

Toxoplasmose ocular

Vanda Nogueira¹, Marco Liverani²

¹Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto

²Hospital Vila Franca de Xira

RESUMO

A toxoplasmose é causada pelo parasita *Toxoplasma gondii*, que infecta pelo menos um terço da população mundial. Embora a importância da infecção sistémica se resuma aos doentes imunodeprimidos e aos casos de infecção congénita, a toxoplasmose ocular (TO) é um problema global. Focam-se neste trabalho os principais avanços no conhecimento do parasita e na epidemiologia, diagnóstico e tratamento da TO. Considerada em tempos maioritariamente de transmissão congénita, sabe-se hoje que a infecção adquirida é a mais prevalente. Reconhece-se a ingestão de água contaminada como o principal modo de contágio, responsável pelas formas mais graves da doença. Novos genótipos mais virulentos foram identificados. Métodos de diagnóstico foram desenvolvidos para serem usados nas apresentações atípicas da doença, de especial importância na abordagem aos doentes imunodeprimidos. O melhor conhecimento das armas terapêuticas permite-nos usar esquemas de tratamento mais simples e com menos efeitos secundários. Novos dados sobre a profilaxia antibiótica secundária guiam-nos na prevenção das recorrências.

Palavras-chave

Toxoplasmose ocular, uveíte posterior, diagnóstico, tratamento, profilaxia.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infectious disease caused by the intracellular protozoan parasite *Toxoplasma gondii*, which infects approximately one third of the population worldwide. Systemic infection is usually asymptomatic but can be a serious threat in immunocompromised patients and in case of congenital infection. Ocular toxoplasmosis (OT) is on the other side a global problem and the leading cause of posterior uveitis. Novel aspects in the knowledge of this parasite and OT are discussed: epidemiology, diagnosis and treatment. OT has been considered for years mainly a congenital infection whilst nowadays acquired infection is thought to be more prevalent. Waterborne toxoplasmosis is increasingly recognized in outbreaks and in endemic areas. New and more aggressive strains were identified. Different diagnostic tests can be used in atypical cases, especially in immunocompromised patients. Drugs are better understood, helping to improve treatment rationale and reducing side effects. Finally we present new data on antibiotic's prophylaxis that may guide in the prevention of recurrences.

Key-words

Ocular toxoplasmosis, posterior uveitis, diagnosis, treatment, prophylaxis.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa causada pelo parasita *Toxoplasma gondii*, que afeta pelo menos um terço da população mundial. A grande maioria dos indivíduos infetados é assintomática. Todavia, doentes infetados por transmissão congénita e imunodeprimidos podem manifestar doença sistémica grave. Em indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose manifesta-se sobretudo por lesões oculares, sendo responsável por até 85% das uveítes infecciosas do segmento posterior¹.

EPIDEMIOLOGIA

O *Toxoplasma gondii* está presente em todos os continentes, embora as taxas de infeção nos países tropicais sejam mais altas, resultado de temperatura e humidade mais elevadas, factores favoráveis à maturação do parasita no solo. A prevalência de anticorpos na população mundial varia bastante, de 20% na América do Norte a 60-80% em França e no Brasil²⁻⁴. Tradicionalmente admitia-se que a origem da infeção humana estivesse no consumo ou manuseamento de alimentos contaminados crus ou insuficientemente cozinhados ou através do contacto com gatos ou com as suas fezes. No entanto, a importância da água contaminada tem emergido como modo de transmissão principal, responsável por vários surtos de toxoplasmose adquirida⁵⁻⁸. A via de infeção parece ser também importante para a apresentação clínica, já que a infeção adquirida por água contaminada parece ser mais grave do que a adquirida através da ingestão de carne insuficientemente cozinhada⁵.

A taxa de seroconversão aumenta com a idade e é problemática sobretudo em mulheres em idade reprodutiva, dado o risco de transmissão fetal no contexto de infeção recente. A transmissão transplacentar da toxoplasmose não ocorre num cenário de reativação aguda de uma infeção crónica, a não ser em mulheres imunodeprimidas ou no caso de infeção por um parasita com um genótipo diferente^{9,10}.

Até à década de 1980, a maior parte dos casos de toxoplasmose era considerada secundária a infeção congénita^{2,11,12}, o que era consistente com o facto de cerca de 80% dos indivíduos infetados congenitamente apresentarem lesões oculares¹³⁻¹⁵. No entanto, os dados mais recentes apontam para uma incidência de toxoplasmose congénita relativamente baixa, aliada a um número crescente de documentação de casos de toxoplasmose adquirida, anteriormente subestimada já que frequentemente assintomática. Considera-se hoje a toxoplasmose adquirida muito mais prevalente do que a congénita¹¹. Ao contrário do que

acontece na infeção congénita, apenas uma pequena percentagem de doentes com infeção adquirida desenvolve lesões oculares (2.5 a 3.8%)^{16,17}, mas o número absoluto de indivíduos com lesões associadas a infeção adquirida é muito superior ao número dos infetados congenitamente¹¹.

PATOGÉNESE

O *Toxoplasma gondii* é um parasita intracelular obrigatório com um ciclo de vida complexo, apresentando diferentes estádios morfológicos e metabólicos e reproduzindo-se tanto sexuada como assexuadamente. A reprodução sexuada do parasita dá-se no intestino do gato, formando oocistos que libertam esporozoítos. Os taquizoítos são a forma assexuada e têm a capacidade de se replicar rapidamente causando destruição dos tecidos. Existem ainda os quistos, que contêm centenas a milhares de bradizoítos e são a forma quiescente do parasita, sob a qual se deposita nos tecidos. Os parasitas podem assim infetar o Homem através de oocistos excretados nas fezes do gato (que infectam solos e água) ou através de quistos presentes na carne insuficientemente cozinhada de animais infetados. Depois da ingestão de água, frutas ou verduras infectadas, os oocistos transformam-se em esporozoítos. Se a infeção for adquirida através de carne infectada, os quistos sofrem ruptura e libertam bradizoítos. Qualquer uma destas duas formas é libertada no intestino do Homem, entra nas células epiteliais intestinais e multiplica-se rapidamente sob a forma de taquizoítos. Como consequência desta rápida replicação, as células sofrem ruptura disseminando a infeção por via hematogénea, podendo ultrapassar barreiras vasculares, como a hemato-encefálica e a hemato-ocular^{10, 18, 19}. Se a resposta imunitária do hospedeiro for adequada, os taquizoítos transformam-se em bradizoítos e persistem quiescentes nas células do hospedeiro sob a forma de quistos. Se o sistema imunitário estiver comprometido, a replicação dos taquizoítos persiste e aparecem as manifestações clínicas da doença, secundárias à destruição tecidual.

Em hospedeiros assintomáticos infetados, quistos de parasitas podem ser encontrados na retina, no cérebro e no tecido muscular esquelético e cardíaco. Em doentes imunodeprimidos, os quistos libertam bradizoítos e estes transformam-se por sua vez de novo em taquizoítos, reativando a infeção. Nos doentes imunocompetentes, a reativação também acontece, mas de uma forma mais controlada e localizada ao globo ocular, secundária a factores ainda pouco esclarecidos e não associada a infeção em outros órgãos.

A patogénese da toxoplasmose ocular (TO) é então o resultado de um equilíbrio delicado entre a virulência do parasita e a imunidade do hospedeiro. O *Toxoplasma*

gondii tem 3 linhagens genéticas com diferente virulência e distribuição geográfica. Os parasitas do tipo I são muito virulentos e originam uma resposta inflamatória exuberante e potencialmente muito destrutiva. Os do tipo II e III são menos virulentos e causam geralmente uma infecção crônica com poucas manifestações clínicas²⁰. Atualmente têm sido descritos novos genótipos recombinantes em áreas de grande prevalência da toxoplasmose ou associados a doença grave em outras partes do globo²¹⁻²⁴. A importância destes novos genótipos prende-se com o facto de serem muito mais agressivos e com a sua capacidade de re-infetar hospedeiros já imunizados contra os genótipos I-III (dado fundamental no planeamento dos programas de prevenção da toxoplasmose congénita)^{23, 25-27}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A TO manifesta-se habitualmente da segunda à quarta década de vida^{28,29}.

Causa na maior parte dos casos lesões oculares muito características, o que torna possível o diagnóstico clínico. Os sintomas e sinais sistémicos estão habitualmente ausentes. Os sintomas mais frequentes são a baixa da acuidade visual e o aparecimento de miodesópsias. Ao exame objectivo oftalmológico observa-se geralmente uma lesão de retinocoroidite focal, esbranquiçada, muitas vezes adjacente a cicatrizes antigas e acompanhada por uma reação inflamatória vítrea que pode ser exuberante, resultando na típica imagem em “farol de nevoeiro” (Figura 1 e 2). A inflamação pode atingir também outras estruturas como o nervo óptico e os vasos sanguíneos retinianos, mesmo em áreas distantes da

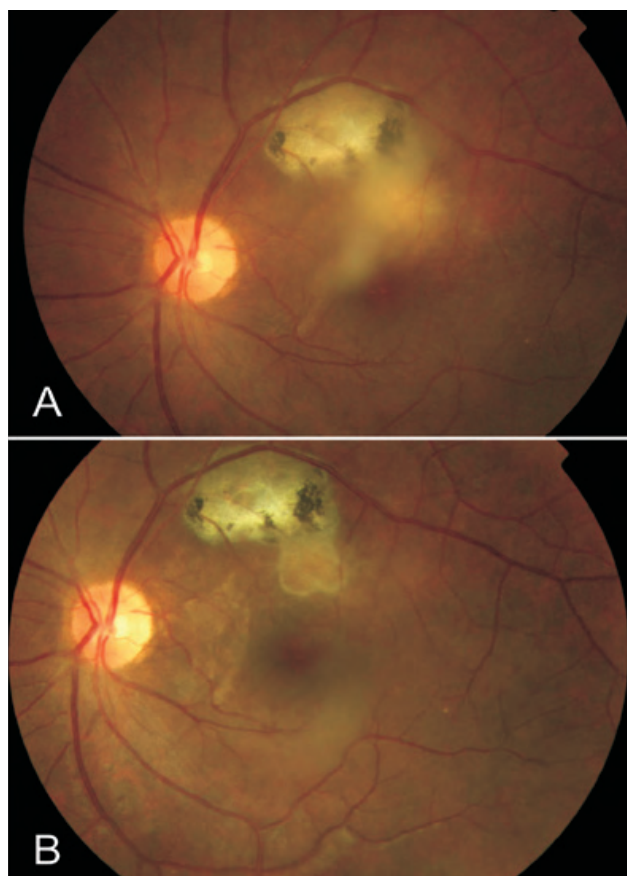


Fig. 1 | **A.** Lesão de retinocoroidite associada a toxoplasmose ocular. Lesão típica adjacente a cicatriz antiga com condensação vítrea suprajacente. **B.** A mesma lesão após 6 semanas de terapêutica antibiótica e com corticoides orais: melhor definição dos bordos, acumulação de pigmento e resolução da condensação vítrea.

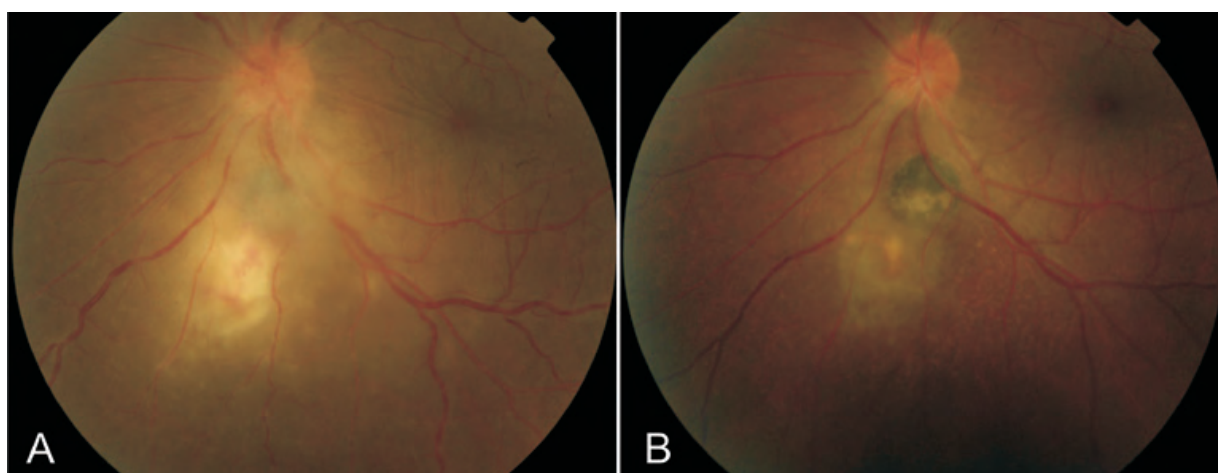


Fig. 2 | **A.** Lesão típica justa-papilar de retinocoroidite associada a toxoplasmose ocular, acompanhada de vasculite venosa, edema do disco óptico e edema macular. **B.** A mesma lesão após 8 semanas de terapêutica antibiótica e com corticoides orais.

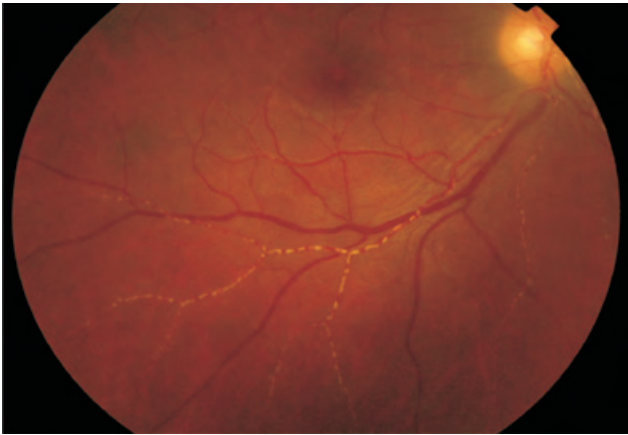


Fig. 3 | Periarterite de Kyrieleis.

lesão ativa de retinocoroidite. Afeta mais frequentemente as veias, embora as artérias também possam ser atingidas. O atingimento vascular pode causar oclusões ou dar origem à periarterite de Kyrieleis, nome dado a placas inflamatórias segmentares em torno das artérias retinianas (Figura 3). Pode existir inflamação do segmento anterior, granulomatosa ou não, associada ou não a elevação da pressão intra-ocular (PIO), habitualmente de acordo com o grau de inflamação vítrea. O grau de inflamação e a elevação da PIO variam bastante e parecem estar diretamente relacionadas com o tamanho da lesão e com a idade do doente³⁰. As lesões retinocoroideias permanecem ativas por habitualmente 1 a 3 meses, mostrando sinais progressivos de cicatrização como

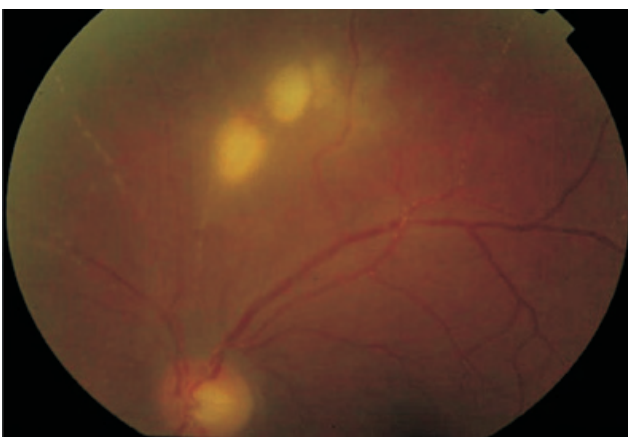


Fig. 4 | Toxoplasmose ocular em doente imunodeprimido por infeção por VIH. Apresentação atípica com dois focos activos de retinocoroidite, sem presença de cicatrizes anteriores. Observa-se ainda inflamação vascular, tanto venosa de um vaso adjacente a uma lesão, como arterial - periarterite de Kyrieleis.

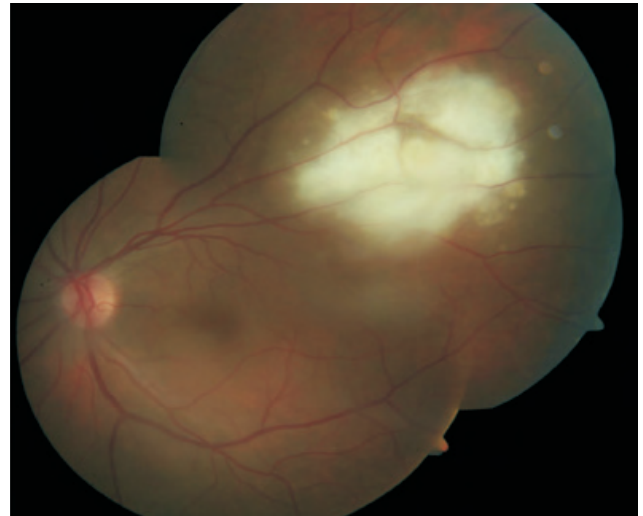


Fig. 5 | Apresentação muito atípica com lesão de grandes dimensões, sem cicatriz anterior e sem vitrite associada. O estudo do doente revelou infeção por VIH com células T CD4 15 células/mm³. É obrigatório neste contexto o diagnóstico diferencial com uma infeção viral retiniana.

a melhor definição dos bordos e a aquisição de pigmentação.

Embora classicamente se considere que a toxoplasmose congénita tem mais apetência para se manifestar por lesões maculares e bilaterais, não há evidência clínica de que as lesões causadas por infeção congénita apresentem características diferentes da adquirida³¹.

Os doentes imunocomprometidos apresentam geralmente formas atípicas da doença (Figura 4 e 5), com sinais clínicos menos característicos, o que demonstra a importância do sistema imunitário na apresentação desta patologia. O papel essencial da resposta imunitária está bem patente no facto de doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) estarem particularmente em risco quando o número de células T CD4 é inferior a 200 células/mm³. Estes doentes apresentam muitas vezes um curso clínico fulminante, com lesões retinianas de grandes dimensões, por vezes múltiplas e frequentemente não associadas a cicatrizes retinianas^{29, 31}. A inflamação do segmento anterior e do vítreo pode estar ausente, existindo uma discrepância entre a gravidade das lesões e a inflamação associada. Esta apresentação atípica está também presente em doentes imunodeprimidos por outras causas, como nos casos de imunossupressão farmacológica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TO é um diagnóstico clínico. A presença de um foco de retinite associado a uma cicatriz antiga

é tão típico que deve fazer pensar de imediato em TO. Nos casos em que as manifestações clínicas são menos óbvias, o diagnóstico diferencial faz-se habitualmente com as outras causas de retinite, como as infeções virais, a sífilis e também causas não infecciosas como a doença de Behçet. Nos doentes com apresentações atípicas, a exclusão de outras patologias é obviamente guiada pelos sinais que estão presentes, sendo difícil apresentar uma lista de possíveis diagnósticos diferenciais que se adapte a todos as situações. É nestes doentes que os exames laboratoriais adquirem importância.

Os testes serológicos são de pouca ajuda na TO. A maior parte dos doentes apresenta apenas IgG positiva, o que traduz exposição passada mas nada diz em relação à possível causa da inflamação ocular atual. Se o doente apresentar IgM e IgG positivas estamos na presença de uma infeção recente. Também a baixa avididade da IgG traduz infeção recente, estando os anticorpos com alta avididade presentes a partir do quarto mês pós-infeção^{32,33}. O teste de avididade é realizado em situações em que a altura exata da infeção é importante, como por exemplo em grávidas com IgG positiva detetada pela primeira vez.

Nos casos atípicos em que o diagnóstico não pode ser clínico tornam-se necessários testes mais invasivos, como a determinação da síntese intra-ocular de anticorpos específicos ou a pesquisa de ADN do parasita no humor aquoso ou no vítreo por análise com *polimerase chain reaction* (PCR). A primeira não é muito usada em Portugal e baseia-se na correlação entre os títulos de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* no humor aquoso e no sangue. É calculado pelo coeficiente de Goldmann-Witmer usando a seguinte fórmula: (IgG anti-*Toxoplasma gondii* no humor aquoso/ IgG total no humor aquoso)/ (IgG anti-*Toxoplasma gondii* no sangue/ IgG total no sangue). Um valor superior a 2 é considerado positivo para síntese intra-ocular de anticorpos específicos. No entanto, um coeficiente baixo não exclui a presença de TO, visto que o índice pode ser baixo como consequência da disrupção da barreira hemato-ocular, muitas vezes presente nas situações inflamatórias oculares^{16,34}.

A pesquisa de DNA do parasita no humor aquoso ou no vítreo é realizada sobretudo nos casos em a observação do fundo ocular é impossível pela inflamação vítrea ou na presença de grandes lesões necróticas da retina, em que o diagnóstico diferencial com as infeções virais é mandatário. Embora a especificidade deste teste seja alta, a sua sensibilidade é muito baixa, entre os 30 e os 40%^{35,36}. No entanto, em doentes imunodeprimidos a sensibilidade aumenta, podendo chegar aos 75%³⁶.

Comparando os dois métodos em doentes imunocompetentes, a pesquisa de anticorpos intra-oculares tem-se mostrado mais sensível para diagnosticar TO do que a análise por PCR, ao contrário do que acontece nas infeções virais do segmento posterior^{37,38,39}. Uma combinação dos dois testes

pode ser mandatária nos casos mais difíceis³⁵. Salienta-se ainda a importância do *timing* da investigação na seleção do método a utilizar. Enquanto a análise por PCR poderá ser positiva logo no início das manifestações clínicas, a pesquisa dos anticorpos intra-oculares tem maior sensibilidade se realizada pelo menos após uma semana de doença³⁷.

A angiografia fluoresceínica ou com verde de indocianina e o OCT macular ajudam pouco no diagnóstico de TO. Podem no entanto ser úteis para o diagnóstico diferencial em casos atípicos ou para estudar eventuais complicações da doença, como por exemplo as oclusões vasculares e o edema macular.

TERAPÊUTICA

A TO é uma doença autolimitada. Uma revisão recente da literatura concluiu não haver evidência científica a suportar o tratamento por rotina da retinocoroidite associada a TO⁴⁰. No entanto, a proliferação do parasita e a inflamação intra-ocular associada podem causar perda visual, tornando-se necessária a instituição de terapêutica em muitos doentes. O fármaco ideal deveria eliminar os parasitas sob todas as formas, destruir os quistos, atingir concentrações elevadas no segmento posterior e ter um perfil de tolerância aceitável⁴¹. Nenhum dos fármacos atualmente disponíveis preenche na totalidade estes critérios. Por não existir a terapêutica ideal e pelo facto de se tratar de uma doença autolimitada, o tratamento só é realizado em casos selecionados, aqueles que comportam um maior risco de perda visual. É consensual tratar as lesões do pólo posterior localizadas para dentro das arcadas vasculares, as que se localizam sob um vaso retiniano de grandes dimensões (para prevenir a sua oclusão) e as adjacentes ao disco ótico. A presença de papilite, de vitrite densa ou de descolamento seroso de retina também são critérios de tratamento. Os recém-nascidos e todos os doentes imunodeprimidos devem ser tratados.

O tratamento clássico da TO consiste na associação de pirimetamina (75 a 100 mg nos primeiros dois dias, seguido de 25 a 50 mg/dia) e sulfadiazina (2 a 4 g nos primeiros dois dias, seguido de 500 mg a 1g de 6-6 ou 8-8 horas). As doses não são consensuais, nem mesmo a necessidade da dose de indução. O ácido fólico (5 mg/dia) diminui o risco de leucopenia e de trombocitopenia associado à pirimetamina e deve ser prescrito, embora não invalide a necessidade da realização de hemograma semanal. A sulfadiazina, por outro lado, pode provocar uma reação alérgica grave. Os efeitos secundários da terapêutica clássica, o elevado número de comprimidos diários necessário para cumprir as doses referidas (diminuindo a *compliance* ao tratamento) e a dificuldade na obtenção destes fármacos fez proliferar a procura de um regime alternativo. E na realidade o trimetoprim-sulfametoxazol, a

clindamicina, a azitromicina, a minociclina e a espiramicina, todos têm demonstrado uma eficácia semelhante à terapêutica clássica⁴²⁻⁴⁵. Estes antibióticos são hoje a terapêutica de eleição de muitos oftalmologistas para a generalidade dos doentes com TO, sendo o trimetoprim-sulfametoxazol (160-800 mg 2x/dia) o mais prescrito.

Os corticóides sistémicos (1mg/kg/dia) são usados para acelerar o controlo da inflamação ocular e diminuir a destruição dos tecidos endoculares. A corticoterapia é geralmente instituída dois dias após o início da antibioterapia, mas pode ser necessária de imediato em alguns casos, como por exemplo no envolvimento grave do nervo ótico.

A antibioterapia é habitualmente realizada durante 6 semanas, mas este período é apenas indicativo, devendo a duração da terapêutica ser guiada pela resposta clínica. O mesmo acontece com a descontinuação dos corticóides. Períodos de tratamento mais longos são necessários por exemplo para tratar doentes imunodeprimidos e lesões que demoram mais tempo a apresentar sinais de cicatrização. A antibioterapia não deve ser suspensa enquanto o doente se mantém sob corticoterapia oral, podendo dar origem a um aumento de tamanho das lesões com destruição retiniana grave⁴¹.

Os midriáticos, os corticóides e os hipotensores oculares tópicos devem ser usados de acordo com a inflamação do segmento anterior e com a PIO.

A administração intra-vítrea pode oferecer uma superior concentração intra-ocular dos fármacos e reduzir os seus efeitos secundários sistémicos. Estas potenciais vantagens, associadas à generalização do tratamento intra-vítreo em outras doenças oculares, tem aumentado o interesse por este tipo de terapêutica. Dois estudos recentes compararam a eficácia da administração intra-vítrea da clindamicina associada a dexametasona com a terapêutica clássica^{46,47}. Não se registaram diferenças de eficácia entre os dois planos terapêuticos. A terapêutica intra-vítrea, apesar de ainda pouco estudada, poderá ser uma opção em situações particulares, como em grávidas ou em doentes com baixa tolerância sistémica aos antibióticos ou corticóides. Não é adequada ao tratamento de doentes com toxoplasmose primária nem aconselhável para doentes imunodeprimidos⁴⁶.

PREVENÇÃO

As medidas de prevenção primária são particularmente importantes nos doentes imunodeprimidos e nas mulheres seronegativas para toxoplasmose nos meses antes e durante a gravidez. Estas medidas incluem a lavagem cuidada de vegetais e frutas antes do seu consumo, evitar a ingestão de carne crua ou mal passada (o congelamento abaixo de 12°C durante 48 horas inativa os quistos), beber apenas água filtrada ou

fervida, usar luvas para o manuseamento de carne ou solo e evitar o contacto com gatos ou com as suas fezes. O rastreio periódico durante a gravidez é recomendado e a boa relação custo/benefício destes programas foi demonstrada por um estudo recente⁴⁸, mesmo em países com baixa prevalência de toxoplasmose.

A prevenção secundária, ou seja a prevenção da recorrência de retinocoroidite, assume maior importância em doentes imunodeprimidos e em indivíduos com recorrências de lesões que põem em risco a acuidade visual. O trimetoprim-sulfametoxazol (160-800 mg 3x/semana) mostrou-se eficaz na diminuição da taxa de recorrências em doentes imunocompetentes^{49,50}. No entanto, a duração ideal desta terapêutica bem como a dose indicada em doentes imunodeprimidos estão a ser investigadas. Um estudo recente sugere a terapêutica antibiótica profilática no primeiro ano após uma lesão ativa e em doentes idosos⁵¹, tendo concluído que estas situações são aquelas em que se regista uma taxa de recorrências mais elevada.

Também a profilaxia antibiótica em doentes submetidos a intervenção cirúrgica ocular tem sido objecto de debate. Um estudo de 2002 identificou um aumento do risco de reativação da toxoplasmose ocular com a cirurgia de catarata e propôs a profilaxia antibiótica para doentes com risco de perda visual⁵². Já este ano foi publicado um estudo retrospectivo de outro grupo, com a análise de 69 doentes com lesões cicatriciais de toxoplasmose submetidos a cirurgia intra-ocular sem terapêutica profilática⁵³. Identificaram recorrências em 4 doentes (dos 3 aos 17 meses após a intervenção cirúrgica). A taxa de reativação não foi superior ao esperado, o que contraria os resultados do estudo anterior.

CONCLUSÃO

A toxoplasmose é ainda hoje responsável por um grande número de doentes com baixa visão, tanto crianças com infeção congénita como adultos com infeção adquirida. Apesar de muitos avanços no diagnóstico e tratamento da TO, várias questões continuam sem resposta. Os métodos de diagnóstico evoluíram e oferecem-nos hoje a possibilidade de identificar a doença mesmo nos casos atípicos, em que o diagnóstico clínico é difícil. Mas precisamos de testes com maior sensibilidade. Também o tratamento evoluiu. Temos hoje antibióticos de mais fácil acessibilidade, com menos efeitos secundários e com esquemas de tratamento mais fáceis de cumprir, mantendo uma eficácia semelhante à terapêutica clássica. Mas o problema de base mantém-se: não dispomos ainda de um fármaco eficaz na eliminação dos quistos, que altere a história natural da doença, cure a infeção e previna definitivamente as suas recorrências. Continuamos ainda no caminho da solução ideal.

BIBLIOGRAFIA

1. Talabani H, Mergey T, Yera H, Delair E, Brezin AP, Langsley G, Dupouy-Camet J. Factors of occurrence of ocular toxoplasmosis. A review. *Parasite*. 2010;17:177-182.
2. Holland GN. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I – epidemiology and course of disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:973–988.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965–1976.
4. da Mata AP, Oréfice F. Toxoplasmosis. In: Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: WB Saunders. 2002;385–410.
5. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis: recent developments. *Exp Parasitol*. 2010;124:10 – 25.
6. Bowie WR, King AS, Werker DH, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC Toxoplasma Investigation Team. *Lancet*. 1997; 350:173 – 177.
7. Vaudaux JD, Muccioli C, James ER, et al. Identification of an atypical strain of *Toxoplasma gondii* as the cause of a waterborne outbreak of toxoplasmosis in Santa Isabel do Ivaí, Brazil. *J Infect Dis*. 2010;202:1226 – 1233.
8. Balasundaram MB, Andavar R, Palaniswamy M, Venkataspathy N. Outbreak of acquired ocular toxoplasmosis involving 248 patients. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:28 – 32.
9. Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr*. 2010;86:85 – 88.
10. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Darde ML, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis*. 2009;199:280 – 285.
11. Gilbert RE, Stanford MR. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol*. 2000;84:224 – 226.
12. Perkins ES. Ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1973;57:1 – 17.
13. Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al. Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol*. 1996; 122:309 – 324.
14. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116:2199–2205.
15. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1986;1;254 – 256.
16. Vasconcelos-Santos DV. Ocular manifestations of systemic disease: toxoplasmosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;23;543-550.
17. Noble AG, Paul L, Jaroslaw K, et al. Chorioretinal lesions in mothers of children with congenital toxoplasmosis in the National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Scientia Medica*. 2010;20;20 – 26.
18. Holland GN, O'Connor GR, Diaz RF, Minasi P, Wara WM. Ocular toxoplasmosis in immunosuppressed nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29;835-842.
19. Luf BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992;15;211-222.
20. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasmic chorioretinitis in the setting of acute toxoplasmosis. Ocular manifestations of systemic disease acquired toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23;277 – 282.
21. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC, Margolis TP. Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2001;184;633-639.
22. Ajzenberg D, Banuls AL, Su C, et al. Genetic diversity, clonality and sexuality in *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*. 2004;34;1185-1196.
23. Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, et al. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. *Clin Infect Dis*. 2007;45;88-95.
24. Khan A, Jordan C, Muccioli C, et al. Genetic divergence of *Toxoplasma gondii* strains associated with ocular toxoplasmosis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2006;12;942-949.
25. McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981 – 2009). *Clin Infect Dis*. 2012;54;1595-1605.
26. Carne B, Demar M, Ajzenberg D, Darde ML. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2009;15;656-658.
27. Delhaes L, Ajzenberg D, Sicot B, et al. Severe congenital toxoplasmosis due to a *Toxoplasma gondii* strain with an atypical genotype: case report and review. *Prenat Diagn*. 2010;30;902-905.
28. Friedmann CT, Knox DL. Variations in recurrent active toxoplasmic retinochoroiditis. *Arch Ophthalmol*. 1969;81;481-93.
29. Bosch-Driessen LE, Berendschot TT, Ongkosuwito JV, Rothova A. Ocular toxoplasmosis: clinical features and prognosis of 154 patients. *Ophthalmology*. 2002; 109;869-78.
30. Dodds EM, Holland GN, Stanford MR, Yu F, Siu WO, Shah KH, Ten Dam-van Loon N, Muccioli C, Hovakimyan

- A, Barisani-Asenbauer T. Intraocular inflammation associated with ocular toxoplasmosis: relationships at initial examination. *Am J Ophthalmol.* 2008;146; 856-865.
31. Maenza M, Schlüter D, Liesenfeld O, Schares G, Grosse U, Pleyera U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease *Progress in Retinal and Eye Research.* 2014;39;77-106.
 32. Cozon GJ, Ferrandiz J, Nebhi H, Wallon M, Peyron F. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17;32-36.
 33. Marcolino PT, Silva DA, Leser PG, Camargo ME, Mineo JR. Molecular markers in acute and chronic phases of human toxoplasmosis: determination of immunoglobulin G avidity by Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7; 384-389.
 34. Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19;255-261.
 35. Fekkar A, Bodaghi B, Touafek F, et al. Comparison of immunoblotting, calculation of the Goldmann-Witmer coefficient, and real-time PCR using aqueous humor samples for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2008;46;1965-1967.
 36. Fardeau C, Romand S, Rao NA, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134;196-203.
 37. Errera MH, Goldschmidt P, Batellier L, Degorge S, Heron E, Laroche L, Sahel JA, Westcott M, Chaumeil C. Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249;1837-1846.
 38. Villard O, Filisetti D, Roch-Deries F, Garweg J, Flament J, Candol E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, immunoblotting, and PCR for diagnosis of toxoplasmic chorioretinitis. *J Clin Microbiol.* 2003;41;3537-3541.
 39. Harper TW, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Polymerase chain reaction analysis of aqueous and vitreous specimens in the diagnosis of posterior segment infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2009;147;140-7.
 40. Rajapakse S, Chrisan Shivanthan M, Samaranyake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health.* 2013;107;162-169.
 41. Garweg JG, Stanford MR. Therapy for ocular toxoplasmosis: the future. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21; 300-305.
 42. Holland G, Lewis K. An update on current practices in the management of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6);102-114.
 43. Stanford MR, Gilbert RE. Treating ocular toxoplasmosis: current evidence. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(2);312-315.
 44. Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2005;11;1876-1882.
 45. Balaskas K, Vaudaux J, Boillat-Blanco N, Guex-Crosier Y. Azithromycin versus Sulfadiazine and Pyrimethamine for non-vision-threatening toxoplasmic retinochoroiditis: a pilot study. *Med Sci Monit.* 2012;18;296-302.
 46. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, et al. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology.* 2011;118(1);134-141.
 47. Baharivand N, Mahdavi A, Fouladi RF. Intravitreal clindamycin plus dexamethasone versus classic oral therapy in toxoplasmic retinochoroiditis: a prospective randomized clinical trial. *Int Ophthalmol.* 2013;33(1);39-46.
 48. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5;1333.
 49. Silveira C, Belfort R Jr, Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol.* 2002;134;41-46.
 50. Felix JP, Lira RP, Zacchia RS, Toribio JM, Nascimento MA, Arieta CE. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of *Toxoplasma gondii* retinochoroiditis: randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2014;157;762-766.
 51. Reich M, Ruppenstein M, Becker MD, Mackensen F. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina.* 2014;0;1-11.
 52. Bosch-Driessen LH, Plaisier MB, Stijlma JS, Van der Lelij A, Rothova A. Reactivations of Ocular Toxoplasmosis after Cataract Extraction. *Ophthalmology.* 2002;109;41-45.
 53. Heringer GC, Oueghlani E, Dell'Omo R, Curi AL, Oréfice F, Pavésio CE. Risk of reactivation of toxoplasmic retinitis following intraocular procedures without the use of prophylactic therapy. *Br J Ophthalmol.* 2014 Sep;98(9);1218-20.