

# TOXOPLASMOSE CEREBRAL EM TRANSPLANTADO RENAL. Caso Clínico e Revisão da Literatura

SARAIVA DA CUNHA, EUGÉNIA FERREIRA, ISABEL RAMOS, RAÚL MARTINS, LUÍS DE FREITAS, J. LUÍS BORGES, R. CÔRTE-REAL, A. MOTA, A. MELIÇO-SILVESTRE, A. LINHARES FURTADO

Clinica de Doenças Infecciosas. Serviço de Urologia e Transplantação. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

## RESUMO

A infecção por *Toxoplasma gondii* é muito frequente em Portugal. Quando acontece em indivíduos imunocompetentes raramente é motivo de preocupações; o mesmo não sucede nos imunodeprimidos e nas grávidas. Aos doentes submetidos a transplantação de órgãos são administrados fármacos imunossuppressores que lhes prejudicam, essencialmente, os mecanismos da imunidade de mediação celular, abrindo o caminho às infecções por microrganismos intracelulares oportunistas. A propósito dum doente a quem tinha sido transplantado um rim de cadáver e que nos surgiu com uma toxoplasmose cerebral, efectuámos uma revisão dos restantes 20 casos até ao momento descritos na literatura médica.

## SUMMARY

### Cerebral toxoplasmosis after renal transplantation. Case report and review

Infection caused by *Toxoplasma gondii* is a frequent event in Portugal. When this occurs in immunocompetent individuals it is rarely a matter of concern; the contrary occurs with immunosuppressed patients or in pregnancy. Transplant patients are treated with immunosuppressive drugs which mainly disturb their mechanisms of cellular immunity, and that opens the way to infections by opportunistic intracellular microorganisms. We recently treated a renal transplant patient who suffered from cerebral toxoplasmosis, and this provided an opportunity for a review of the other 20 patients reported in medical literature to date.

## INTRODUÇÃO

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário intracelular obrigatório que infecta cerca de 60% da população portuguesa com idade superior a 30 anos<sup>1,2</sup>. Se na generalidade dos indivíduos imunocompetentes a infecção é habitualmente contida sem que grandes consequências dela resultem, já nas grávidas e nos imunodeprimidos (principalmente aqueles com deficiências da imunidade de mediação celular) ela pode ser extremamente gravosa<sup>3</sup>.

Habitualmente, após o contacto inicial com o *Toxoplasma gondii*, o parasita permanece quiescente sob a forma cística nos diferentes tecidos, para só despertar em circunstâncias favoráveis (em períodos de imunodepressão), libertando os taquizoítos responsáveis pela sintomatologia característica da toxoplasmose de reactivação<sup>3</sup>. Um dos órgãos em que esta reactivação piores consequências acarreta é, sem dúvida, o sistema nervoso central (SNC)<sup>4</sup>. Nos doentes imunodeprimidos, ao contágio inicial pode suceder imediatamente uma forma disseminada da doença.

Nos doentes infectados pelo VIH a toxoplasmose cerebral (TC) poderá acontecer em cerca de 30-50% dos previamente infectados pelo parasita, manifestando-se habitualmente quando o número de linfócitos CD4 decresce para valores inferiores a 100/mm<sup>3</sup><sup>5</sup>. Em Por-

tugal, um estudo recente do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, no Porto, indicava a sua ocorrência em 9% dos doentes, sendo a infecção oportunista mais frequente do SNC<sup>6</sup>. A prescrição generalizada de cotrimoxazol como profilaxia primária contra o *Pneumocystis carinii*, sempre que o número de linfócitos CD4 diminui para valores < 200/mm<sup>3</sup>, poderá ser actualmente responsável pela menor frequência da TC nos doentes seropositivos para o VIH<sup>6,7</sup>.

A infecção continua a ser uma causa importante de morbilidade e mortalidade na transplantação renal, e a predominância dos microrganismos intracelulares reflecte de algum modo a deficiente imunidade celular destes indivíduos<sup>8</sup>. As infecções do SNC podem surgir em 5 a 10% dos transplantados renais, manifestando-se sob a forma de meningite aguda (*Listeria monocytogenes*), meningite sub-aguda ou crónica (*Cryptococcus neoformans*) ou lesão focal (*Aspergillus spp.*, *Toxoplasma gondii* ou *Nocardia asteroides*)<sup>9</sup>.

A toxoplasmose é particularmente preocupante nos receptores de um transplante cardíaco<sup>10</sup>, sendo invulgares as formas de reactivação nos transplantados renais<sup>11</sup>. Um destes doentes, que tivemos a oportunidade de tratar muito recentemente, motivou esta publicação.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 42 anos de idade, que tinha antecedentes da insuficiência renal crónica secundária a angioesclerose e hipertensão arterial. Desde Outubro de 1976 que fazia regularmente hemodiálise, tendo sido transplantado com rim de cadáver em 2 de Junho de 1991. A intervenção foi bem sucedida e a terapêutica imunossupressora utilizada consistiu na administração de globulina antitumócito, azatioprina e metilprednisolona. No segundo dia após o transplante foi-lhe diagnosticada uma pneumonia que cedeu à terapêutica com ceftazidima, e teve alta hospitalar ao vigésimo dia com indicação de manter as doses diárias de azatioprina (75 mg) em associação com a ciclosporina (120 mg) e a prednisolona (15 mg).

O doente foi seguido regularmente na consulta pós-transplantação, não referindo qualquer queixa notória, até que no dia 24 de Abril de 1992 teve uma perda de conhecimento no local de trabalho de que resultou uma fractura da clavícula. Foi transportado para o Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), onde o exame neurológico revelou uma discreta disartria e um desvio da comissura labial para a esquerda. Realizou então tomografia computadorizada (TAC) do crânio (Fig. 1) em que eram evidentes áreas de hipodensidade com maior significado na região têmporo-parietal esquerda, o que foi interpretado como podendo corresponder a secura de isquemia cerebral. Foi encaminhado para a consulta de neurologia e medicado com glicerol durante 5 dias. Desde esta data notou o aparecimento de cefaleias, que se agravaram progressivamente, até que no dia 17 de Maio de 1992, por terem surgido vômitos intensos, voltou ao Serviço de Urgência dos HUC, tendo ficado internado na unidade de transplante renal.

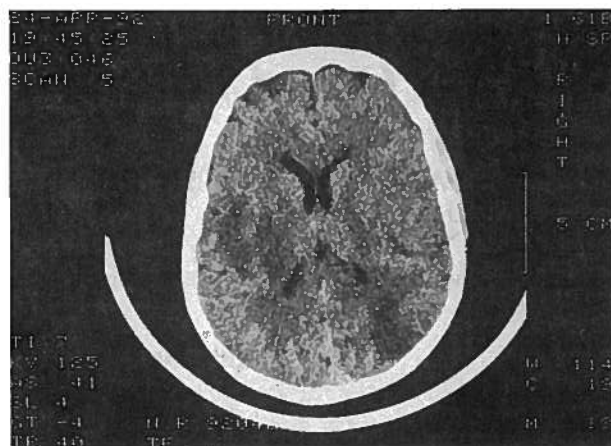


Fig. 1 — TAC do crânio efectuada em 24/4/92 revela hipodensidades mais evidentes na região têmporo-parietal esquerda.

Uma nova observação neurológica revelava agora uma parésia facial direita de tipo central, disartria e hemiparésia direita de predomínio braquial; não eram evidentes alterações da consciência, nem estavam presentes sinais de irritação meníngea. Efectuou nova TAC do crânio, sendo agora visíveis múltiplas lesões arredondadas em ambos os hemisférios cerebrais com marcado edema envolvente e condicionando efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, aspecto que era compatível com uma infecção oportunista.

Contactado o infecciosologista para se pronunciar sobre a atitude a tomar, decidiu-se pela transferência do doente para o Serviço de Doenças Infecciosas perante a hipótese diagnóstica de TC. Solicitada a realização de uma ressonância magnética (RMN) do crânio (Figs. 2A e 2B), esta viria a confirmar as caracte-

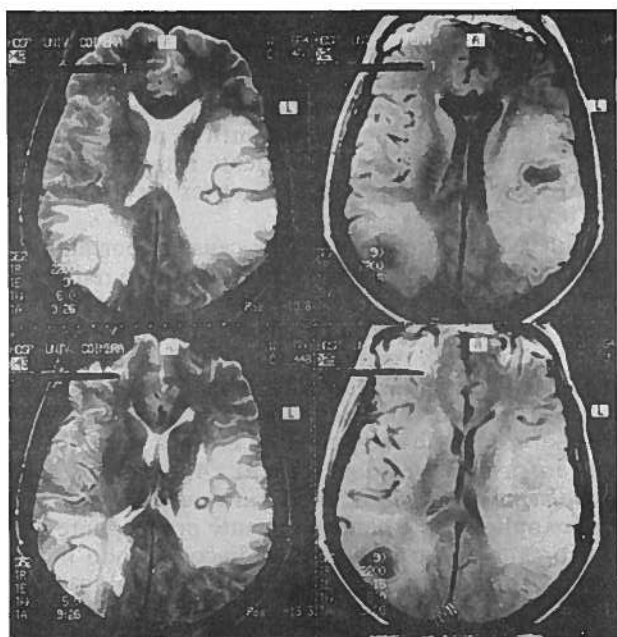


Fig. 2A e B — RMN do crânio efectuada em 26/5/92 revela múltiplas lesões arredondadas com abundante edema envolvente.

rísticas das lesões já evidenciadas pela TAC. Iniciou então terapêutica com clindamicina (600 mg, EV, cada 6 horas), pirimetamina (50 mg oral, por dia), ácido folínico (15 mg por dia) e dexametasona (5 mg, EV, cada 6 horas), mantendo a terapêutica imunossupressora.

Laboratorialmente será de referir que o doente apresentava serologia negativa para o VIH, hidatidose e cisticercose. O hemograma era incharacterístico, a VS 82 mm na 1.<sup>a</sup> hora, a creatininemia 1,5 mg/dl e as alterações das provas de função hepática estavam de acordo com o diagnóstico prévio (em Agosto de 1990) de hepatite crónica com evolução cirrótica atribuída ao vírus C. A evolução temporal da serologia para o *Toxoplasma gondii* resumiu-se no Quadro 1.

QUADRO 1 — Evolução temporal da serologia\* para o *Toxoplasma gondii*

	3/6/91	20/6/91	20/5/92	12/6/92	3/7/92	17/8/92	6/11/92
IgG&	300	130	> 300	290	200	> 300	> 300
IgM	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

\* Técnica ELISA automatizada; & Unidades internacionais por mililitro (UI/ml)

Assistiu-se a uma rápida e franca melhoria clínica, e a uma mais lenta melhoria imagiológica, pelo que se optou por manter a terapêutica antitoxoplasma durante 6 semanas. Após este período decidimo-nos pela instituição da profilaxia secundária, com dapsona (100 mg, em dias alternados) e pirimetamina (50 mg, semanal), que tem sido bem tolerada pelo doente.

Em Outubro de 1992 é novamente internado por ter sofrido um episódio de crise convulsiva focal. Repetida a RMN do crânio (Fig. 3), as lesões encontravam-se em regressão e sem sinais de actividade, tendo sido aconselhada apenas a medicação com hidantina. Até aos primeiros dias de Janeiro de 1993 a evolução tem sido favorável, persistindo uma boa função renal.

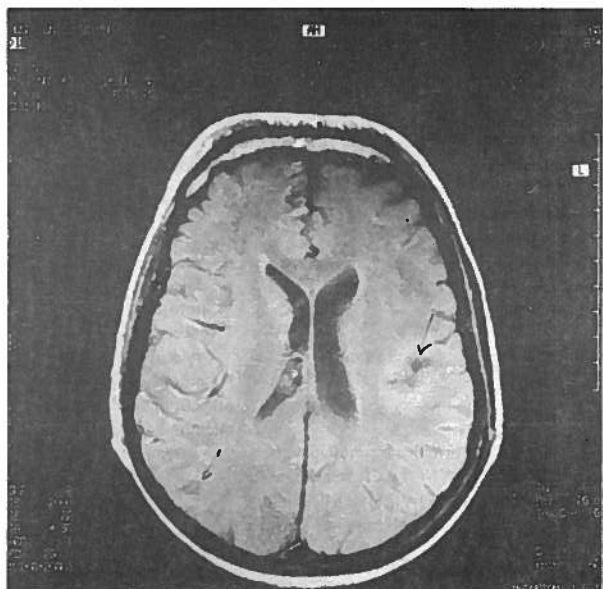


Fig. 3 — RMN do crânio efectuada em 14/10/92 mostra a regressão imagiológica das lesões.

## REVISÃO DA LITERATURA

Foi efectuada a revisão da literatura médica disponível até Novembro de 1992 através da base de dados MEDLINE, com o cruzamento das seguintes palavras chave: Toxoplasmose cerebral (cerebral toxoplasmosis) e transplantação renal (kidney transplantation). Em seguida foi revista exaustivamente a bibliografia dos artigos encontrados, e levantados os restantes trabalhos existentes em publicações não indexadas.

Referenciámos apenas 20 casos publicados de TC em transplantados renais, cujas principais características resumimos no Quadro 2. Townsend et al.<sup>31</sup> relataram em 1975 o mesmo caso (com uma incorrecção na

idade) já anteriormente publicado por Cohen<sup>15</sup> em 1970.

## DISCUSSÃO

As duas formas mais comuns de apresentação da TC nos imunodeprimidos são a (meningo) encefalite e a lesão focal<sup>4</sup>; esta última encontra-se frequentemente nos doentes com SIDA, enquanto nos transplantados predomina a primeira<sup>4</sup>. Townsend et al.<sup>31</sup> consideraram ainda uma terceira forma, denominada encefalopática, de contornos mal definidos, e que se pode com propriedade englobar nas encefalites difusas.

O primeiro caso de TC em doente submetido a transplantação renal foi publicado por Reynolds et al.<sup>12</sup> em 1966, e desde então outros 20 (incluindo o presente) foram relatados. Até ao momento não referenciámos qualquer caso que tivesse sido objecto de publicação em Portugal.

Analisando os dados clínicos dos 21 doentes verificámos que a idade média foi  $31,7 \pm 12,2$  anos (intervalo entre 14 e 58) e o sexo masculino o mais atingido, com 13 (68%) dos 19 casos em que estes parâmetros estavam disponíveis.

O tempo que medeia entre a transplantação e o início da sintomatologia está intimamente relacionado com o protocolo de imunossupressão<sup>32</sup> e a patogenia da infecção: mais longo se ela resultar duma reactivação das formas císticas cerebrais do parasita e breve se a mesma tiver sido transmitida pelo órgão transplantado. Não nos surpreendemos pois com o facto deste período ter oscilado entre 1 dia e 7 anos, embora em 16 (76%) deles a doença tenha ocorrido nos primeiros 60 dias, em conformidade com o calendário proposto por Rubin et al.<sup>9</sup>.

A transmissão do *Toxoplasma gondii* pelo órgão doador está comprovada na transplantação renal, hepática e cardíaca, embora seja nesta última que assume maior expressão<sup>33</sup>. Em 6 doentes a toxoplasmose foi

QUADRO 2 — Descrição Sumária dos Casos Publicados de Toxoplasmose Cerebral em Transplantados Renais

Ano	Idade (anos)/ /Sexo	Tempo após Transplante	Clínica	Complicações	Imunossu- pressores &	Imagiologia/ /EEG	LCR*	Serologia	Trat.	Evolução//	Ref.
1966 (b)	20/M	1 dia	febre cefaleias convulsões rigidez da nuca	edema pulmonar	Azatioprina Prednisona Cactinomicina			dye test 1/256 Hemaglut. 1/64 F. Compl. 1/64		falecido autopsia (encefalite, pneumonia, miocardite, miosite)	12
1967	25/M	56 dias	febre cefaleias convulsões espasmos musc.	pneumonia	Azatioprina Prednisolona Actinomicina irradiação	EEG (lentificação, ritmo Ø temporal)	normal			falecido autopsia (encefalite, miosite)	13
1970	35/M	30 dias	ausências	rejeição transplante	Azatioprina Prednisona					falecido autopsia (encefalite)	14
1970	44/F	28 dias	coma convulsões	Ins. cardíaca pneumonia, anúria	Soro antilinfócito Azatioprina Prednisona Dactinomicina irradiação	Cintigrafia (foco temporal)	L-7 N-1			falecido autopsia (encefalite, miocardite)	15
1974	39/M	7 dias	alterações consciência	pneumonia, abscessos abdominais, ins. cardíaca	Azatioprina Prednisolona irradiação GAL					falecido autopsia (encefalite, miocardite, pneumonia)	16
1975	44/M	21 dias	hemiparésia parésia de nervos cranianos		?	EEG (foco temporal)	> P > C			falecido autopsia (encefalite)	17
1977 (a)	36/M	1 ano	febre alterações consciência rash	rejeição transplante	Azatioprina Prednisona GAL			dye test 1/64000 F. Compl. 1/10		vivo	18
1977	47/M	15 dias	febre	rejeição transplante septicemia pneumonite	Azatioprina Prednisona Metilprednisolona					falecido (encef., pneum. miosite, hepatite miocar., adrena.)	19
1979	40/F	2 anos	cefaleias demência	retinite	Ciclofosfamida Prednisona	EEG (lentificação temporal) Cintigrafia (normal)	L-4 P-142 G-68	Imunofl. 1/2048	Trisulf. Pirimet.	falecido autopsia (encefalite, miocardite)	20
1980	18/F	28 dias	febre convulsões psicose	uveíte	Azatioprina Prednisona Metilprednisolona	Cintigrama (normal)	C-12 (pred. neutró.)	Imunofl. 1/32000 IgM > 1/4000 F. Compl. 1/1280 Hemaglut. 1/16000	Sulfadi. Pirimet. Espira.	boa	21
1980	31/M	6 anos	hemiparésia cegueira parésia III e VII pares		Ciclofosfamida Prednisolona	Cintigrama (fixação no lobo occip.) TAC (hipodensi. occipital e tálamo)	L-8 P-112	Imunofl. IgG 1/1024 IgM neg		falecido autopsia (encefalite)	22
1982 (a)	?	28 dias	desorientação mioclonias	rejeição enxerto, uremia	Azatioprina Prednisona GAT	cintigrama (normal)	normal			falecido autopsia (encefalite)	23
1983	30/F	21 dias	febre convulsões coma	pneumonia	Azatioprina Prednisona Metilpred. irradiação			Imunofl. 1/128		falecido autopsia (encef., miocar. pneum., adren.)	24
1986 (a)	30/M	28 dias	febre cefaleias	rejeição enxerto, hepatite, miosite	Azatioprina Metilprednisolona GAL	TAC (dilatação ventricular)	normal	Imunofl. IgG 1/16000 IgM 1/640 Hemaglut. 1/8192	Espira. Fansidar Sulfam. Pirimet.	boa	25
1986	19/M	14 dias	febre convulsões obnubilação	pneumonia, necrose tubular aguda	Azatioprina Prednisolona		normal			falecido autopsia (encefalite)	26

1987 (b, c)	16/F	14 dias	febre convulsões	miosite, pericardite, retirado o enxerto	Metilprednisolona Ciclosporina	TAC (normal) EEG (lentificação temporal)		Imunofl. IgG 1/2048 IgM 1/8192 dye test 1/1024	Co-trim. Sulfad. Pirime.	boa	27
1988£	?	7 anos	febre obnubilação	doença de Hodgkin		TAC (hipodens. com halo após o contraste)				falecido autopsia (toxoplasmose cerebral)	28
1991 (b, d)	58/M	42 dias	febre confusão mental	pneumonia	Azatioprina Ciclosporina Prednisona GAL	TAC (normal) EEG (lentificação)	L-13 P-148 G-54	ELISA IgG 500 U IgM neg.		falecido autopsia (miocardite, hepatite, pneumonia, encefalite)	29
1991 <sup>™</sup> (b, d)	15/F	14 dias	febre convulsões	pneumonia	Azatioprina Prednisolona Muromonab CD3	TAC (normal) EEG (lentificação)	L-28 P-148 G-54	Imunofl. IgM 1/32 IgG 1/250 ELISA IgM 1/100	Co-trim. Sulfad. Pirime.	boa	30
1991 (b, d)	14/M	7 dias	febre cefaleias convulsões	pneumonia	Azatioprina Prednisolona Muromonab CD3	TAC (normal) EEG (lentificação)	L-22 P-75 G-53	ELISA IgM 1/200 IgG 293 U1	Co-trim. Sulfad. Pirimet.	boa	30

Ref. — Referência bibliográfica.

& GAL — globulina antilinfótico; GAT — globulina antitimócito.

\*L — linfócitos/mm<sup>3</sup>; N — neutrófilos/mm<sup>3</sup>; C — células/mm<sup>3</sup>; P — proteínas (mg/dl); G — glicose (mg/dl).

// títulos máximos atingidos.

// indicados apenas os principais órgãos com evidência de infecção por *Toxoplasma*.

£ neste caso co-existem duas situações predisponentes.

<sup>™</sup> transplante hepático e renal.

(a) formas comprovadamente de reactivação; (b) formas comprovadamente transmitidas pelo dador; (c) isolamento do *Toxoplasma gondii* no sangue; (d) isolamento do *Toxoplasma gondii* no líquido de lavagem alveolar.

comprovadamente transmitida pelo dador e em 4 (incluindo o caso presente) ela resultou seguramente numa reactivação; nos restantes 11, por omissão de dados decisivos, não nos é possível afirmar com certeza a sua patogenia. Afigura-se-nos prudente que o precodimento que consiste na determinação sistemática da imunidade para o *Toxoplasma* em todos os candidatos a transplantação cardíaca, e a conseqüente profilaxia com sulfadiazina e pirimetamina durante 3-6 meses nos seronegativos que recebam um órgão dum dador seropositivo<sup>10</sup>, seja também implementado na transplantação renal.

A alteração da imunidade celular resultante da terapêutica imunossupressora a que são sujeitos os transplantados, particularmente agressiva na fase aguda do transplante, é responsável pela ocorrência das infecções por microrganismos intracelulares oportunistas, entre os quais o *Toxoplasma gondii*<sup>8</sup>. Particularmente grave é a imunodepressão resultante da utilização da globulina antitimócito ou dos anticorpos monoclonais antilinfóticos CD3<sup>10,30</sup>. Os imunossuppressores utilizados nos doentes em análise foram muito diversificados, embora se reconheça que a azatioprina e a prednisona foram os mais frequentemente prescritos.

A sintomatologia foi também muito variada, comprovando-se que a presença de febre, cefaleias, convulsões, sinais neurológicos focais ou alterações da consciência em doentes imunocomprometidos são um alerta para a eventualidade de uma infecção do SNC<sup>34</sup>. Em 6 (29%) doentes o enxerto foi rejeitado,

sendo extremamente difícil apurar se em consequência da infecção por *Toxoplasma*; pode mesmo acontecer que, pelo contrário, esta resulte antes da imunossupressão agressiva a que muitos destes doentes com episódios de rejeição são submetidos<sup>32</sup>.

Para a confirmação do diagnóstico de TC contribuem decisivamente os estudos serológicos e imagiológicos.

As variadas técnicas serológicas disponíveis podem confundir a interpretação dos resultados, hoje mais facilitada pelo recurso generalizado aos métodos imunoenzimáticos automatizados e de imunofluorescência<sup>3</sup>. A pesquisa de anticorpos contra o *Toxoplasma gondii*, quando efectuada no sangue periférico foi universalmente positiva, confirmando a noção de que a sua eventual negatividade coloca sérias reservas ao diagnóstico de TC; no entanto, uma seroconversão ou a positividade da IgM nestes doentes imunocomprometidos acontece raramente, sendo mais frequente no decorrer dum infecção aguda veiculada pelo órgão transplantado<sup>4</sup>. Tal como acontece no nosso doente (Quadro 1), poder-se-á ainda assistir a variações temporais dos títulos de anticorpos sem que haja qualquer tradução clínica<sup>4</sup>.

Os assinaláveis progressos tecnológicos conseguidos na área da neurorradiologia permitem um diagnóstico mais preciso e atempado da TC, especialmente da sua forma focal. As imagens reveladas pela TAC ou pela RMN do crânio são por vezes muito sugestivas (embora não patognomónicas) da infecção por *Toxo-*

*plasma gondii*<sup>4</sup>. Curiosamente, dos 8 doentes em que foi referida a realização duma TAC, ela foi normal em quatro (50%), confirmando a noção de que nestes doentes predomina a forma encefalítica.

O electroencefalograma foi frequentemente realizado e mostrou um padrão invariavelmente alterado, embora sem qualquer especificidade diagnóstica.

O estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi efectuado em 12 doentes e as suas características eram normais em 4 (33%) deles. Quando alterado, traduziu-se num aumento discreto das células (com predomínio dos mononucleares) e das proteínas; a quantificação da produção intra-tecal dos anticorpos antitoxoplasma é uma matéria polémica, pois se para alguns não parece ter grande utilidade diagnóstica<sup>35</sup>, já outros admitem possuir algum valor nos doentes infectados pelo VIH<sup>36</sup>. A análise do LCR destina-se fundamentalmente a excluir outras causas de infecção oportunista do SNC que possa cursar com quadros clínico-radiológicos semelhantes, como a listeriose, a tuberculose ou a criptococose.

Na ausência de tratamento a TC é invariavelmente fatal, conhecendo-se apenas um caso em que o doente sobreviveu<sup>18</sup>. Se instituída atempadamente, a terapêutica é suficientemente eficaz, pois apenas num caso (o primeiro em que ela foi efectuada) o doente faleceu<sup>20</sup>. O esquema preconizado consiste na associação da sulfadiazina (4 a 6 g por dia, de 6/6 horas) com a pirimetamina (50-75 mg por dia) durante 4 a 6 semanas; para prevenir a toxicidade medular da pirimetamina deverá associar-se ainda o ácido fólico (10-15 mg por dia), muito embora a sua eficácia não tenha sido até agora definitivamente comprovada<sup>4</sup>. Face à elevada toxicidade (que pode acontecer em cerca de 50% dos doentes) desta terapêutica urge encontrar alternativas melhor toleradas mas igualmente eficazes, perfilando-se neste campo a clindamicina, os novos macrólidos (em especial a azitromicina)<sup>7</sup>, e a atovaquona (566C80)<sup>37</sup>.

A terapêutica da TC não é activa contra as formas císticas do parasita, e por isso se justifica a profilaxia secundária nos doentes em que persistam os mecanismos de supressão da imunidade celular; poder-se-á optar pelos mesmos antimicrobianos mas em doses diárias reduzidas (sulfadiazina — 2g; pirimetamina — 25 mg), ou também pela dapsona ou clindamicina em substituição da sulfadiazina<sup>4,7</sup>.

Em virtude das sulfamidas serem, declaradamente, implicadas na ocorrência de vasculite alérgica do rim e de uropatia obstrutiva secundária à cristalúria, particularmente com as elevadas doses de sulfadiazina empregues na terapêutica da TC<sup>38</sup>, decidimo-nos pela prescrição da clindamicina no nosso doente, já que um estudo recente realizado em doentes com SIDA comprovou a igual eficácia da associação clindamicina-pirimetamina comparativamente ao esquema clássico<sup>39</sup>. O doente por nós seguido constitui o primeiro caso conhecido de tratamento bem sucedido da TC em transplantado renal, através da associação clindamicina-pirimetamina.

Os exames anátomo-patológicos aos 14 doentes falecidos comprovaram que a infecção por *Toxoplasma gondii* raramente estava confinada ao SNC,

sendo comuns as formas disseminadas, com envolvimento pulmonar, cardíaco e muscular.

Futuramente, esperamos que novos métodos de diagnóstico da infecção por *Toxoplasma*, como a observação dos taquizoítos no lavado bronco-alveolar<sup>30</sup>, a cultura em tecidos<sup>40</sup>, ou principalmente a pesquisa do seu material genético<sup>41</sup>, possam simplificar a abordagem clínica destes doentes. Em casos duvidosos ou de insuficiente resposta à terapêutica poderá justificar-se a realização de biopsia cerebral, exame que não é contudo desprovido de alguns riscos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ÂNGELO M.H.: Prevalência dos anticorpos antitoxoplasmosse. Arquivos do Instituto Nacional de Saúde, 1983; 8: 105-111
2. ANTUNES F., BACELAR F., JANZ J.G., SARAIVA J., ARAÚJO F.C.: Prevalência e incidência da toxoplasmosse adquirida em 868 grávidas da região de Lisboa: sua influência na incidência da toxoplasmosse congénita. O Médico, 1981; 101: 904-912.
3. REMINGTON J.S., McLEOD R.: Toxoplasmosis in: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., eds. Infectious diseases. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1992; 1328-1343.
4. DUKES C.S., LUFT B.J., DURACK D.T.: Toxoplasmosis of the central nervous system. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T., eds. Infections of the central nervous system. New York. Raven Press, 1991; 801-823.
5. LUFT B.J., REMINGTON J.S.: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis, 1992; 15: 211-222.
6. MIRANDA A.M., GOMES M.H., GUIMARÃES M., NOGUEIRA A., ABREU C., FIGUEIREDO P.: Toxoplasmosse cerebral em doentes com SIDA. Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas, 1992; 15: 163-172.
7. KATLAMA C.: New perspectives on the treatment and prophylaxis of *Toxoplasma gondii* infection. Curr Opin Infect Dis, 1992; 5: 833-839.
8. PETERSON P.K., ANDERSEN R.C.: Infection in renal transplant recipients — Current approaches to diagnosis, therapy, and prevention. Am J Med, 1986; 81 (suppl 1A): 2-10.
9. RÚBIN R.H., WOLFSON J.S., COSIMI A.B., TOLKOFF-RUBIN N.E.: Infection in the renal transplant recipient. Am J Med, 1981; 70: 405-411.
10. RUBIN R.H., TOLKOFF-RUBIN N.E.: The impact of infection on the outcome of transplantation. Transplant Proc, 1991; 23: 2068-2074.
11. CAPPAS M.G., BLANCO O.A.L., MÜLLER L.A., CAVALLI N.H., NINO R.F., FREILIJ H.: Chronic intracellular protozoan infections and kidney transplantation. Transplantation, 1991; 52: 377-380.
12. REYNOLDS E.S., WALLS K.W., PFEIFFER R.I.: Generalized toxoplasmosis following renal transplantation. Arch Intern Med, 1966; 118: 401-405.
13. FLAMENT-DURAND J., COERS C., WAELBROECK C., VAN GEERTRUYDEN J., TOUSSAINT C.H.: Encephalite et myosite a toxoplasmes au cours d'un traitement immuno-depresseur. Acta Clin Belg, 1967; 22: 44-54.
14. GHATAK N.R., POON T.P., ZIMMERMAN H.M.: Toxoplasmosis of the central nervous system in the adult — A light and electron microscopic study of three cases. Arch Pathol, 1970; 89: 337-348.
15. COHEN S.N.: Toxoplasmosis in patients receiving immunosuppressive therapy. JAMA, 1970; 211: 657-660.

16. GLEASON T.H., HAMILIN W.B.: Disseminated toxoplasmosis in the compromised host — A report of five cases. *Arch Intern Med*, 1974; 134: 1059-1062.
17. KERSTING G., NEUMAN J.: *Malignant lymphoma of the brain following renal transplantation*. *Acta Neuro-pathol*, 1975; suppl VI: 131-133.
18. HERB H.M., JONTOFSOHN R., LOFFLER H.D., HEINZE V.: Toxoplasmosis after renal transplantation. *Clin Nephrol*, 1977; 8: 529-532.
19. RHODES R.H., DAVIS R.L., BERNE T.V., TATTER D.: Disseminated toxoplasmosis with brain involvement in a renal allograft recipient. *Bull Los Angeles Neurol Soc*, 1977; 42: 16-22.
20. BERT T., FINLAYSON M.: Two forms of encephalitis in opportunistic toxoplasmosis. *Arch Pathol Lab Med*, 1979; 103: 693-696.
21. GALVÃO M.M., CHOCAIR P.R., IANHEZ L.E., SABBAGA E.: Manifestações neuropsíquicas de toxoplasmosse em pacientes de alo-enxerto renal. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo*, 1980; 35: 48-51.
22. WILSON W.B., SHARPE J.A., DECK J.H.N.: Cerebral blindness and oculomotor nerve palsies in toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*, 1980; 89: 714-718.
23. HOOPER D.C., PRUITT A.A., RUBIN R.H.: Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine (Baltimore)*, 1982; 61: 166-188.
24. MEJIA G., LEIDERMAN E., BUILES M., et al.: Transmission of toxoplasmosis by renal transplant. *Am J Kidney Dis*, 1983; 11: 615-617.
25. GUERIN C., MIGUEL D., GENIN C., et al.: Toxoplasmosse généralisée chez un transplanté rénal. *Press Med*, 1986; 15: 979.
26. TSANACLIS A.M.C., MORAIS C.F.: Cerebral toxoplasmosis after renal transplantation — Case report. *Pathol Res Pract*, 1986; 181: 339-341.
27. MASON J.C., ORDELHEIDE K.S., GRAMES G.M., et al.: Toxoplasmosis in two renal transplant recipients from a single donor. *Transplantation*, 1987; 44: 588-591.
28. BELLI A.M., ELLIOTT C., HERON C.W.: Case of the month — An opportunity not to be missed. *Br J Radiol*, 1988; 61: 171-172.
29. RENOULT E., CHABOT F., AYMARD B., et al.: Generalized toxoplasmosis in two renal transplant recipients who received a kidney from the same donor. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 180-181.
30. JACOBS F., DEPIERREUX M., GOLDMAN M., et al.: Role of bronchoalveolar lavage in diagnosis of disseminated toxoplasmosis. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 637-641.
31. TOWNSEND J.J., Wolinsky J.S., Baringer J.R., JOHNSON P.C.: Acquired toxoplasmosis — A neglected cause of treatable nervous system disease. *Arch Neurol* 1975; 32: 335-343.
32. BARRY J.M.: Immunosuppressive drugs in renal transplantation — A review of the regimens. *Drugs*, 1992; 44: 554-566.
33. GOTTESDIENER K.M.: Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med*, 1989; 110: 1001-1016.
34. SARAIVA DA CUNHA J.G.: Infecções do sistema nervoso central em imunodeprimidos. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 1988; 11: 9-12.
35. BOUGNOUX M.E., NICAISE P., HEYER F., et al.: Diagnostic de la toxoplasmosse cérébrale chez les sidéens — Valeur de la recherche d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien. *Press Med*, 1990; 19: 1751-1753.
36. POTASMAN I., RESNICK L., LUFT B.J., REMINGTON J.S.: Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*, 1988; 108: 49-51.
37. KOVACS J.A.: Efficacy of atovaquone in treatment of toxoplasmosis in patients with AIDS. *Lancet*, 1992; 340: 637-638.
38. SIMON D.I., BROSIUS F.C., ROTHSTEIN D.M.: Sulfadiazine crystalluria revisited — The treatment of *Toxoplasma* encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 2379-2384.
39. DANNEMANN B., McCUTCHAN J.A., ISRAELSKI D., et al.: Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS — A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med*, 1982; 116: 33-43.
40. CALICÓ I., CABALLERO E., MARTINEZ O., et al.: Isolation of *Toxoplasma gondii* from immunocompromised patients using tissue culture. *Infection*, 1991; 19: 340-342.
41. HOLLIMAN R.E., JOHNSON J.D., SAVVA D.: Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in association with AIDS using the polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis*, 1990; 22: 243-244.