

REAÇÕES DE IMUNOFLORESCÊNCIA INDIRETA PARA TOXOPLASMOSE EM PACIENTES COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA.*

Cláudia Barleta do NASCIMENTO**
José Eduardo TOLEZANO**
Massami KAWARABAYASHI**
José dos Reis COELHO**
Maria Lúcia RAYMUNDO**
Vanda de Sá LÍRIO**
Mirthes UEDA**
Ana Maria Carvalho de SOUZA**
Luciana FERRARI***
Walquíria P. PINTO***

RIALA6/666

NASCIMENTO, C.B.; TOLEZANO, J.E.; KAWARABAYASHI, M.; COELHO, J.R.; RAYMUNDO, M.L.; LÍRIO, V.S.; UEDA, M.; SOUZA, A.M.C.; FERRARI, L. & PINTO, W.P. – Reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 49(1):101-106, 1989.

RESUMO: Foram processadas 1.050 amostras de soro e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR) de 450 pacientes do Estado de São Paulo com pesquisa positiva para anticorpos anti-HIV. Foi estudada a prevalência de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* através da reação de imunofluorescência indireta nesses pacientes. Foram dosados anticorpos anti-*T. gondii* das classes Igtotal e IgM específico. Os resultados revelaram positividade para Igtotal nas amostras de soro e LCR em 69,1% e 47,3%, respectivamente. Em relação às imunoglobulinas IgM, a sorologia mostrou-se positiva em 2,8% das amostras. Observou-se ainda elevada reatividade para Igtotal em amostras de LCR (61,2%) em pacientes com quadro clínico compatível com toxoplasmose. A concomitância de positividade em amostras de soro e LCR mostrou-se crescente, quanto mais avançada a fase clínica em que os pacientes com SIDA (AIDS) se encontravam. Em pacientes do grupo IV (ARC) da SIDA, quando os títulos de Igtotal no soro sanguíneo foram ≥ 1.024 , a concomitância de positividade no LCR foi de 80%.

DESCRITORES: toxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA); SIDA, prevalência de anticorpos para *Toxoplasma gondii*.

INTRODUÇÃO

A infecção por *Toxoplasma gondii* Nicolle & Manceaux, 1909 é uma protozoose de distribuição mundial, que afeta animais de diferentes espécies, aves e mamíferos, incluindo o homem^{4,18}.

A quase totalidade dessas infecções ocorre sem qualquer associação com quadro clínico¹⁸. Nos E.U.A., estima-se que a prevalência da

infecção entre adultos com mais de 50 anos esteja entre 30 e 40%¹⁸ ou entre 20 e 70%⁸ dessa população. Na França, a infecção por *T. gondii* é mais prevalente, avaliando-se que aproximadamente 80% de sua população seja infectada¹¹. No Brasil, estudos em diferentes populações adultas de diferentes Estados, revelaram prevalência entre 50 e 80%^{1,2,3,5,6,7,16}.

Até recentemente, a toxoplasmose cerebral era considerada complicação relativamente rara, sendo registrada em indivíduos que mostrassem

* Realizado na Seção de Parasitoses Sistêmicas do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

*** Do Centro de Referência e Treinamento para AIDS, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, S.P.

alguma outra manifestação clínica, acompanhada por depressão da imunidade celular^{11,12,13,17}.

Com o surgimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) a prevalência da toxoplasmose cerebral apresentou um acréscimo significativo.

A AIDS caracteriza-se por distúrbios na imunidade celular, os quais potencializam o aparecimento de infecções oportunistas em indivíduos anteriormente saudáveis¹⁵. Significante porcentagem dos pacientes portadores de AIDS apresenta complicações nervosas¹⁵.

Tanto no que concerne às infecções oportunistas, como em relação às manifestações nervosas, a toxoplasmose parece contribuir com relativo destaque.

A encefalite toxoplásmica é considerada uma das maiores causas de infecção do sistema nervoso central, em pacientes acometidos de AIDS.

Na dependência de fatores de risco que dispõem ao desenvolvimento da AIDS e à prevalência da infecção crônica por *T. gondii*, a encefalite toxoplásmica clinicamente aparente tem sido registrada entre 3 e 40% dos pacientes de AIDS¹¹. Na França, cerca de 25% de todos os indivíduos portadores de AIDS desenvolvem quadro de encefalite toxoplásmica¹¹. Estima-se, porém, que, se a tendência ao aparecimento de novos casos com estas complicações nervosas continuar nos níveis atuais, em 1991 ocorrerão entre 20.000 e 40.000 casos de encefalite por *T. gondii*, nos pacientes de AIDS dos E.U.A.¹¹.

Tendo em vista a enorme importância imputada à infecção por *T. gondii* em pacientes de AIDS em outros países, torna-se imperioso o conhecimento da prevalência de anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, em nosso meio.

No presente estudo, objetivou-se relatar a experiência laboratorial de diagnóstico da toxoplasmose através da reação de imunofluorescência indireta¹(RIFI), em amostras de soro sanguíneo e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR) de 450 pacientes com pesquisa positiva para anticorpos anti-HIV.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra investigada

Este estudo foi realizado com uma população de 450 indivíduos, todos com pesquisa positiva para anticorpos anti HIV. Do total de pacientes examinados, 436 (96,9%) eram do sexo masculino e 14 (3,1%) do feminino. Em relação ao grupo de risco para AIDS, 229 (50,89%) pacientes relataram práticas homossexuais, 106 (23,55%), bissexuais e 31 (6,89%), heterossexuais; 14 (3,11%) eram toxicômanos. Um total de 3 hemofílicos (0,67%) e de 4 indivíduos com relato de transfusão sanguínea ou de hemoderivados (0,89%) foi registrado. Dos 450 pacientes, 362 (80,44%) se encontravam na faixa etária de 21 a 40 anos. Em relação à fase clínica da AIDS, esses indivíduos estavam assim distribuídos: 325 (72,2%) pertenciam ao grupo IV (subgrupo A – ARC); 94 (20,9%) ao grupo III (linfadenopatia persistente generalizada – LAS) e 31 (6,9%) ao grupo II (infecção assintomática). Quadro de manifestações clínicas compatíveis com infecção toxoplásmica foi registrado em 105 (23,3%) pacientes.

Reações de imunofluorescência indireta efetuadas

Foram processadas 1.050 amostras para pesquisa de anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* através da RIFI, sendo 760 (72,4%) de soro sanguíneo e 290 (27,6%) de LCR. Nestas amostras foram dosados anticorpos anti-*T. gondii* das classes Igtotal e IgM específico (tabela 1).

TABELA 1

Presença de anticorpos específicos para toxoplasmose, demonstrada pela técnica de imunofluorescência indireta, em amostras de soro e líquido de pacientes infectados por HIV *

Classe de anticorpo	Tipo de amostra	Soro		Líquor	
		n ^o	(%)	n ^o	(%)
Igtotal		689	(90,7)	256	(88,3)
IgM		71	(9,3)	34	(11,7)
Total de amostras		760	(100,0)	290	(100,0)

* Infecção por HIV demonstrada pela técnica ELISA.

De 235 pacientes, foram examinadas duas ou mais amostras de soro sanguíneo ou LCR, ou foram examinadas concomitantemente amostra de soro e LCR de um mesmo paciente. De 215 pacientes, foi examinada somente uma amostra de soro ou LCR (tabela 2).

Dos 105 pacientes com quadro clínico compatível com toxoplasmose, foram examinadas

amostras de soro e, de LCR, de apenas 67 pacientes.

RESULTADOS

A tabela 3 mostra a distribuição dos resultados das dosagens de anticorpos Igtotal anti-*T. gondii* em 450 pacientes com pesquisa positiva para anticorpos anti-HIV, segundo o tipo de amostra examinada.

TABELA 2

*Distribuição dos pacientes infectados por HIV, segundo número de amostras de soro sanguíneo e/ou líquido, examinadas pela técnica de imunofluorescência indireta para toxoplasmose **

Nº de pacientes	Tipo de amostra	Tipo de amostra		
		Soro	Líquor	Soro e líquido
Com amostra única		187	28	—
Com mais de 1 amostra		91	6	138
Total de pacientes		278	34	138

* Infecção por HIV demonstrada pela técnica ELISA.

TABELA 3

*Distribuição das 945 dosagens de Igtotal pela técnica de imunofluorescência indireta, para toxoplasmose, de pacientes infectados por HIV, segundo resultado e tipo de amostra**

Resultado	Tipo de amostra	Soro		Líquor	
		nº	(%)	nº	(%)
Reagente		476	(69,1)	121	(47,3)
Não reagente		213	(30,9)	135	(52,7)
Total de amostras		689	(100,0)	256	(100,0)

* Infecção por HIV demonstrada pela técnica ELISA.

As dosagens de Igtotal revelaram positividade em 476 amostras (69,1%) de soro e em 121 amostras (47,3%) de LCR. Somente 3 amostras, nas quais foi realizada pesquisa de imunoglobulinas IgM anti-*T. gondii*, revelaram-se reagentes, sendo que as três eram de soro sanguíneo. Estas três amostras pertenciam a três pacientes do subgrupo A da fase ARC da AIDS, sendo que dois deles com relato de práticas homossexuais, dos quais um apresentava quadro de toxoplasmose cerebral. O terceiro paciente apresentava história de transfusão sanguínea e irritação ocular. Nestes três pacientes, as dosagens de Igtotal no soro resultaram sempre ≥ 1.024 .

Dentre os pacientes com quadro clínico compatível com toxoplasmose, 71 (67,6%) e 41 (61,2%) apresentaram reatividade para Igtotal no soro e LCR, respectivamente.

Na fase ARC, 73,8% e 66,0% dos pacientes foram reagentes para Igtotal no soro e LCR, respectivamente. Dos pacientes com sorologia Igtotal positiva, 64,0% apresentaram anticorpos Igtotal anti-*T. gondii* também no LCR.

Ao examinarmos a concomitância de positividade no soro e LCR à luz de uma soropositividade ≥ 1.024 , observamos que no grupo IV esta concomitância atinge 80%, enquanto que nos grupos III e II esta percentagem está em torno de 40% e 10%, respectivamente.

Ainda, nos grupos III e IV foi observado 85% de concomitância de negatividade no soro e LCR.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Desde a descrição da AIDS há alguns anos atrás, a toxoplasmose tem sido relacionada como uma das mais importantes manifestações para esses pacientes, como resultado muito provável de uma reativação de infecção latente¹¹. Assim sendo, e preocupados em conhecer a prevalência de anticorpos anti-*T. gondii* entre pacientes acometidos da AIDS no Estado de São Paulo, realizamos estudo com tal finalidade em amostra constituída por 450 pacientes com pesquisa positiva para anticorpos anti-HIV.

Os resultados observados na tabela 3 revelaram uma prevalência de anticorpos Igtotal anti-*T. gondii* no soro e LCR de 69,1% e 47,3%, respectivamente. Esses valores são bastante semelhantes aos estabelecidos em outros estudos para diferentes grupos populacionais de diferentes áreas do Brasil, ou mesmo aos verificados para outros países^{7,2,3,5,6,7,8,11,16,18}. Tais resultados

sugerem que, a princípio, a prevalência de anticorpos Igtotal anti-*T. gondii* na população, com pesquisa positiva para HIV, não deve diferir do valor desta prevalência em relação à população em geral.

Embora parcela considerável dos pacientes examinados mostrasse quadro clínico compatível com toxoplasmose, apenas 2,8% das amostras investigadas para IgM específico anti-*T. gondii* foram positivas. Tal observação pode ser explicada pela deficiência manifestada por pacientes de AIDS em produzir IgM, ou devido à própria reatificação de infecção crônica. Nos E.U.A., anticorpos IgM anti-*T. gondii* são raramente demonstráveis¹¹. Na França, entretanto, dos pacientes com AIDS atendidos no Hospital Claude Bernard, 20% têm IgM positivo¹¹.

Deve-se ressaltar a concomitância de positividade em amostras de soro sanguíneo e LCR de pacientes com quadro clínico compatível com toxoplasmose. Da mesma forma, em pacientes cujas amostras de soro sanguíneo mostraram títulos de anticorpos Igtotal anti-*T. gondii* ≥ 1.024 , a concomitância de positividade no LCR apresentou um crescimento diretamente proporcional à fase clínica da AIDS.

Ainda que os resultados obtidos pela investigação de anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes de AIDS tenham apenas um valor de apoio, uma vez que as pesquisas de IgM usualmente revelam sua ausência, em recente estudo, POTASMAN et alii, 1988¹⁴, conseguiram mostrar que, em alguns destes pacientes com AIDS e encefalite toxoplásmica, os anticorpos anti-*T. gondii* podem ser produzidos no Sistema Nervoso Central, o que possibilitaria usar tal conhecimento com fins diagnósticos para encefalite toxoplásmica.

Para finalizar, os autores acreditam que os valores observados no presente estudo para anticorpos anti-*T. gondii* em pacientes portadores da AIDS acabam por indicar expectativas sombrias no que tange ao aparecimento de alterações nervosas devido a tal protozoário, a exemplo do que se verifica em outros países onde estimativas recentes apontam que cerca de 30% dos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana desenvolvem toxoplasmose cerebral⁵. Novos estudos devem ser desenvolvidos, objetivando o estabelecimento de metodologia que permita quantificar o risco de pacientes com AIDS virem a desenvolver encefalite toxoplásmica. Isto permitirá estabelecer propostas profiláticas racionais para combate ao *Toxoplasma gondii*.

NASCIMENTO, C.B.; TOLEZANO, J.E.; KAWARABAYASHI, M.; COELHO, J.R.; RAYMUNDO, M.L.; LÍRIO, V.S.; UEDA, M.; SOUZA, A.M.C.; FERRARI, L. & PINTO, W.P. – Immunofluorescence tests for toxoplasmosis in patients with AIDS. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 49(1):101-106, 1989.

ABSTRACT: In this paper, we present the experience with total immunoglobulin and IgM immunofluorescence tests for toxoplasmosis in 1,050 serum or cerebrospinal fluid samples from 450 patients of São Paulo, Brazil, with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The antibody anti-*Toxoplasma gondii* prevalence among patients positive to anti-HIV antibody was studied. The results showed 69.1% and 47.3% total immunoglobulin antibodies to *Toxoplasma gondii* in serum and cerebrospinal fluid; 2.8% serum samples revealed IgM antibodies to *T. gondii*. Patients with clinical features of toxoplasmosis had total immunoglobulin antibodies in 61.2% cerebrospinal samples examined. From patients who had titer of total immunoglobulin antibodies to *T. gondii* in serum samples $\geq 1,024$ we found 80.0% concomitant positivity in cerebrospinal fluid samples.

DESCRIPTORS: toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); AIDS, prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAUJO, F.G. – Anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* em doadores de sangue. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 12(2): 105-11, 1970.
2. BARUZZI, R.G. – Contribution to the study of the toxoplasmosis epidemiology: serology survey among the indians of the upper Xingu River, Central Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 12(2): 93-104, 1970.
3. COUTINHO, S.G.; SOUZA, W.J.S.; CAMILLO-COURA, L.; MARZOCHI, M.C.A. & AMEN-DOEIRA, M.R.R. – Levantamento dos resultados das reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em 6.079 pacientes de ambulatório ou gestantes no Rio de Janeiro, realizadas durante os anos de 1971 a 1977. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 23(2):48-56, 1981.
4. DUBEY, J.P. – *Toxoplasma*, *Hammondia*, *Besnoitia*, *Sarcocystis*, and other tissue cyst-forming coccidia of man and animals. In: KREIER, J.R., ed. – *Parasitic protozoa*. London, Academic Press, 1977. v.3, p. 101-237.
5. GOMES, U.A.; TERUEL, J.R.; FERRIOLI FILHO, F. & NOGUEIRA, J.L. – Estudo comparativo das freqüências de infecção por *Toxoplasma gondii*, zona urbana e rural. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 17(6): 355-60, 1975.
6. LAMB, G.A. & FELDMAN, H.A. – A nationwide serum survey of Brazilian military recruits, 1964. III. *Toxoplasma* dye test antibodies. *Am. J. Epidemiol.*, 87(2): 323-8, 1968.
7. LESER, P.G.; CAMARGO, M.E. & BARUZZI, R.G. – Toxoplasmosis serologic tests in Brazilians indians (krenakorone) of recent contact with civilized man. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 19(4): 232-6, 1977.
8. LEVY, R.M.; BREDESEN, D.E. & ROSENBLUM, M.L. – Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J. Neurosurg.*, 62(1): 475-95, 1985.
9. LUFT, B.J.; BROOKS, R.G.; CONLEY, F.K.; McCABE, R.E. & REMINGTON, J.S. – Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*, 252(7): 913-7, 1984.
10. LUFT, B.J.; CONLEY, F.; REMINGTON, J.S. – Outbreak of central nervous system toxoplasmosis in Western Europe and North America. *Lancet*, I(8328): 781-4, 1983.
11. LUFT, B. & REMINGTON, J.S. – Toxoplasmic encephalitis. *J. infect. Dis.*, 157(1): 1-6, 1988.
12. NAVIA, B.A.; PETITO, C.K.; GOLD, J.W.M.; CHO, E.S.; JORDAN, B.D. & PRICE, R.W. – Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann. Neurol.*, 19(3): 224-38, 1986.
13. NERY GUIMARÃES, F. – Toxoplasmose humana meningoencefalomielite toxoplásmica; ocorrência em adulto e em recém-nascido. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 38(3): 257-320, 1943.
14. 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.*, 108(1): 49-51, 1988.
15. SNIDER, W.D.; SIMPSON, D.M.; NIELSEN, S.; GOLD, J.W.M.; METROKA, C.E. & POSNER, J.B. – Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann. Neurol.*, 14(4): 403-18, 1983.

NASCIMENTO, C.B.; TOLEZANO, J.E.; KAWARABAYASHI, M.; COELHO, J.R.; RAYMUNDO, M.L.; LÍRIO, V.S.; UEDA, M.; SOUZA, A.M.C.; FERRARI, L. & PINTO, W.P. – Reações de imunofluorescência indireta para toxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, **49**(1):101-106, 1989.

16. WALLS, K.W. & KAGAN, I.G. – Studies on the prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. 2. Brazil. *A.J. Epidemiol.*, **86**(2): 305-13, 1967.
17. WEISS, L.M.; UDEM, S.A.; TANOWITZ, H. & WITTNER, M. – Western Blot analysis of the antibody response of patients with AIDS and Toxoplasma encephalitis: antigenic diversity among *Toxoplasma* strains. *J. infect. Dis.*, **157**(1): 7-12, 1988.
18. WELCH, P.C.; MASUR, H.; JONES, T. & REMINGTON, J.S. – Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J. infect. Dis.*, **142**(2): 256-64, 1980.
19. WONG, B.; GOLD, J.W.M.; BROWN, A.E.; LANGE, M.; FRIED, R.; GRIECO, M.; MILDVAN, D.; GIRON, J.; TAPPER, M.L.; LERNER, C.N. & ARMSTRONG, D. – Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann. intern. Med.*, **100**(1): 36-42, 1984.

Recebido para publicação em 10 de março de 1989.