permitir ver toxoplasmas aislados, nos dió la oportunidad de observar un pseudoquiste desprendido de una fibra miocárdica que, sin embargo, se mantiene como una unidad, lo que hace pensar que existe alguna membrana que mantenga unidos a los parásitos.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

Tratándose de los dos primeros casos de toxoplasmosis que se presentan en Costa Rica, consideramos oportuno viajar a la zona rural para visitar los domicilios de estos pacientes.

La región es una zona cercana a la costa del Pacífico, montañosa y de bosque húmedo, con valles cuya altura oscila entre 500 y 200 m. Clima lluvioso con influencia monzónica.

Las viviendas son ranchos pajizos (Fig. 24) diseminados en la selva misma, en los cuales conviven en promiscuidad los humanos, con los cerdos, perros, gatos y aves y carecen de servicios higiénicos.

El régimen alimenticio es pobre en proteínas animales y en frutas, y está principalmente constituido, por arroz, frijoles, maíz, café o agua azucarada. Prácticamente el cien por ciento de los habitantes tienen helmintiasis intestinal, principalmente *Ancylostoma duodenale* (o *Necator americanus*).

La población carece absolutamente de servicios médicos y el centro rural de asistencia más próximo queda a 35 Km. por caminos que en la estación lluviosa son absolutamente intransitables.

En cuanto al primero de nuestros casos, los padres recordaron algunos hechos de interés como el edema acentuado de la niña y la circunstancia de que en la época (enero de 1953) en que la paciente enfermó, hubo en esa zona varias otras personas con un cuadro clínico de iguales caracteres, y también se presentó una epidemia entre los monos de la región, los cuales morían en los bosques y plantaciones. Todo esto contribuye a confirmar el diagnóstico de fiebre amarilla selvática concomitante con la toxoplasmosis.

Otro hecho importante es que en la familia de este primer caso ha habido 8 niños, de los cuales 5 fallecieron antes de los 18 meses de edad.

En cuanto al segundo caso, que comprende a un niño de 6 años, la madre recordó, que hace aproximadamente 8 años, ella padeció de crisis convulsivas por un tiempo largo. Durante el embarazo, correspondiente al niño de la toxoplasmosis, tuvo edema generalizado y malestar general que la hace recordarlo como uno de los peores.

Después del niño cuyo caso nos ocupa han nacido 3 hermanos, uno de los cuales falleció a los 2 años de edad con un síndrome edematoso.

De los caballos y cerdos de la familia logramos recoger varias "garrapatas" (*Amblyomma sp.*) cuyo estudio no nos dió ningún hecho de interés.

El estudio de estos dos casos, deja para nosotros en el misterio la puerta de entrada del parásito.

La circunstancia de que en uno de los casos el cuadro de toxoplasmosis se desarrolló paralelamente a un cuadro de fiebre amarilla, y en el otro se desarrolló en un niño con anemia anquilostomiática grave nos hace pensar que posiblemente la toxoplasmosis por si sola no hubiera conseguido provocar un cuadro tan grave como el que produjo asociada a otros padecimientos que son capaces de bajar las defensas.

AGRADECIMIENTO

Al Colegio de Médicos y Cirujanos, por su cooperación económica, para preparar la lámina en colores que acompaña este trabajo.

RESUMEN

Se presentan los dos primeros casos de toxoplasmosis diagnosticados en Costa Rica. Ambos han ocurrido en niños, de 18 meses y 6 años de edad respectivamente, habitantes de la zona rural en la costa del Pacífico, de Costa Rica.

El diagnóstico etiológico no fue hecho en clínica en ninguno de los casos; constituyó una sorpresa durante el estudio histopatológico de rutina en el primer caso, y fue sospechado durante la autopsia macroscópica en el segundo caso, lográndose esta vez encontrar formas aisladas y en pseudoquistes o nidos de toxoplasmas, en los frotis del miocardio teñidos por el Giemsa.

Fue posible también en esta oportunidad aislar el *Toxoplasma gondii* de ratones inoculados con miocardio y con bazo, en un plazo de seis días.

Se destaca algunos hechos fundamentales de la clínica en estos enfermos, a saber:

En ambos el proceso se inició como un estado infeccioso indeterminado que curó aparentemente, para ser seguido luego por un síndrome edematoso generalizado que hizo sospechar a los clínicos la existencia de una glomerulonefritis aguda. El examen de orina en ambos casos fue normal.

En el primer caso es difícil atribuir algunos de los síntomas a la toxoplasmosis por cuanto el proceso evolucionó simultáneamente con un cuadro de fiebre amarilla selvática.

En el segundo caso hay el antecedente claro de una erupción cutánea generalizada, que precedió al síndrome edematoso. Luego se instaló un cuadro de insuficiencia cardíaca global que terminó con el enfermo en 10 días.

Ninguno de los casos es una toxoplasmosis pura, ya que el primero evolucionó simultáneamente con fiebre amarilla y el segundo, en un paciente con gran anemia anquilostomiática de 1.500.000 eritrocitos.

El síndrome edematoso del primer caso, puede explicarse por la hipoproteïnemia de 3,4 gm. por ciento. En el segundo caso, no fueron dosadas las proteínas sanguíneas, pero puede suponerse que eran bajas porque había una anemia anquilostomiática grave. El edema fue aquí parte del cuadro de insuficiencia cardíaca.

Desde el punto de vista anatomopatológico, hay cuatro órganos con lesiones importantes atribuibles a toxoplasmosis:

1) Corazón: el miocardio, en el cual encontramos flacidez, miocarditis aguda exudativa, con edema intersticial, fragmentación de las fibras, disminución o pérdida de la estriación transversal, presencia de nidos o pseudoquistes con toxoplasmas en el espesor de las fibras, infiltración celular de predominio mononuclear, con algunos eosinófilos y proliferación de células fijas.

2) El encéfalo, con edema, presencia de nidos de toxoplasmas en el tálamo y en la protuberancia anular y discreta infiltración celular inflamatoria, a veces de disposición perivasular.

3) El pulmón, con focos macroscópicos de bronconeumonía, que histológicamente revelan alveolitis descamativa acentuada, y discreta infiltración leucocitaria. No fue posible identificar parásitos en el pulmón.

4) El bazo, con hiperplasia retículo histiocitaria, y algunos macrófagos conteniendo toxoplasmas.

No fue posible evidenciar lesiones en el globo ocular.

Desde el punto de vista epidemiológico, se señala:

1) que ambos pacientes proceden de la misma zona geográfica, húmeda y cálida.

2) las condiciones de higiene ambiental y alimentación en la región, son deficientes.

3) Hay concomitancia de otros cuadros morbosos en la evolución del proceso de toxoplasmosis, a saber: fiebre amarilla en el primer caso; anquilostomiasis grave, tricocefalosis y ascariidiosis en el segundo.

4) en la familia de uno de los casos (el primero) hay una alta mortalidad infantil: 5 fallecidos antes de los 18 meses de edad, entre 8 nacidos.

5) el estudio anatomo-clínico y epidemiológico de estos dos casos, no permite explicar la puerta de entrada del parásito al organismo humano.

SUMMARY

The first two cases of toxoplasmosis recognized in Costa Rica are presented. Both occurred in children, of 18 mos. and 6 years of age respectively, from the rural zone of the Pacific slope in Costa Rica.

The etiologic diagnosis was not made at the clinic in either case; it was a surprise finding during the routine histopathologic study of the first case, and was suspected during the macroscopic autopsy in the second case, in which isolated forms and pseudocysts or nests of *Toxoplasma* were quickly found in myocardium smears stained with Giemsa. It was also possible to isolate *Toxoplasma gondii* from mice six days after inoculation with myocardium and spleen from the second case. Some fundamental facts are stressed of the clinic cases:

The process began as an indeterminate infective state which apparently cured, followed later by a generalized edematous syndrome which led the clinicians to suspect the presence of an acute glomerulonephritis.

Urine was normal in both cases.

It is difficult to attribute some of the symptoms of the first case to toxoplasmosis since the process evolved simultaneously with a picture of jungle yellow fever.

In the second case there is the clear antecedent of a generalized skin eruption preceding the edematous syndrome. Later a picture of global cardiac insufficiency set in, with fatal outcome in ten days.

The patient was also suffering a severe ancylostomatic anemia of 1.500.000 erythrocytes. Thus neither case was a pure toxoplasmosis. The edematous syndrome of the first case may be explained as due to hypoproteinemia of 3.4 gm. per cent. No blood protein tests were made in the second case, but it is assumed to be low since there was a severe ancylostomatic anemia. Edema here was part of the cardiac insufficiency picture.

Four organs showed important lesions referable to toxoplasmosis:

- 1) The heart, which showed myocardial flaccidity, acute exudative myocarditis with interstitial edema, fragmentation of fibres, decrease or loss of transverse striation, presence of nests or pseudocysts with toxoplasms within the fibres, cellular infiltration with mononuclear prevalence, some eosinophiles, and proliferation of fibroblasts.
- 2) The brain, showing edema, toxoplasma nests in the thalamus and in the annular protuberance, and moderate inflammatory cellular infiltration, at times perivascular.
- 3) The lungs, with macroscopic bronchopneumonial foci in which histological examination showed accentuated exfoliative alveolitis and moderate leucocyte infiltration. No parasites were found in the lungs.
- 4) The spleen, showing reticulo-histiocytary hyperplasia, and some macrophages containing toxoplasms.

No lesions were found in the eyeball.

From the epidemiologic viewpoint, the facts are stressed that:

- 1) both patients originated in the same geographic region, of warm humid climate.
- 2) environmental hygienic and nutritional conditions are deficient in that region.
- 3) other diseases were coincident with toxoplasmosis, yellow fever in one case, serious ancylostomiasis, trichocephalosis and ascariidiosis in the other.
- 4) there was a high infant mortality in the family of case one: 5 dead before 18 months of age out of 8 born.
- 5) the manner of entry of the parasite into the human organism could not be determined from the anatomo-clinic and epidemiologic study of these two cases.

RIASSUNTO

Gli AA. presentano i primi due casi di toxoplasmosi diagnosticati in Costa Rica. Entrambi si sono presentati in bambini, uno di 18 mesi e l'altro di 6 anni, che vivono in campagna sulla costa del Pacifico.

La diagnosi eziologica non si fece in clinica in nessuno dei due casi; nel primo caso risultò durante lo studio istopatologico di rutina, nel secondo si sospettò durante l'autopsia macroscopica e negli strisci del miocardio tinto con Giemsa si poterono trovare forme insolate e nidi di toxoplasma. In questa occasione si poté isolare il *Toxoplasma gondii* da topolini inoculati con miocardio e con milza, nel termine di 6 giorni.

Fatti fondamentali clinici di questi malati sono i seguenti:

In entrambi il processo cominciò come uno stato infettivo indeterminato che apparentemente guarì, e che poi fu seguito da una sindrome edematosa generalizzata che fece sospettare una glomerulonefrite acuta. L'esame di urina risultò negativo.

Nel primo caso risulta impossibile distinguere i sintomi della toxoplasmosi, dato che il processo toxoplasmosico era concomitante con febbre gialla selvatica.

Nel secondo caso esiste l'antecedente ben chiaro di un'eruzione cutanea generalizzata, precedentè la sindrome edematosa; a questa seguì un'insufficienza cardiaca globale, che condusse alla morte il malato in 10 giorni.

Nessuno dei due casi è una toxoplasmosi pura, dato che il primo si sviluppò contemporaneamente alla febbre gialla ed il secondo in paziente con una fortissima anemia anchilostomiatica (1.500.000 eritrociti).

Nel primo caso si può spiegare la sindrome edematosa con la ipoproteïnemia di 3,4 gr. per cento. Nel secondo caso, in cui le proteine sanguigne non furono dosate e che nonostante si possono supporre basse per la grave anchilostomiasi, l'edema fa parte del quadro di insufficienza cardiaca.

Dal punto di vista anatomopatologico possiamo attribuire alla toxoplasmosi le lesioni dei seguenti quattro organi:

- 1) Cuore: miocardio flaccido, miocardite acuta essudativa, con edema interstiziale, macerazione delle fibre muscolari, striature trasversali diminuite o cancellate, presenza di nidi toxoplasmatici nello spessore delle fibre, infiltrazione cellulare prevalentemente mononucleare, con alcuni eosinofili e proliferazione di cellule fisse.
- 2) L'encefalo é edematoso, nel talamo e nella protuberanza anulare si trovano nidi toxoplasmatici con infiltrazione cellulare infiammatoria alcune volte perivascolare.
- 3) Polmoni: focolai broncopneumonici, che istologicamente rivelano alveolite desquamativa accentuata e una discreta infiltrazione leucocitaria. Non si trovarono parassiti nel polmone.
- 4) Milza: iperplasia reticoloistocitaria e alcuni macrofagi contenenti toxoplasmi.
- 5) Occhio: non é stato possibile mettere in evidenza lesioni.

Dal punto di vista epidemiologico si segnala che:

- a) entrambi i pazienti procedono dalla stessa zona geografica, umida e calda.
- b) le condizioni igieniche ed alimentari del luogo sono deficienti.
- c) la evoluzione del processo toxoplasmico é concomitante nel primo caso con febbre gialla e nel secondo con parassitosi (anchilostomiasi, tricoce falosi ed ascaridiosi).
- d) nella famiglia del paziente del primo caso esiste un'alta mortalità infantile, essendovi, fra 8 nati, 5 morti prima dei 18 mesi.
- e) lo studio anatomoclinico ed epidemiologico di questi due casi non ha potuto dimostrare la porta di entrata del parassita nell'organismo umano.

SOMMAIRE

Les AA. font l'étude des deux premiers cas de toxoplasmose diagnostiqués au Costa Rica. Les malades étaient deux enfants, âgés de 18 mois et 6 ans respectivement, de la region rurale de la côte du Pacifique de Costa Rica.

Le diagnostique clinique n'a pas été fait dans aucun des deux cas. Dans le premier le toxoplasme fut trouvé a l'étude histopathologique de routine; dans le second on a eu le soupçon a l'autopsie macroscopique, et les formes isolées et pseudokistes ou nids to toxoplasmes furent trouvées dans des frottis du myocarde teint au Giemsa.

Ils ont obtenu aussi du *Toxoplasma gondii* chez des souris, six jours après l'inoculation avec des macérations du myocarde et de la rate de ce dernier cas.

On remarque quelques faits cliniques fondamentaux:

Le procès commence par un état infectieux indéterminé qui guérit apparemment, suivi d'un syndrome oedémateux generalisé, ce qui a fait soupçonner

l'existence d'une glomérulonephrite aigue. L'urine était normal dans les deux cas.

Dans le premier cas, c'est difficile d'attribuer quelques uns des symptômes à la toxoplasmose, car le procès évolue simultanément avec une fièvre jaune.

Dans le second, il y a l'antécédent défini d'une éruption cutanée généralisée avant le syndrome oedémateux. Plus tard, une insuffisance cardiaque globale fait son apparition, tuant le malade en dix jours. Le malade a aussi une anémie ankilostomiatique sévère de 1.500.000 erythrocytes. Donc, aucun des deux cas est une toxoplasmose pure.

On peut expliquer le syndrome oedémateux du premier cas comme dû à l'hypoprotéinémie de 3,4 gr. pour cent. On n'a pas fait des dosifications des protéines sanguines, mais l'anémie ankilostomiatique permet de soupçonner une hipoprotéinémie. L'oedème est une manifestation de l'insuffisance cardiaque.

Quatre organes ont subi des lésions importantes attribuables à la toxoplasmose:

- 1) Le coeur montre flaccidité myocardique, myocardite exudative avec oedème interstitiel, fragmentation des fibres, diminution ou perte de la striation transversal, la présence des nids ou pseudokystes de toxoplasme dans les fibres, infiltration cellulaire avec prédominance mononucléaire, quelques éosinophiles, et prolifération des fibroblastes.
- 2) Le cerveau montre de l'oedème et des nids des toxoplasmes dans le thalamus et dans la protubérance annulaire avec infiltration cellulaire inflammatoire modérée.
- 3) Les poumons, avec des foyers bronchopneumoniques macroscopiques, montrent à l'examen histologique une alvéolite exfoliative accentuée et une infiltration leucocytaire modérée. On n'a pas trouvé des toxoplasmes dans les poumons.
- 4) La rate montre de l'hyperplasie réticulo-histiocytaire et des macrophages contenant des toxoplasmes.

Les globes oculaires ne montrent pas de lésions.

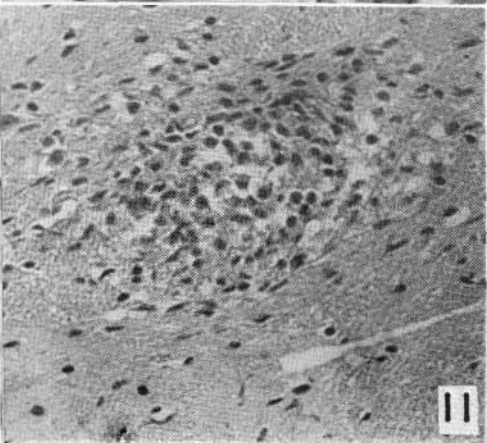
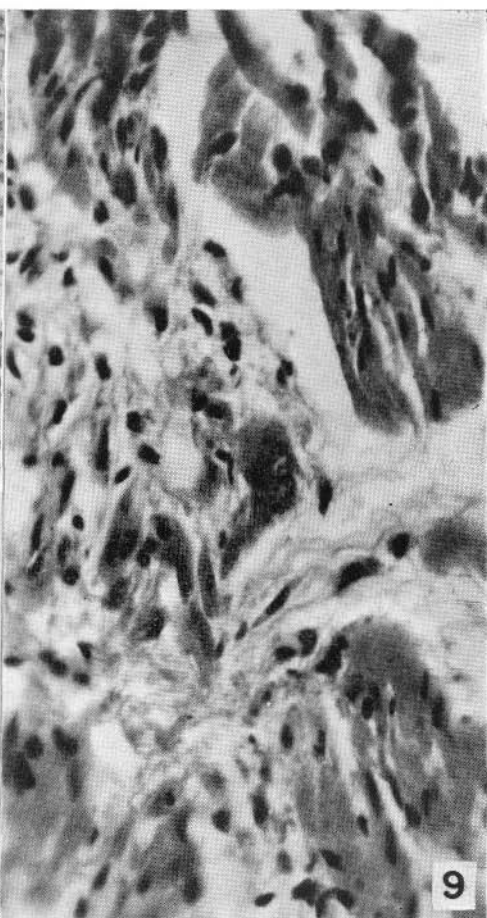
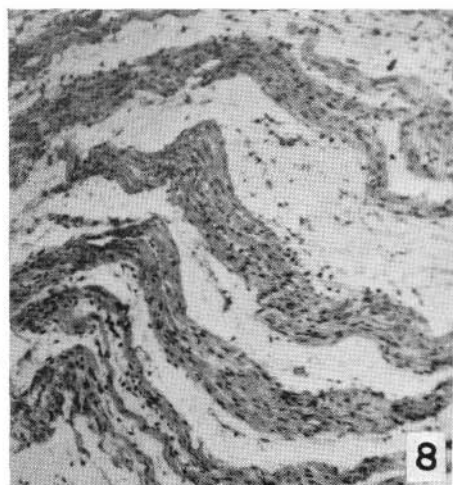
Du point de vue épidémiologique les AA. remarquent:

- a) que les deux malades viennent de la même région géographique, au climat chaud et humide.
- b) que les conditions hygiéniques et alimentaires sont bien insuffisantes dans cette région.
- c) qu'il y a d'autres conditions pathologiques en coincidence avec la toxoplasmose, fièvre jaune dans un cas, ankylostomiase sérieuse trichocéphalose et ascarirose dans l'autre.
- d) qu'il y a une haute mortalité infantine dans la famille d'un des cas: de 8 enfants nés, 5 sont morts avant les 18 mois.
- e) d'après l'étude anatomo-clinique et épidémiologique des deux cas, on ne peut pas déterminer la voie de pénétration du toxoplasme dans le corps humain.

BIBLIOGRAFIA

1. BELDING, D. L.
1952. *Textbook of Clinical Parasitology*. II Ed. VIII + 1139 pp. Appleton-Century-Crofts Inc. N. Y.
2. CASTELLANI, A.
1914. Note on certain protozoa like bodies in case of protracted fever with splenomegaly. *Jour. Trop. Med.*, 17:113-114.
3. CRAIG, C. F. & E. C. FAUST
1951. *Clinical Parasitology*. IV Ed. X + 882 pp. Lea y Febiger, Phil. Pa
4. CHALMERS, A. & A. KAMAR,
1920. *Toxoplasma pyrogenes*, Castellani 1913. *Jour. Trop. Med.*, 23:45
5. FEDOROVITCH, A. I.
1916. Hémoparasites trouvés dans un cas de fièvre chronique. *Ann. Inst. Past.*, 30: 249-250.
6. GUIMARÃES, F. N.
1943. Toxoplasmose humana. *Mem. Inst. Osw. Cruz.*, 38 (3):257-320.
7. MANTZ, F. A., H. R. DAILEY & R. G. GROCOTT
1949. Toxoplasmosis in Panama: report of two additional cases. *Amer. Jour. Trop. Med.* 29 (6):895-908.
8. NICOLLE, C. & L. MANCEAUX
1908. Sur une infection à corps de Leishman (ou organisme voisins) du gondi. *C. R. Acad. Sci.*, 147:763-766.
9. NICOLLE, C. & L. MANCEAUX
1909. Sur un protozoaire nouveau du Gondi. *Arch. Inst. Pasteur Tunis.*, 2:97-103.
10. PINKERTON, H. & D. WEINMAN
1940. Toxoplasma infection in Man. *Arch. Path.* 30:374.
11. SABIN, A. B.
1941. Biological and immunological identity of toxoplasma of animal and human origin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 41 (1):75-80.
12. SPLENDORE, A.
1908. Un nuovo protozoa parassita del coniglio. *Rev. Soc. Sc. S. Paulo.*, 3:109-112.
13. WENYON, C. M.
1923. "Haemogregarines" in man with notes on some other supposed parasites. *Trop. Dis. Bull.*, 20:527-550.
14. WENYON, C. M.
1926. *Protozoology*. vol. 2, pag. 1.048. Baillière, Tindall and Cox. London.
15. WOLF, A., COWEN, D. & H. B. PAIGE
1939. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. *Science*, 89:226-227.

- Fig. 8: *Miocardio*: edema intersticial muy intenso que separa las fibras en haces o manojos. (Hematox-eosina 150 X).
- Fig. 9. *Miocardio*: infiltración celular difusa proliferación de células fijas en la que predominan los elementos mononucleares. Al centro, un nido de parásitos. (Hematox-eosina 630 X).
- Fig. 10: *Miocardio*: detalle de un nido de toxoplasmas en una fibra cardíaca; obsérvese la presencia únicamente de núcleo, grande, basófilo, careciendo los elementos de otra estructura, (Hematox-eosina 1500 X).
- Fig. 11. *Sistema nervioso central*: infiltración celular focal, formada por elementos mononucleares en la corteza cerebral. (Hematox-eosina 250 X).



- Fig. 12: *Sistema nervioso central*: pseudoquiste en relación con un pequeño capilar de la corteza cerebral. (Hematox-eosina 420 X).
- Fig. 13: *Sistema nervioso central*: pseudoquiste en la corteza cerebral; nótese la ausencia de reacción inflamatoria celular en la vecindad, pero sí edema. (Hematox-eosina 1000 X).
- Fig. 14: *Hígado*: el citoplasma de las células hepáticas presenta infiltración grasosa de intensidad mediana; hay dislocación trabecular e infiltración linfocitaria perilobulillar (Hematox-eosina 1000 X).
- Fig. 15: *Hígado*: el centro (flecha), en el interior de una célula hepática, existe el resto de un corpúsculo de Councilman. (Hematox-eosina 1000 X).

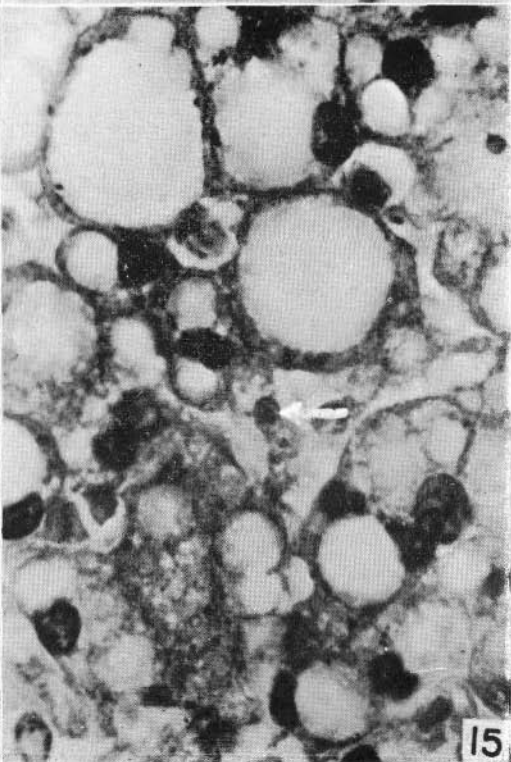
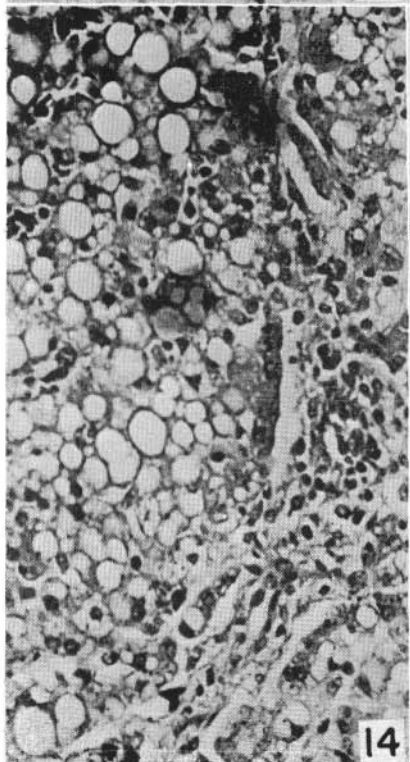
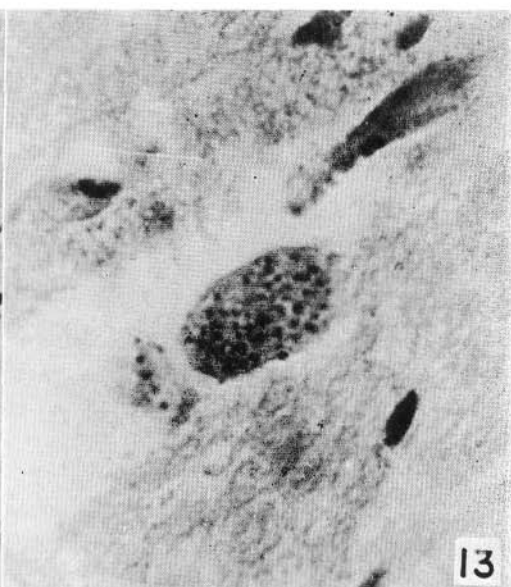
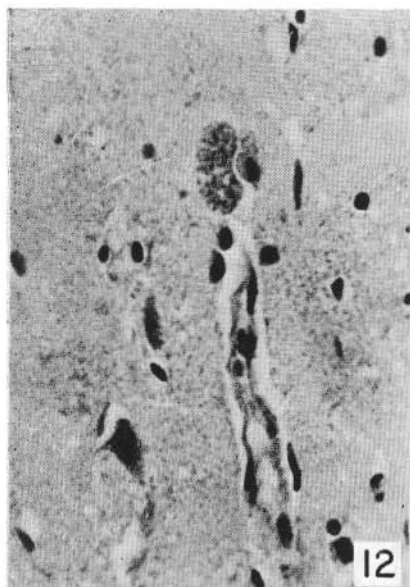
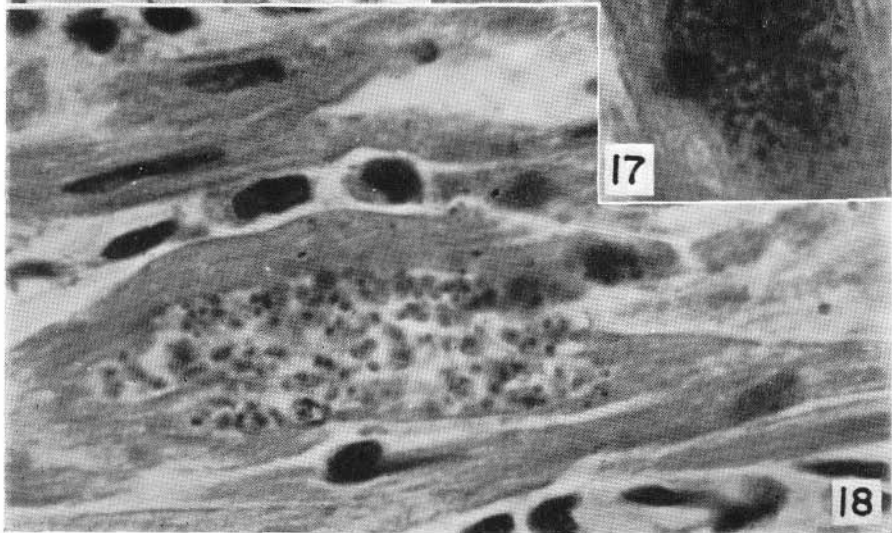
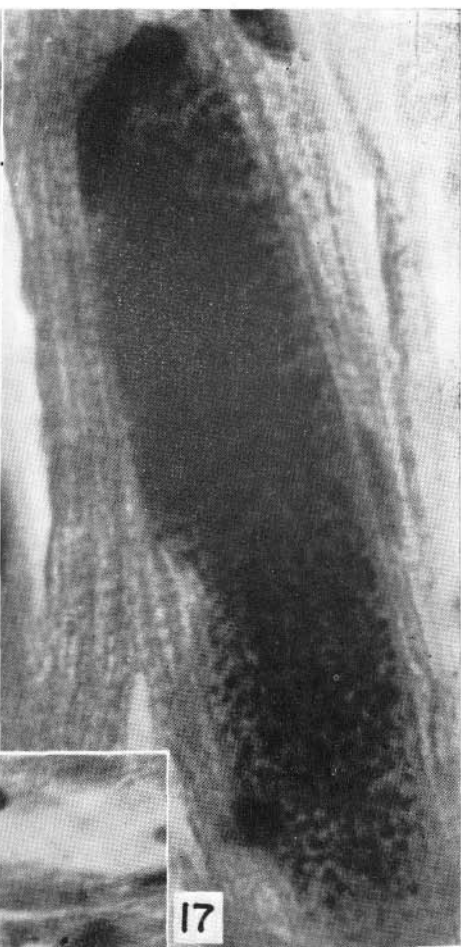
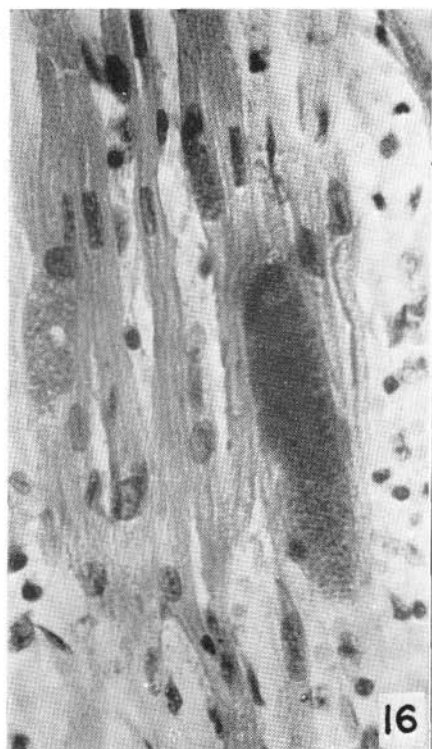


Fig. 16: *Miocardio*: la estriación logitudinal de las fibras se conserva; la transversal se observa ligeramente disminuida de nitidez. Existe además tres nidos de parásitos. (Hematox-eosina 450 X).

Fig. 17: *Miocardio*: detalle de un gran nido de parásitos en el interior de una fibra. Obsérvese la gran cantidad de toxoplasmas. (Hematox-eosina 1500 X).

Fig. 18: *Miocardio*: nido en el que se puede observar algunos detalles de la morfología del parásito; núcleo central basófilo y un tenue halo citoplasmático; no hay ninguna otra estructura. (Hematox-eosina 1500 X).



- Fig. 19: *Miocardio*: el intersticio presenta además del edema proliferación de células fijas e infiltración linfocitaria. Las fibras aparecen disgregadas y aun fragmentadas. (Hematox-eosina 400 X).
- Fig. 20: *Sistema nervioso central*: núcleo de sustancia gris de la protuberancia anular, en el que aparece un nido de toxoplasmas, alrededor del cual no hay reacción inflamatoria. (Giemsa 100 X).
- Fig. 21: *Sistema nervioso central*: nido de parásitos en relación con un discreto infiltrado inflamatorio. Arriba un capilar. (Giemsa 1000 X).
- Fig. 22: *Sistema nervioso central*: pseudoquiste en relación con un capilar de la protuberancia anular. (Giemsa 250 X)
- Fig. 23: *Sistema nervioso central*: detalle de la fig. 22; obsérvese la típica forma de los parásitos que forman el pseudoquiste; arriba a la derecha está la pared del capilar. (Giemsa 1500 X).
- Fig. 24: Rancho pajizo que corresponde a la vivienda del paciente M. J. A. A.; al igual que todos los de la región carece de servicios higiénicos y está aislado en la selva misma.

