



Giuseppina Monteleone¹, Massimo Lorusso², Luigifilippo Magno³, Francesco Boscia⁴, Giovanni Alessio⁵, Tommaso Micelli Ferrari⁶

¹ Medico chirurgo specializzando in Oftalmologia, Università degli studi "Aldo Moro" di Bari

² Medico chirurgo oculista, responsabile unità operativa semplice presso Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari

³ Medico chirurgo specializzando in Oftalmologia, Università Federico II, Napoli

⁴ Professore Ordinario presso la Clinica Oculistica dell'Università degli studi di Bari "Aldo Moro"

⁵ Direttore dell'Oftalmologia Universitaria. Azienda Ospedaliera Consorziale "Policlinico di Bari"

⁶ Direttore UOC di Oculistica presso l'Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari

Seguendo il faro nella nebbia: a case series of Ocular Toxoplasmosis

Abstract: Questa rassegna di casi si propone di esaminare le caratteristiche cliniche, l'iter diagnostico e l'approccio terapeutico della toxoplasmosi oculare, con un focus particolare sul multimodal imaging.

La combinazione di più tecniche di imaging supera i limiti individuali della singola metodica e aiuta a rendere a terapia sempre più personalizzata e a minimizzare la perdita visiva.

La gestione medica e chirurgica rappresentano una sfida terapeutica attuale. La pirimetamina orale, la sulfadiazina (o trimetoprim-sulfametossazolo) e i corticosteroidi rimangono l'attuale terapia di base, ma anche altri regimi sono efficaci. Le ondate migratorie e il riscaldamento globale portano sempre più alla nostra attenzione quadri di Toxoplasmosi oculare la cui prevalenza si considerava ridotta dagli standard igienici più severi. Per questa case series, sono stati selezionati i cinque casi più esemplificativi della good clinical practice.

Keywords: Toxoplasmosi oculare, multimodal imaging, faro nella nebbia, ecografia bulbare, OCT, fluorangiografia, vitrectomia

Introduzione

La toxoplasmosi oculare è causata dal protozoo intracellulare obbligato, *Toxoplasma gondii*, principale responsabile di uveite infettiva nel mondo. Dopo l'infezione, la sintomatologia può essere assente nella maggior parte degli individui ma condizioni come l'immunosoppressione possono rendere manifesta la malattia.

L'infezione viene contratta attraverso l'assunzione di cibo e acqua contenenti oocisti, ingerendo cisti tissutali contenute in carne suina o ovina poco cotta, uova o latte con tachizoiti, sottoponendosi a trapianto di organi, trasfusione di sangue o per trasmissione materno-fetale.

La virulenza del parassita e i fattori legati all'ospite come l'età e lo stato immunitario influenzano la gravità della malattia; i fattori ambien-

tali possono modulare inoltre le interazioni tra ospite e parassita [1].

Sintomi

I sintomi e le caratteristiche cliniche della toxoplasmosi oculare sono legati alla localizzazione anatomica delle lesioni. Sebbene gli adulti e i bambini in età verbale possano lamentare qualsiasi disturbo visivo, la percezione dei sintomi nei bambini in età preverbale può ritardare la diagnosi. I sintomi sono assenti se non è interessato il segmento posteriore o se non vi è una grave risposta infiammatoria [2].

Segni

La retinocoroidite è il reperto più frequente in caso di infiammazione intraoculare attiva ed è sufficiente a porre una diagnosi clinica.

Le lesioni attive appaiono come focolai bianco-giallastri con bordi scuri e indistinti combinate con un infiltrato vitreale focale sovrastante. I focolai sono spesso vicini a una cicatrice atrofica o pigmentata (lesione satellite). Nei pazienti immunocompetenti, queste sono autolimitanti in 2-4 mesi e lasciano un'area atrofica che gradualmente si trasforma in una cicatrice iperpigmentata [3].

La vitreite è più evidente in prossimità delle lesioni attive ma è assente se l'infiammazione retinica non si estende oltre la membrana limitante interna. L'espressione "faro nella nebbia" indica il fenomeno del riflesso bianco brillante appartenente alla lesione vista attraverso la vitreite intensa durante la fundoscopia indiretta [4].

In caso di vasculite, la periflebite è più comune rispetto all'arterite. E' da segnalare un raro quadro di arteriolite, noto come arterite di Kyrieleis, che si presenta con noduli bianche intravascolari [5].

La toxoplasmosi retinica esterna punteggiata (PORT) si presenta come piccole lesioni multi-

focali localizzate negli strati profondi della retina e dell'RPE. Dopo la fase acuta, permangono lesioni granulari fini di colore grigio-bianco. Può conseguire una neuropatia ottica secondaria soprattutto durante la prima e seconda decade di vita [6].

La neurite ottica, insieme alla necrosi massiva e all'infiltrazione di parassiti, è una caratteristica clinica precoce nei pazienti HIV positivi e nei casi di toxoplasmosi oculare congenita fulminante [7]. L'interessamento del nervo ottico può derivare da un coinvolgimento diretto (papillite) o secondario a una lesione retinica [8]. L'infiammazione del segmento anteriore, granulomatosa o non granulomatosa, può avvenire a seguito a focolaio di retinocoroidite in prossimità dell'ora serrata (spillover), rendendo più sfumata la linea di differenziazione tra uveite anteriore e intermedia [9].

Raramente negli HIV-positivi con un'estesa infiammazione retinica i parassiti infettano la sclera per contiguità [10].

Complicanze

Il coinvolgimento del fascio maculo-papillare o della fovea è stato associato a una compromissione della visione centrale [11].

Le complicanze vascolari, la vitreoretinopatia proliferativa e le bande trazionali, possono potenzialmente causare emovitreo e distacco retinico trazionale.

I pazienti immunocompromessi con ampie aree necrotiche presentano un rischio elevato di rotture retiniche. Il distacco sieroso della retina è un'altra complicanza della retinocoroidite.

L'infiammazione grave o ricorrente causa la formazione di membrane epiretiniche, edema maculare e trazione vitreomaculare [12]. Le alterazioni della membrana di Bruch favoriscono la formazione di membrane neovascolari coroideali.

L'elevazione della pressione intraoculare è data dall'ostruzione della trabecolato oppure associato alla vitreite.

Imaging

Oltre alla valutazione oftalmologica di base, la fotografia a colori del fondo, soprattutto a largo campo, ha fornito uno strumento essenziale per il monitoraggio delle lesioni.

L'angiografia con fluoresceina (FA) è altamente sensibile nell'individuare retinite e vasculite attive. La lesione retinica acuta si presenta con un'iniziale ipofluorescenza, e leakage progressivo ai suoi margini. La cicatrice può mostrare un'ipofluorescenza nella fase iniziale o presentare difetti finestra dovuti a cambiamenti atrofici dell'RPE. Se si verificano entrambi, questo conferisce un aspetto a chiazze e una colorazione tardiva della cicatrice. Altre caratteristiche angiografiche riscontrabili includono l'iperfluorescenza della testa del nervo ottico, perdite lungo la guaina dei vasi sanguigni, anastomosi vascolare retino-coroideale, e membrana neovascolare [13].

L'ICGA definisce l'estensione del coinvolgimento coroideale e, in alcuni casi particolari, la progressione delle lesioni [14].

L'autofluorescenza del fondo (FAF) può essere utilizzata per rivelare le anomalie dell'RPE.

All'OCT della lesione in fase acuta, si riscontrano ispessimento ed iperriflettività della retina neurosensoriale, agglomerato di cellule dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). La coroide è ispessita e iporiflettente. Durante il follow-up, gli strati retinici neurosensoriali si assottigliano e si disorganizzano, si riscontra interruzione della zona ellissoide (EZ) e iperriflettività dell'RPE. La coroide è assottigliata e più iperriflettente.

Nella fase acuta sono stati dimostrati molteplici punti iperriflettenti nella cavità vitrea, com-

patibili con la vitreite, ed ispessimento della ialoide posteriore, con risoluzione completa e distacco della ialoide posteriore nelle lesioni cicatriziali. Misurazioni affidabili dello spessore retinico possono essere impossibili in presenza di una grave vitrite [15].

L'OCTA può rilevare alterazioni strutturali e vascolari del segmento posteriore in fase attiva. Post-trattamento, il segnale di flusso è migliorato, fornendo informazioni critiche per la pratica clinica nei pazienti con retino-coroidite. L'OCTA mostra anche una membrana neovascolare in maniera non invasiva [16].

L'ecografia è utile in caso di opacità dei mezzi diottrici, può individuare la posizione della lesione attiva e svolge un ruolo fondamentale nel riconoscere le complicanze [17].

Diagnosi

A causa dell'elevata sieroprevalenza degli anticorpi IgG nella maggior parte dei Paesi, la determinazione di questo specifico marcatore sierologico è considerata una conferma [18]. Se i titoli IgG per la toxoplasmosi sono negativi, la toxoplasmosi è esclusa in un paziente immunocompetente. È possibile che un paziente immunosoppresso abbia titoli immunoglobulinici negativi nonostante un'infezione oculare attiva. La reazione a catena della polimerasi (PCR) è stata molto utile per la diagnosi di casi atipici. La rilevazione di anticorpi specifici e di DNA di *T gondii* mediante PCR sia nell'umor acqueo che nel vitreo è sensibile e specifica [19].

Il trattamento

Il trattamento viene adattato a ogni singolo paziente. La decisione di iniziare il trattamento nei casi di retino-coroidite attiva si basa su diversi parametri come stato immunitario del paziente, caratteristiche della lesione attiva, acuità visiva, decorso clinico, opacità vitreale,

presenza di complicanze

L'obiettivo principale del trattamento antimicrobico nella fase di retinite attiva è controllare la moltiplicazione dei parassiti.

Le prime scelte includono uno dei seguenti regimi di combinazione: (1) pirimetamina, sulfadiazina, acido folinico e prednisone ("terapia classica"); (2) pirimetamina, clindamicina, acido folinico e prednisone; (3) pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina, acido folinico e prednisone ("terapia quadrupla"). Il trimetoprim-sulfametossazolo può essere una buona alternativa alla sulfadiazina nei regimi di prima scelta. Il trattamento della toxoplasmosi viene mantenuto per 4-6 settimane [20]. Il trattamento intravitreale (1 mg di clindamicina con o senza 400 µg di desametasone) [21] può anche essere adoperato nei casi di coinvolgimento della fovea o con lesioni attive nella zona 1 in aggiunta alla terapia sistemica [22].

I corticosteroidi vengono solitamente iniziati 3 giorni dopo l'inizio della terapia antibiotica e devono essere sospesi almeno 10 giorni prima dei farmaci antimicrobici [23]. Se somministrati senza antimicrobici, in caso di diagnosi iniziale errata o presentazione atipica, gli steroidi sistemici possono portare alla cecità legale nella maggior parte dei pazienti.

I colliri steroidei sono ampiamente prescritti per controllare l'uveite anteriore. La loro frequenza dipende dalla gravità dell'attività infiammatoria nel segmento anteriore. Quando necessario, si aggiungono colliri midriatici e ipotensivi [24].

Il trattamento chirurgico può essere necessario per le complicanze della retino-coroidite da toxoplasmosi [25].

Il decorso della toxoplasmosi oculare dipende non solo dalla frequenza delle recidive, dall'inizio di un trattamento appropriato durante la malattia attiva al fine di ridurre al minimo la distruzione retinica.

Razionale

Il miglioramento delle condizioni di produzione assieme al ridotto consumo di carne cruda o poco cotta e l'imposizione di standard igienici più rigidi ha ridotto il rischio di infezione e di sierconversione alle nostre latitudini.

D'altro canto, il cambiamento climatico globale e le ondate migratorie provenienti da paesi a clima caldo umido dove la prevalenza della malattia è maggiore hanno portato sempre più alla nostra attenzione quadri di Toxoplasmosi, anche gravi. La progressiva riduzione della qualità delle acque, la rapida crescita demografica e l'urbanizzazione probabilmente porteranno ad una recrudescenza della Toxoplasmosi oculare in quanto costituiscono una fonte di contagio associate al coinvolgimento oculare. In quest'ottica futura, è necessario comprendere questa entità clinica complessa, porre una diagnosi precoce e attuare un approccio multidisciplinare per un trattamento tempestivo che minimizzi così la perdita visiva.

Paziente 1

Uomo, 30 anni, origine brasiliana

Anamnesi oculare: Nel 2011, uveite intermedia in occhio sinistro completamente risolta con trattamento steroideo topico e orale e collirio midriatico. Calo del visus in occhio destro da circa 5 mesi. Diagnosi di vitrite in un altro centro dove aveva eseguito impianto intravitreale di Desametasone 700 µm con aggravamento della sintomatologia.

Il paziente era di origine brasiliana giunto in Italia all'età di 3 anni e non era a conoscenza dell'anamnesi familiare né della propria storia anamnestica precedente.

All'esame obiettivo, l'occhio destro si presentava dolente ed iperemico. Era presente seclusione pupillare iride a bombe, cataratta corticale sottocoppa, intensa torbidità vitreale intensa, fundus

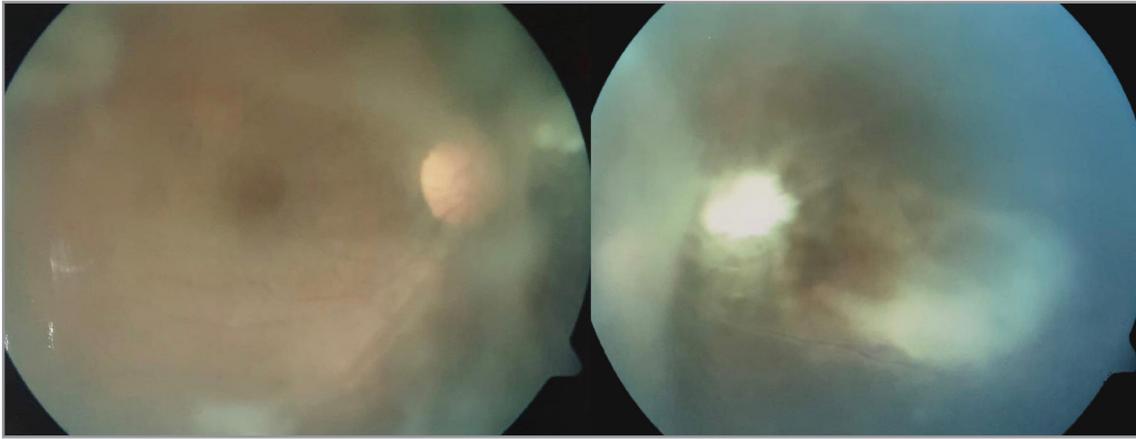


Figura 1 - Retinografia del paziente 1. Si può osservare il tipico riflesso brillante della lesione attraverso la marcata opacità vitreale ("faro nella nebbia").

non esplorabile. All'esame obiettivo dell'occhio sinistro, erano state riscontrate delle cicatrici pigmentate nella periferia retinica.

L'acuità visiva era di conta le dita a 30 cm in occhio destro e 10/10 a sinistra. La pressione intraoculare era 20 mmHg in occhio destro e 12 mmHg in occhio sinistro. E' stato possibile risalire ad una retinografia di tre mesi prima (Fig. 1) che mostrava una condensazione focale del vitreo sovrastante una lesione gialla rilevata al polo posteriore.

Alla risonanza magnetica dell'encefalo, eseguita durante il ricovero, non sono stati riscontrati segni di interessamento del sistema nervoso centrale.

All'ecografia bulbare (Fig. 2) sono stati riscontrati echi puntiformi in camera vitrea e un ispessimento retinocoroideale focale al polo posteriore.

La diagnosi autoimmunologica è risultata negativa. È stata riscontrata la sieropositività IgG per *Toxoplasma gondii* (IgG : 84,1 UI/ml e IgM <3,0 AU/ml).

La conferma sierologica è stata ulteriormente corroborata dal rilevamento del DNA di

Toxoplasma gondii nell'umor acqueo mediante PCR.

L'infettivologo ha prescritto Pirimetamina 200 mg come dose di carico e poi 50 mg/die in associazione con Clindamicina 600 mg per tre volte/die e acido folico 15 mg/die. Il prednisone 75 mg/die è stato aggiunto in terapia circa 3 giorni dopo l'inizio della terapia antimicrobica. Per la persistenza della sintomatologia, sono state eseguite due iniezioni intravitreali di 1 mg/0,1 ml di Clindamicina a distanza di una settimana l'una dall'altra in associazione con prednisone sistemico e pirimetamina.

Dopo 1 mese di trattamento, il visus in occhio



Figura 2 - Ecografia bulbare paziente 1.

destro era di 1/10 ma la persistenza della torbidità vitreale ha imposto il cambio della pirimetamina con Bactrim 160 + 800 mg. Il paziente verrà valutato per eventuale esecuzione di vitrectomia via pars plana che sarà eseguita non appena il quadro clinico si sarà stabilizzato.

Paziente 2

Uomo, 36 anni, origine ghanese.

Anamnesi oculare: Calo del visus, dolore, fotofobia, rossore in occhio sinistro da quindici giorni. Il paziente riferiva di essere spesso a contatto con carni crude e poco lavorate per via del suo impiego da macellaio. Una ricostruzione della storia clinica più dettagliata non è stata possibile per barriera linguistica.

All'esame obiettivo, l'occhio sinistro mostrava precipitati corneali, tyndall moderato in camera anteriore, depositi pigmentati sulla cristalloide anteriore. L'esame del fundus ha rivelato torbidità vitreale e un' area pigmentata adiacente a una lesione biancastro con condensazione vitreale sovrastante nel settore nasale superiore. Erano inoltre presenti necrosi retinica nel settore temporale superiore e guaine vascolari. L'acuità visiva dell'occhio sinistro era 1/10. La pressione intraoculare era di 26 mmHg.

Considerando le caratteristiche cliniche, è sta-

to somministrato un trattamento empirico con Aciclovir e Rocefin sistemico. Sono stati somministrati collirio midriatico, ipotonizzante e un'associazione antibiotico e cortisonico.

All'ecografia (Fig. 3), è stata riscontrata corpuscolatura vitreale mobile alla pressione.

La fluorangiografia ha mostrato ipofluorescenza preretinica ascrivibile a torbidità vitreale (Fig. 4).

Era evidente una zona ipofluorescente con margini iperfluorescenti ascrivibile a focolaio attivo nel settore nasale (Fig. 5).

Presenza di perdite vascolari nel settore superiore (Fig. 6). L'OCT (Fig. 7) ha mostrato ispessimento della membrana limitante

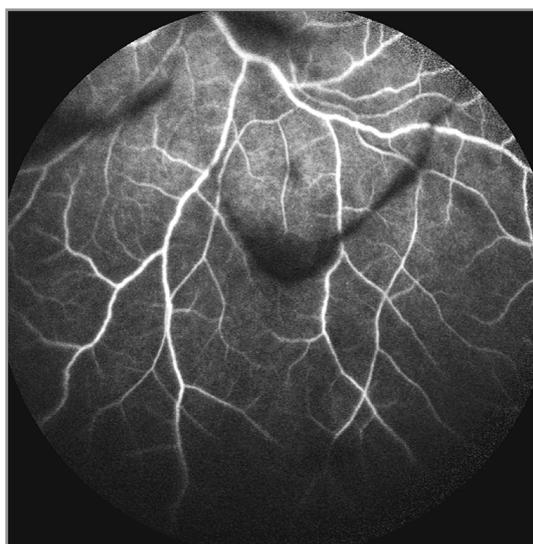


Figura 4 - Fluorangiografia paziente 2. Ipofluorescenza preretinica

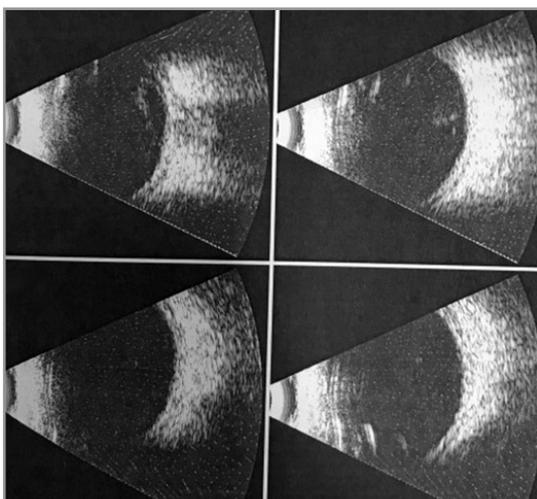


Figura 3 - Ecografia bulbare paziente 2

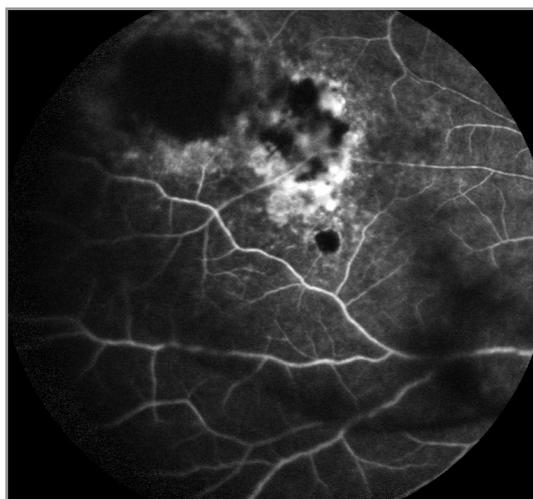


Figura 5 - Fluorangiografia paziente 2. Focolaio attivo.

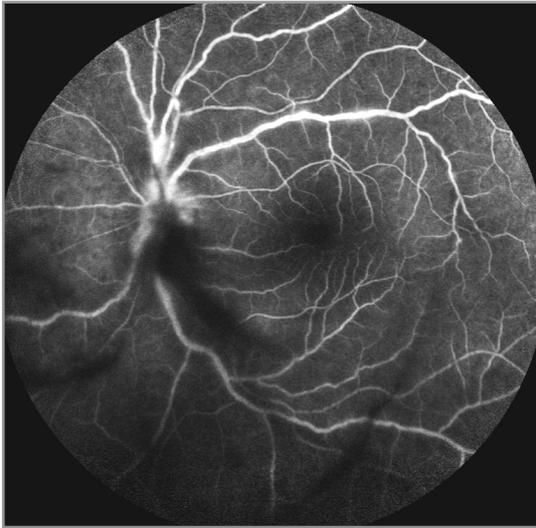


Figura 6 - Fluorangiografia paziente 2. Leakage vascolare nel settore superiore.

interna, alcuni punti iperriflettenti a livello retinico ed in cavità vitrea. Le IgG sono risultate positive per il *Toxoplasma* (>400 UI/ml) e si è registrata una debole positività aspecifica per gli Anticorpi antinucleo. L'aspirato di umor acqueo è risultato positivo al DNA di *Toxoplasma gondii*.

Il trattamento consigliato dall'infettivologo comprendeva pirimetamina 200 mg, sulfadiazina 1 g quattro volte al giorno, acido folico 15 mg e prednisone 50 mg al giorno a scalare. A causa dell'indisponibilità della sulfadiazina, è stato necessario sostituirla con la clindamicina 600 mg quattro volte al giorno. Alla dimissione, l'acuità visiva era di 6/10 e il tono oculare era di 16 mmHg. Il

tyndall e la torbidità vitreale erano notevolmente diminuiti. Il trattamento è stato mantenuto per 6 settimane a seguito delle quali il paziente è stato perso al follow up.

Paziente 3

Donna, 64 anni

Anamnesi oculare: calo del visus, dolore e fotofobia in occhio destro da alcuni giorni

Anamnesi patologica remota: artrite reumatoide e linfoma non-Hodgkin in trattamento con chemioterapia.

L'esame oftalmologico ha evidenziato precipitati cheratici, tyndall moderato-grave, vitreite, necrosi estesa della retina ed edema del disco ottico. L'acuità visiva era percezione della luce nell'occhio destro e 10/10 nell'occhio sinistro, mentre la pressione intraoculare era nei limiti della norma. Gli esami di laboratorio hanno rivelato la sieropositività igG per la toxoplasmosi. A causa delle possibili interazioni con i chemioterapici e dello scarso recupero funzionale, è stato impostato un trattamento sistemico con Sulfametossazolo 800 mg + Trimetoprim 160 mg due volte al giorno. E' stata impostata una terapia con collirio cortisonico e antibiotico e midriatico. A causa dell'estesa necrosi retinica, preludio di complicanze, e del decorso torpido della patologia, la paziente è stato sotto-

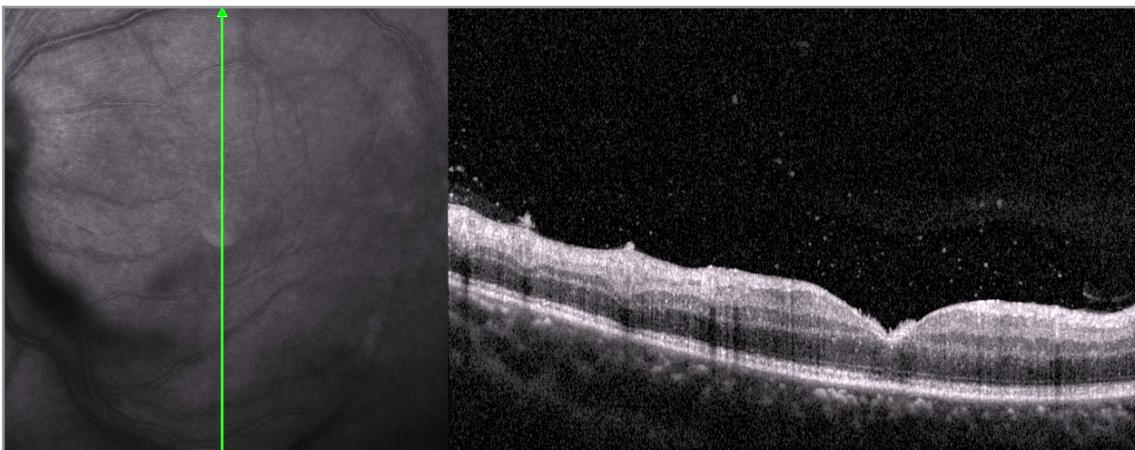


Figura 7 - OCT macula paziente 2.

posta vitrectomia via pars plana con iniezione di olio di silicone. A causa dell'estesa necrosi retinica e del coinvolgimento del disco, l'acuità visiva è diminuita fino all'assenza di percezione luminosa. La chirurgia è riuscita a ridurre l'infiammazione, il dolore e a bloccare le recidive per 18 mesi.

Paziente 4

Donna di 52 anni

Anamnesi oculare: Ambliopia in occhio sinistro. Progressivo calo del visus e miodesopsie in occhio destro da tre mesi prima.

All'esame obiettivo, il segmento anteriore risultava in quiete ma l'esame fundoscopico dell'occhio destro ha rivelato una lieve torbidità del vitreo adiacente ad una lesione retinica attiva bianca adiacente ad una cicatrice pigmentata parallela ai vasi retinici nel settore superotemporale.

L'occhio destro aveva un'acuità di 5/10 mentre l'occhio sinistro presentava un'acuità visiva di 4/10. La pressione oculare era nei limiti della norma. All'ecografia bulbare, venivano rilevati fini echi iperecogeni mobili alla pressione con profilo corioretinico nella norma.

La fluoroangiografia (Fig. 8) ha rilevato una chiazza ipofluorescente nel settore superiore

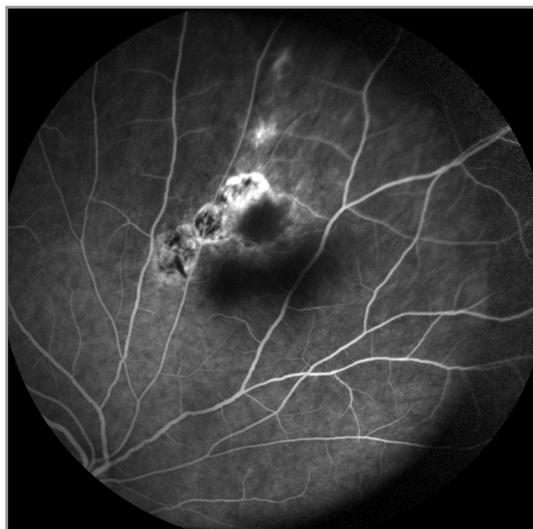


Figura 8 - Fluoroangiografia paziente 4. Focolaio attivo.

circondata da un bordo iperfluorescente con diffusione del colorante. È stata confermata una riattivazione del focus corioretinico toxoplasmico periferico. All'oct (Fig. 9), sono stati riscontrati assottigliamento e disorganizzazione degli strati retinici neurosensoriali, interruzione della zona ellissoide (EZ) e agglomerati di cellule dell'RPE. La coroide era assottigliata e iperriflettente.

La sierologia IgG per il toxoplasma è risultata positiva. L'assenza di miglioramento visivo ha portato alla decisione di cambiare la terapia con pirimetamina, sulfadiazina, acido folinico e prednisone. A causa della momentanea indisponibi-

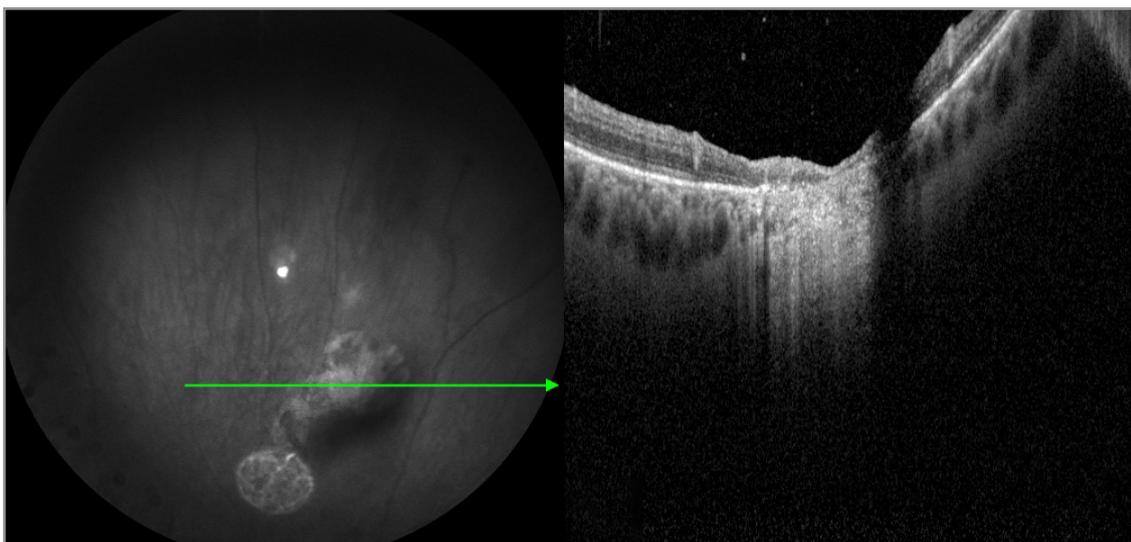


Figura 9 - OCT paziente 4. Focolaio corioretinico.

lità dei farmaci e del quadro lieve della malattia, l'infettivologo ha preferito impostare una terapia con Trimetopim Sulfometossazolo e Prednisone per via orale. La terapia ha avuto successo nel controllo dell'infiammazione. Dopo 4 settimane, l'acuità visiva dell'occhio destro è risalita a 10/10.

Paziente 5

Uomo 51 anni

Anamnesi oculare: calo del visus e miodesopsie in occhio destro da qualche mese.

All'esame obiettivo, il segmento anteriore risultava in quiete, il vitreo era molto torbido con presenza di grosse membrane mobili; all'esame fundoscopico, inferiormente alla papilla si intravedeva una grossa chiazza biancastra. L'occhio destro aveva acuità visiva di 1/30.

All'ecografia bulbare, venivano riscontrati echi iperecogeni mobili. L'esecuzione della fluorangiografia era resa difficile dalla marcata torbidità vitreale. Le sierologia igG per *Toxoplasma* è risultata debolmente positiva. Veniva effettuato quindi prelievo del vitreo a scopo diagnostico e terapeutico.

L'infettivologo consigliava terapia con pirimetamina 200 mg, sulfadiazina 1 g quattro volte al giorno, acido folico 15 mg e prednisone 50 mg al giorno a scalare. Due mesi dopo la vitrectomia, il visus era 10/10. All'esame obiettivo post vitrectomia, è stato possibile individuare

una cicatrice corioretinica pigmentata inferiormente alla papilla. Circa dodici mesi dopo l'intervento, il paziente ha subito una recidiva al margine della lesione alla sospensione della terapia, sempre mantenendo un buon visus. È stata quindi instaurata una terapia di mantenimento con Bactrim 1 cp/die.

Conclusioni

La retinocoroidite toxoplasmica rimane una causa significativa di perdita della vista in molti Paesi, con un enorme impatto sulla qualità della vita. Tuttavia, i recenti sviluppi nell'approccio diagnostico e terapeutico hanno contribuito a prevenire o limitare la perdita della vista dovuta alla toxoplasmosi oculare. Le modalità di imaging multimodale aiutano a formulare una diagnosi tempestiva e ciò rende la terapia sempre più personalizzata.

La pirimetamina orale, la sulfadiazina (o trimetoprim-sulfametossazolo) e i corticosteroidi rimangono l'attuale terapia di base, ma anche altri regimi sono efficaci. Il trattamento chirurgico è riservato in genere alle complicanze. L'acuità visiva finale dipende dalla localizzazione dell'infezione attiva, dal grado di infiammazione e dallo sviluppo di complicanze legate all'infiammazione. Nei pazienti possono verificarsi recidive, pertanto si raccomanda un follow-up a lungo termine.

REFERENCES

1. Holland GN. *Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part II: disease manifestations and management. Am J Ophthalmol.* 2004 Jan;137(1):1-17. PMID: 14700638.
2. Roizen N, Kasza K, Karrison T, Mets M, Noble AG, Boyer K, Swisher C, Meier P, Remington J, Jalbrzikowski J, McLeod R, Kipp M, Rabiah P, Chamot D, Estes R, Cezar S, Mack D, Pfiffner L, Stein M, Danis B, Patel D, Hopkins J, Holfels E, Stein L, Withers S, Cameron A, Perkins J, Heydemann P. *Impact of visual impairment on measures of cognitive function for children with congenital toxoplasmosis: implications for compensatory intervention strategies. Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):e379-90. doi: 10.1542/peds.2005-1530. Epub 2006 Jul 24. PMID: 16864640.
3. Delair E, Latkany P, Noble AG, Rabiah P, McLeod R, Brézin A. *Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis. Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Apr;19(2):91-102. doi: 10.3109/09273948.2011.564068. PMID: 21428746.
4. Stokkermans TJ, Havens SJ. *Toxoplasma Retinochoroiditis. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-*

5. Mahjoub A, Ben Abdesslem N, Zaafrane N, Sellem I, Sahraoui F, Nouri H, Hadj RB, Ben Alaya A, Krifa F, Hachemi M. Kyrieleis arteritis associated with toxoplasmic retinochoroiditis: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 17;78:103802. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103802. PMID: 35734750; PMCID: PMC9206901.
6. Doft BH, Gass DM. Punctate outer retinal toxoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1985 Sep;103(9):1332-6. doi: 10.1001/archophth.1985.01050090084037. PMID: 4038125.
7. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, Harmon JA, Fischer DH, Boyer DS, Rao NA, et al. Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988 Dec 15;106(6):653-67. doi: 10.1016/0002-9394(88)90697-6. PMID: 3195645.
8. Kabedi NN, Mwanza JC. Neuroretinitis and Juxtapapillary Retinochoroiditis as Atypical Presentations of Ocular Toxoplasmosis. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:657-661 <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S332147>
9. Duplechain A, Conrady CD, Patel BC, Baker S. Uveitis. 2022 May 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082037.
10. Schuman JS, Weinberg RS, Ferry AP, Guerry RK. Toxoplasmic scleritis. *Ophthalmology*. 1988 Oct;95(10):1399-403. doi: 10.1016/s0161-6420(88)32998-2. PMID: 3226688.
11. Arruda, S., Vieira, B.R., Garcia, D.M. et al. Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population. *Sci Rep* 11, 3137 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82830-z>
12. Sousa DC, Andrade GC, Nascimento H, Maia A, Muccioli C. MACULAR HOLE ASSOCIATED WITH TOXOPLASMOSIS: A SURGICAL CASE SERIES. *Retin Cases Brief Rep*. 2021 Mar 1;15(2):110-113. doi: 10.1097/ICB.0000000000000757. PMID: 29975259.
13. Brandão-de-Resende C, Balasundaram MB, Narain S, Mahendradas P, Vasconcelos-Santos DV. Multimodal Imaging in Ocular Toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Nov 16;28(8):1196-1204. doi: 10.1080/09273948.2020.1737142. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32160073.
14. Auer C, Bernasconi O, Herbolt CP. Indocyanine green angiography features in toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 1999;19(1):22-9. doi: 10.1097/00006982-199901000-00004. PMID: 10048369.
15. Ammar F, Mahjoub A, Ben Abdesslam N, Knani L, Ghorbel M, Mahjoub H. Spectral optical coherence tomography findings in patients with ocular toxoplasmosis: A case series study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Apr 24;54:125-128. doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.008. PMID: 32435471; PMCID: PMC7231836.
16. de Oliveira Dias, J.R., Campelo, C., Novais, E.A. et al. New findings useful for clinical practice using swept-source optical coherence tomography angiography in the follow-up of active ocular toxoplasmosis. *Int J Retin Vitre* 6, 30 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40942-020-00231-2>
17. Morais FB, Arantes TEFE, Muccioli C, Allemann N. Ultrasonographic characteristics of active ocular toxoplasmosis. *Arq Bras Oftalmol*. 2019 Jul-Aug;82(4):317-321. doi: 10.5935/0004-2749.20190063. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31038555.
18. Garweg JG, de Groot-Mijnes JD, Montoya JG. Diagnostic approach to ocular toxoplasmosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Dec;19(6):456. PMID: 21770803; PMCID: PMC3154545.
19. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002 Feb 15;185 Suppl 1:S73-82. doi: 10.1086/338827. PMID: 11865443.
20. Kim SJ, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS, Recchia FM. Interventions for toxoplasma retinochoroiditis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2013 Feb;120(2):371-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.061. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23062648.
21. Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R Jr, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1831-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.028. Epub 2010 May 14. PMID: 20471684.
22. Soheilian M, Ramezani A, Azimzadeh A, Sadoughi MM, Dehghan MH, Shahghadami R, Yaseri M, Peyman GA. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):134-41. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.020. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20708269.
23. Bosch-Driessen EH, Rothova A. Sense and nonsense of corticosteroid administration in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1998 Aug;82(8):858-60. doi: 10.1136/bjo.82.8.858. PMID: 9828766; PMCID: PMC1722725.
24. Ng P, McCluskey PJ. Treatment of ocular toxoplasmosis. *Aust Prescr* 2002;25:88-90. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2002.075>
25. Adan A, Giral J, Alvarez G, Alforja S, Burés-Jesstrup A, Casaroli-Marano RP, Corcostegui B. Pars plana vitrectomy for vitreoretinal complications of ocular toxoplasmosis. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Nov-Dec;19(6):1039-43. PMID: 19882570.