

TOXOPLASMOZA – TRATAMENTUL FORMELOR CLINICE PARTICULARE ȘI TRATAMENTUL PROFILACTIC

Luminița Felicia Ristea *, Liliana Voinea *, Anca Bădărău **

REZUMAT

Lucrarea prezintă câteva scheme de tratament curativ în toxoplasmoză în funcție de forma clinică (benignă, generalizată gravă, a gravidei, a nou-născutului, a persoanelor imunodeficiente). De asemenea este prezentat și tratamentul profilactic al afecțiunii.

Cuvinte cheie: toxoplasmoză oculară, nou-născut, imunodeficiență, tratament profilactic.

ABSTRACT

Toxoplasmosis- Treatment of particular clinical forms and prophylaxis

The paper presents patterns of curative treatment according to the clinical aspects (benign, generalized, in pregnant woman, newborns and patients with immunodeficiency syndrome). It also presents prophylactic treatment of the disease.

Key words: ocular toxoplasmosis, pregnancy, newborn, immunodeficiency syndrome, prophylactic treatment.

1. SCHEME DE TRATAMENT ÎN FUNCȚIE DE FORMA CLINICĂ

1.1. TOXOPLASMOZA BENIGNĂ GANGLIONARĂ

Această formă se vindecă spontan. În caz de astenie importantă se prescrie Spiramicină 21 de zile (3 g/zi adult, 50-100 mg/kg/zi copil). Excepțional, în formele extrem de asteniente și prelungite se poate prescrie asociația Pirimetamină + sulfamidă.

1.2. TOXOPLASMOZA GENERALIZATĂ GRAVĂ

Pirimetamină + Sulfadiazină sau Pirimetamină + Sulfadoxină 2 cure de o lună, cu o lună intercalară în care se folosește Spiramicina sau Cotrimoxazolul.

Sau cure de 15 zile cu 15 zile pauză timp de 3-6 luni cu Pirimetamină (100 mg în prima zi, apoi 50mg/zi) + Sulfadiazină (4-6 g/zi) + Spiramicină (2-6g/zi) + Acid folic.

Sau cure de 1 lună cu 15 zile pauză cu Fansidar (1cp./20 kg) + Spiramicină (2-6 g/zi) + Acid folic

1.3. TOXOPLASMOZA GRAVIDEI

La orice gravidă la care s-a produs seroconversia în timpul sarcinii, Spiramicina (3-4g/zi) în cure de 21 zile, cu interval liber de 10 zile, în primele două trimestre, iar în ultimul trimestru se poate prescrie Pirimetamină + Sulfadiazină sau Sulfadoxină.

În situația în care se confirmă boala la copil (puncția sângelui fetal și/sau lichidului amniotic) se prescrie asociația Pirimetamină (100 mg în prima zi, apoi 25-50 mg/zi) + Sulfadiazină (4-6 g/zi) în cure de 3 săptămâni alternativ cu Spiramicină. Acest tratament de la pozitivarea diagnosticului antenatal și continuat în primul sau primii ani de viață a ameliorat prognosticul pe termen lung al toxoplasmozei

congenitale, dezvoltarea psihomotorie fiind de obicei normală, în ciuda manifestărilor severe la naștere.

În funcție de vârsta sarcinii, de posibilitatea afectării produsului de concepție și de opțiunea bine documentată a părinților se poate recurge la întreruperea cursului sarcinii.

1.4. TOXOPLASMOZA CONGENITALĂ A NOU-NĂSCUTULUI

La confirmați: cure alternative de Spiramicină (50-100 mg/kg/zi) – 6 săptămâni și Pirimetamină (0,5-1 mg/kg/zi) + Sulfadiazină (50-150 mg/kg/zi) + Acid folic – 4 săptămâni timp de 1 an sau chiar 2 ani. În cazuri severe tratamentul Pirimetamină – Sulfadiazină – Acid folic nu se întrerupe în primele 6 luni, continuând apoi prin alternanță cu Spiramicina la o lună. În caz de retinocoroidită se recomandă și Prednison. Tratamentul se reia când apare o creștere serologică. Peste vârsta de un an se poate recurge la Fansidar (1 cp./20 kg la 8-10 zile) alternativ cu Spiramicină.

Tratamentul toxoplasmozei congenitale în primul an de viață pare să influențeze riscul ocular ulterior. Astfel, Desmont consideră că frecvența recidivelor tardive la copiii tratați scade de la 80% la 10%. În primii doi ani de viață examenul serologic și al fundului de ochi se practică la 3 luni, apoi anual.

La suspecți: Spiramicină (50-100 mg/kg/zi) în cure de 21 zile, cu 10 zile pauză sau o lună cu o pauză până la tranșarea diagnosticului (În mod normal serologia se negativează în maxim 10 luni).

Studii efectuate pe loturi de nou-născuți cu toxoplasmoză congenitală au putut aprecia evoluția leziunilor oculare. Astfel Couvreur, Desmonts și Aron-Rosa arată că în urma tratamentului cu Pirimetamină + Sulfadiazină + Acid folic alternând cu Spiramicină frecvența de apariție a unor noi focare a fost de 8%. Majoritatea recidivelor s-a produs până la vârsta de un an. Recidivele au fost mai frecvente la copiii care au primit o singură cură (26%), față de cei cu mai multe cure (5-7%).

*Dr.Luminița-Felicia Ristea, Dr.Liliana Voinea – Clinica Oftalmologie Spitalul Universitar București

**Dr.Anca Bădărău – Catedra de Fiziologie UMF București

1.5. TOXOPLASMOZA DOBÂNDITĂ

În general este rar ca o gazdă imunocompetentă să necesite tratament, deoarece boala se autolimează. O situație specială o constituie toxoplasmoza prin accident de laborator, deoarece infestarea poate fi masivă.

1.6. TOXOPLASMOZA IMUNODEPRIMATULUI

Se tratează întotdeauna cu antiparazitare, corticoizii fiind teoretic contraindicați. Administrarea lor nu se poate face decât în situații bine întemeiate, sub control tomografic cerebral, care să ateste că leziunile nu se extind. Se discută folosirea lor în cazul tulburărilor grave de conștiință, imaginilor de edem cerebral cu deplasarea la TC a structurilor mediane. Utilizarea lor nu va depăși 7-15 zile. Tratamentul la imunodeprimanți este o urgență. Se tratează și formele care nu au decât semne la TC sau RMN. Se preferă asociația Pirimetaminei (200mg în prima zi, apoi 50-100 mg/zi) + Sulfadiazină (4-6 g/zi) + Acid folinic (10-20 mg/zi) 3-6 săptămâni. Răspunsul favorabil la acest tratament se înregistrează în 75-90% din cazuri. În caz de reacții adverse cutaneomucoase se folosește asociația Pirimetamină + Clindamicină (2,4 – 3,6 – 4,8 g/zi). În caz de lipsă de răspuns sau intoleranță la schemele precedente se adaugă Minociclina sau se folosește Pirimetamină + Sulfadiazină + Acid folinic, Pirimetamină + noile macrolide (Claritromicină: 2 g/zi, Azitromicină: 1,2 – 1,5 g/zi, Roxitromicină) sau Pirimetamină + Dapsone (100 mg/zi) sau Pirimetamină + Atovaquone (3g/zi). Se discută și rolul interferonului. Spiramicina s-a dovedit ineficientă în tratamentul profilactic sau curativ al encefalitei toxoplasmice la pacienții cu SIDA. Absența efectului pe formele chistice justifică tratamentul de întreținere de lungă durată, cu 1/2 din doza de atac (Pirimetamină 25-50 mg/zi + Sulfadiazină 3g/zi) sau Atovaquone 3g/zi. Profilaxia se poate realiza și cu 2-4 cp./zi Trimetoprim – Sulfametoxazol zilnic sau 4 cp./zi, 2 zile pe săptămână, dar cu efect mai redus decât asociația Pirimetamină + Sulfadiazină. Asociația Pirimetamină + Clindamicină 1,2 g/zi (cel puțin) în tratamentul de întreținere nu a fost suficient testată. Folosirea Fansidarului în tratamentul de întreținere este limitată de toxicitatea sa mai mare chiar decât a asociației Pirimetamină + Sulfadiazină. TC se folosește pentru urmărirea rezultatului tratamentului leziunilor cerebrale. Anticonvulsivantele se folosesc la cei cu convulsii, dar pe o perioadă scurtă, datorită interacțiunilor medicamentoase. Datorită riscului hematotoxic al Zidovudinei și datorită interacțiunii ei cu efectul Pirimetaminei, se recomandă întreruperea Zidovudinei în perioada tratamentului de atac. Riscul recidivelor la întreruperea tratamentului de atac este estimat la 50-80% din cazuri, iar riscul reușitelor la pacienții care sunt în tratament de întreținere este de 20-30%.

La pacienții cu SIDA seronegativi pentru T.g. este necesară profilaxia infecției parazitare prin măsuri igienodietetice precum și determinări serologice repetate pentru a surprinde momentul infecției. La pacienții seropozitivi pentru T.g. cu CD4⁺ sub 200/mm³, se discută necesitatea unei profilaxii cu Pirimetamină.

2. TRATAMENTUL PROFILACTIC

2.1. MĂSURI ÎNDREPTATE ÎMPOTRIVA REZERVORULUI DE INFECȚIE

Sunt necesare măsuri sporite față de principalul rezervor, pisica, a cărei creștere să fie permisă numai cu supraveghere veterinară. Administrarea de Toltrazuril în doză de 5 mg/kg/zi la pisici timp de 30 de zile din momentul infectării experimentale cu carne conținând chisturi determină supresia eliminării de oochisturi la majoritatea lor. În cazul în care s-a constatat eliminarea de oochisturi, numărul acestora a fost redus cu 99,5%, iar perioada de patență a fost de 1 zi.

Este necesară aplicarea măsurilor de inactivare a produselor animaliere în diverse compartimente (abatoare, întreprinderi prelucrătoare de produse și subproduse animaliere), asigurarea cadrului organizatoric și tehnic pentru colectarea și prelucrarea cadavrelor, avorturilor și învelișurile fetale de la animale. La sacrificarea animalelor pentru consum public se impune urmărirea toxoplasmozei prin aplicarea de tehnologie corespunzătoare fluxurilor de sacrificare, cel puțin în zone cu situații epidemiologice grave. În toate unitățile de profil este necesară ridicarea parametrilor de sanitație și limitarea pisicilor și rozătoarelor din sectoarele zootehnice. Potențialul invazional în focalitățile naturale silvatică va trebui în mai mare măsură cunoscut, stabilindu-se metode eficiente de supraveghere. Se va crea cadrul igienico-sanitar și tehnologic în bazele de cercetare în direcția toxoplasmozei, cu filtraj riguros și distrugerea reziduurilor.

Deoarece infestarea prin chisturi tisulare este pe primul loc, o serie de măsuri trebuie să se adreseze consumului de carne. Astfel, omorârea chisturilor din carne se poate face prin preparare termică la 66° C, prin înghețare timp de 1 zi la - 12° C sau prin sterilizare prin iradiere gamma cu 50 kilorads Cesium 137.

2.2 MĂSURI ÎNDREPTATE ÎMPOTRIVA CĂILOR DE TRANSMITERE

Este necesară activitatea educațională în colectivități cu risc crescut, dar și în întreaga populație pentru cunoașterea căilor de infectare cu T.g.

2.3 MĂSURI DE PROTECȚIE A MASEI RECEPTIVE

2.3.1. MĂSURI CU CARACTER GENERAL

Se adresează persoanelor seronegative pentru T.g. și care intră într-una din următoarele categorii: gravide, infectați HIV, în tratament cu imunodepresoare, personal cu risc profesional. Anumiți autori au ridicat problema obligativității examenului serologic și la tinerele care se adresează pentru tratament contraceptiv. Măsurile constau în instruirea cu privire la consumul de carne bine prelucrată termic sau consumul ei afumată, marinată sau după ce a fost congelată, spălare atentă a legumelor și fructelor, hrănirea pisicilor cu alimente speciale, sterilizate, evitarea contactului cu excrementele pisicii (tăvița pisicii va fi sterilizată 5 minute cu apă clocotită), evitarea atingerii gurii și ochilor la manipularea cărnii, după care mâinile vor fi spălate cu atenție, la fel ca și suprafețele din bucătărie care au fost atinse de carnea crudă. Evitarea contactului muștelor sau altor insecte cu alimentele. Purtarea de mănuși la grădinărit.

La pacienții imunodeprimați supravegherea serologică se

face de trei ori pe an, iar la gravide în fiecare lună. În țări cum sunt Franța, Belgia, Austria, Luxemburg aceste măsuri sunt legiferate, iar în altele, cum ar fi Suedia sunt în curs de evaluare. În Anglia, screening-ul pentru toxoplasmoză la gravide nu este considerat necesar. În Franța, unde și prevalența bolii este foarte mare, există o serie de dispoziții legale foarte stricte.

Decretul din 17 martie 1978 stabilește că eliberarea certificatului prenupțial pentru femeile sub 50 de ani presupune examen serologic pentru rubeolă și toxoplasmoză, iar dacă determinările pentru toxoplasmoză nu evidențiază seroconversia, acestea vor fi repetate dacă examenul s-a efectuat cu mai mult de 3 luni înaintea consultației prenupțiale.

Circulara din 27 septembrie 1983 enumerează măsurile profilactice care vor fi aduse la cunoștința gravidei seronegative pentru toxoplasmoză: consumul de carne suficient preparată termic, spălarea corectă a crudităților, hrănirea pisicilor de apartament cu alimente speciale sau cu carne prelucrată termic, evitarea curățeniei la locul unde pisica își face necesitățile sau efectuarea acestora cu mănuși de protecție, după care mâinile vor fi bine spălate.

Hotărârea din 19 aprilie 1985 stabilește obligația depistării serologice a toxoplasmozei în cursul sarcinii.

Hotărârea din 3 aprilie 1986 fixează nomenclatura actelor de biologie medicală: diagnosticul serologic al toxoplasmozei cu tiraj (în UI pentru IgG) prin cel puțin două tehnici diferite. Dacă examenul este efectuat în cursul sarcinii, o tehnică se va adresa obligatoriu IgM.

Decretul din 14 februarie 1992 instaurează obligația de supraveghere lunară în cursul sarcinii la gravidele seronegative. Conservarea serului este obligatoriu 12 luni.

Decretul din 24 mai 1994 precizează obligativitatea serologiei pentru toxoplasmoză cu ocazia oricărei prelevări de organe, țesuturi sau celule de origine umană. În caz de transplant, medicul trebuie să se asigure că serologia este practică înaintea intervenției.

În cazul femeilor cu accidente obstetricale multiple (avorturi, născuți morți) la care se confirmă etiologia toxoplasmică (afectarea fătului prin metrită toxoplasmică), se recomandă tratament prealabil cu Pirimetamină începând din prima zi a ciclului, 50 mg/zi 3 zile, apoi 25 mg/zi 18 zile, cu pauză de o lună, 3 cure în total.

În regiunile în care prevalența toxoplasmozei este ridicată, se recomandă profilaxia la pacienții infectați HIV când CD4+ sunt sub 200/mm³. Asociația Trimetoprim – Sulfametoxazol este cea mai bună alegere, chiar dacă eficacitatea nu este de 100%. Doza minimă este de 2 cp./zi (160 mg = 80 mg). S-a încercat și profilaxia cu 4 cp./zi, de două ori pe săptămână. O eficacitate crescută s-a obținut cu 4 cp./zi, dar această doză nu poate fi întotdeauna administrată datorită hematotoxicității. Administrarea a 2 cp./zi la două zile s-a dovedit fără eficiență.

La receptorii seronegativi ai unui transplant de cord de la un donator seropozitiv se administrează Pirimetamină, deoarece riscul de toxoplasmoză diseminată este de 50%.

La receptorii seropozitivi ai unui transplant de măduvă de la donator seronegativ se face profilaxie cu Fasindar 1 cp./20 kg/ săptămână pentru toxoplasmoză și pneumocistoză 6 luni după greșă. Cotrimoxazolul este în curs de evaluare.

2.3.2 IMUNOPROFILAXIA ÎN TOXOPLASMOZĂ

Ideea realizării unui vaccin în toxoplasmoză a pornit de la observarea faptului că infecția cronică persistentă se asociază cu imunitate antitoxoplasmică pe toată durata vieții.

Odată câștigată această imunitate, consecințele infecției asupra gazdei scad considerabil: boala clinică e foarte ușoară și transmiterea transplacentară este oprită. Explicația constă în faptul că imunitatea, celulară sau umorală, este dirijată împotriva tahizoților. Bradizoții scapă atacului celulelor imune.

Primul vaccin cu toxoplasme omorâte a fost preparat și experimentat de Beverley și col. în 1971 (tulpina Beverley).

Un vaccin cu toxoplasme iradiante din tulpina RH Sabin (capabile de penetrare dar nu și de endodiogenie) a fost elaborat de Seah și Hucal în 1974, dovedind imunigenitate la șoareci.

S-a obținut o tulpină de toxoplasmă "incompletă", numită S48, care nu dă forme de chisturi tisulare (bradizoți), nu persistă în organismul gazdei și dă imunitate de lungă durată. Această tulpină a fost izolată în 1958 în Noua Zeelandă, din cotiledonul fetal al unui miel avortat. A fost utilizată prima dată în 1983 de Wilkins și O'Connell într-un studiu de vaccinare la ovine, observându-se apariția unei protecții semnificative. Tulpina S48 a fost supusă unui pasaj bisăptămânal intraperitoneal la șoareci până în 1988. Vaccinul produs, numit TOXOVAX, conține tahizoți modificați, cu un ciclu de viață incomplet; aceștia și-au pierdut capacitatea de a forma chisturi tisulare sau oochisturi, fapt demonstrat la ovine, pisici și șoareci. Pentru evitarea contaminării, acest tip de tahizoți se obține in vitro. Vaccinul concentrat conține 108 tahizoți în 5 ml de solvent. La ovinele vaccinate, numărul de tahizoți care ajung la placentă se reduce substanțial sau aceștia se transformă în bradizoți. Se subliniază faptul că tahizoții S48 dispar complet din animalele vaccinate și cu toate acestea celulele T cu memorie rămân prezente. Studiile din Noua Zeelandă arată că Toxovax, vaccin viu atenuat, este eficient în reducerea pagubelor economice cauzate de Tg. la ovine și caprine. Acest vaccin îndeplinește multe din criteriile necesare: biohazard scăzut, absența reacțiilor adverse ale gazdei, imunitate de durată, producție relativ ușoară a unor cantități mari, costuri de producție reduse. Dezavantaje: stabilitate mică (numărul tahizoților scade cu 30% în 2 săptămâni), nu poate fi aplicat la om deoarece poate exista riscul revenirii la fenotipul patogenic.

În SUA a intrat pe piață un vaccin viu ce conține chisturi tisulare ale unei tulpini mutante de Tg. (T-263). Administrat per os la pisici, acest vaccin previne formarea oochisturilor de Tg.

Aplicarea unui vaccin la om presupune omorârea parazitului și selectarea unei fracțiuni antigenice eficiente în dezvoltarea imunității gazdei. Au fost identificați 2 antigeni parazitari posibili candidați la producerea vaccinului: antigenul de membrană P30 și antigenul excretor/secretor P24. Acesta din urmă nu a demonstrat o activitate de reducere a chisturilor tisulare și de prevenire a toxoplasmozei congenitale.

Antigenul P30 a avut o acțiune paradoxală la șoareci, oferind protecție sau exacerbând infecția, în funcție de adjuvantul folosit. Studii ulterioare au arătat că efectul unui antigen depinde de adjuvantul utilizat. De asemenea, adjuvantul Freund complet inhibă răspunsul protector, pe când adjuvanți ca lipozomii și NISV (non ionic surfactant vezicles) îl stimulează considerabil. Explicația este că NISV sau lipozomii stimulează răspunsul limfocitelor CD8+ și Th 1 cu producerea de IFN γ și IL 2.

Cercetări interesante se desfășoară în Japonia unde Osaki prepară un vaccin din subunități antigenice și altul din ARN și poliribonucleotide sintetice, ambele determinând

răspunsuri imunogenice la șoareci.

Se află în curs de cercetare și experimentare vaccinuri preparate pe bază de recombinanți genetici ai unor subunități antigenice ale Tg.

Pornind de la studii pe modele animale, s-a dovedit că mecanismul principal este răspunsul limfocitului T împotriva antigenului de suprafață al Tg. SAG1. S-a recurs la clonarea și exprimarea SAG1 la *E. coli*, obținându-se un recombinat SAG1r. Acesta este puternic imunogen, iar anticorpii anti SAG1 r recunosc SAG1 nativ. SAG1 s-a folosit la imunizarea șoarecilor. S-a constatat obținerea unor anticorpi care reduc capacitatea de aderență și invazie a Tg. în celula gazdă. S-a observat și creșterea semnificativă a supraviețuirii șoarecilor imunizați infectați cu o sușe virulentă, comparativ cu un grup martor.

Realizarea unor vaccinuri cu utilizare populațională ridică încă multe obstacole.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander J, Roberts C W, Brewer J M. Progress toward the development of a vaccine against congenital toxoplasmosis: identification of protective and the selection of adjuvants. Smith J E. *Toxoplasmosis*. NATO ASI Series. Series H. Cell Biology; Vol 78. Springer – Verlag Berlin 1993, 217 – 29
2. Araujo F G. Synergistic drug combinations in the treatment of toxoplasmosis. Smith J E. *Toxoplasmosis*. NATO ASI Series. Series H. Cell Biology; Vol 78. Springer – Verlag Berlin 1993, 181 – 90
3. Bloch-Michel E, Couvreur J, Thulliez Ph. Toxoplasme oculaire. În *Encycl Med Chir, Ed Techniques Paris, Ophthalmologie 21239 B¹⁵ 1992, 8p*
4. Boss H J. Development of a live vaccine against ovine toxoplasmosis. Smith J E. *Toxoplasmosis*. NATO ASI Series. Series H. Cell Biology; Vol 78. Springer – Verlag Berlin 1993, 231-43
5. Cassoux N, Guiguen Cl, Camin A – M. Toxoplasme de L'enfant. Urvoy M. *Les uveites de l'enfant*. Rapport annuel numero special novembre 1997. BSOF 1997; 98: 189-205
6. Caumes E, Lheriteau F, Gentilini M. Cotrimoxazole prophylaxis for toxoplasmosis. *Ann Intern Med* 1993; 118:395
7. Chang H R. Toxoplasma gondii: Chemotherapy. Smith J E. *Toxoplasmosis*. NATO ASI Series H. Cell Biology; Vol 78. Springer – Verlag Berlin 1993, 191-8
8. Cochereau-Massin I, Le Hoang P, Lautier-Frau M, Zerdoun L, Robinet M, Marcel P, Girard B, Katlama Ch, Leport C, Rozenbaum W, Coulaud J P, Gentilini M. Ocular toxoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 130-5
9. Dauschies A. Prevention of excretion of toxoplasma oocysts by medication of cats with Toltrazuril. *EMOP VII, 2-6 IX 1996, Parma, Italy, 456*
10. Douche C, Benabdesselam A, Mokhtari F, Le Mer Y. Interet de la prevention de la toxoplasme congenitale. *J Fr Ophthalmol* 1996; 19: 330-4
11. Dubey J P. Strategies to reduce the spread of Toxoplasma gondii to man and animals. *ICOPA VIII, 10-14 X 1994, Izmir, Turkey, 31*
12. Evengard B, Malm G, Andersson C, Ivarsson S, Wiklund S. Preliminary results from neonatal screening project for congenital toxoplasmosis in Sweden. *ICOPA IX 24-28 VIII 1998, Makuhari Chiba, Japan, 345*
13. Farthing Ch, Rendel M, Currie B, Seidlin M. Azithromycin for cerebral toxoplasmosis. *Lancet* 1992; 339: 437-8
14. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. Pergamon Press New York 1991, vol 2, 985-7, 1294-1306
15. Hudde T, Althaus C, Schimkat M, Sundmacher R. Treatment of toxoplasmosis retinochoroiditis with atovaquone in an immunocompetent patient. *Klin Mbl Augenheilk* 1996; 209: 232-6
16. Ivan A, Azoicăi D. *Vaccinologie*. Polirom Iași 1995, 218
17. Jeannel D, Costagliola D, Niel G, Hubert B, Danis M. What is know about the congenital toxoplasmosis? *Lancet* 1990; 336: 359-61
18. Johnson A M. Progress on recombinant vaccines against toxoplasmosis *EMOP VII, 2-6 IX 1996, Parma, Italy, 457*
19. Leport C, Remington J S. Toxoplasme au cours du SIDA. *Presse Med* 1992; 21: 1165-71
20. Lopez J S, Desmert M D, Masur H, Mueller B U, Pizzo Ph A, Nussenblatt R B. Orally administered 566C80 for treatment of ocular toxoplasmosis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 331-2
21. McLeod R. Early and longitudinal evaluation of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 38-72
22. Olteanu Gh, Panaitescu D, Gherman I, Șuteu E, Rădulescu S, Coșoroabă J, Stratulat Gh, Brănescu V, Nicolae Șt, Ionescu V, Pavel A, Vulcu L, Băcilă M, Băcilă E. Probleme ale parazitozoonozelor spre sfârșit de mileniu în România. *Rev Rom Parazitol* 1996; VI (1-2): 1-32
23. Panaitescu D, Steriu D, Ștefanioiu V, Pop M. Research on congenital toxoplasmosis. *Rom Arch Microbiol Immunol* 1995; 54: 313-24
24. Paris L. Toxoplasme. În Nozais J-P, Datry M, Paris L. *Traite de parasitologie medicale*. Ed Pradel Paris 1996, 147-169
25. Pavesio C E, Lightman S. Toxoplasma gondii and ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 1099-107
26. Petersen E, Nielsen H V, Christiansen L. Immunization with *E. coli* produced recombinant T. gondii SAG1 with a;um as adjuvant protect mice against lethal infection with Toxoplasma gondii. *Vaccine* 1998; 16: 1283-9
27. Peyron Fr, Vallon M, Bernardoux Ch. Long-term follow-up of patients with congenital ocular toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 993-4
28. Podzamczar D, Miro J M, Bolao F, Gatell M, Cosin J, Sirera G, Domingo P, Laguna F, Santamaria J, Verdejo J. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine – pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1995; 123: 175-80
29. Rădulescu S, Meyer A E. *Parazitologie medicală*. Ed All București 1994, 110-26, 323-7
30. Remington J S, Vilde J L. Clindamycin for toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Lancet* 1991; 338: 1142
31. Sagmeister M, Gessner U, Kind C, Horisberger B. Cost-benefit analysis of screening for congenital toxoplasmosis. *Schw Med Wschr* 1995; 125 (Suppl 65): 103-12 S
32. Schimkat M, Althaus C, Armbrrecht C,

Jablonowski H, Sundmacher R. Treatment of toxoplasmosis retinochoroiditis with atovaquone in an AIDS patient. *Klin Mbl Augenheilk* 1995; **206**: 173-7

33. Van Knapen F. Veterinary public health aspects of toxoplasmosis. *AMOP VII*, 2-6 IX 1996, Parma, Italy, 459

34. Wallon M, Mallaret M R, Mojon M, Peyron F. Toxoplasmosis congenitale, evaluation de la politique de prevention. *Presse Med* 1994; **23**: 1467-70

35. World Health Organisation. Toxoplasmosis. In *Drugs used in parasitic diseases*. WHO Geneva 1995, 65-73

36. Yano A, Norose K, Yang T-H, Luo B-T, Ueda M, He N, Yamashita K, Aosai F. A basic study for developing vaccines against *Toxoplasma gondii* by using surface plasmon resonance. *ICOPA VIII*, 10-14 X 1994, Izmir, Turkey, 63