

Estudo retrospectivo dos exames de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com suspeita clínica de neurotoxoplasmose, portadores do HIV

Retrospective study on cerebrospinal fluid (CSF) evaluation in HIV positive-patients with clinically suspected neurotoxoplasmosis

RIALA6/1051

Cristiane H. COSTA*; Raquel de M. ROSA; Aparecida Helena de S. GOMES; Marilyn Castelani A. ARAÚJO; Cássia M. RAFAEL

* Endereço para correspondência: Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Regional de Sorocaba/SP, Rua: Julio Hanser,49, CEP: 18031-490, Bairro Vergueiro. Email: asgomes.sor@terra.com.br

Recebido: 23/05/2005 – Aceito para publicação: 01/12/2005

RESUMO

A toxoplasmose é uma infecção comum, observada tanto em indivíduos sadios como em pacientes imunocomprometidos. Este trabalho tem como objetivo apresentar um estudo retrospectivo dos resultados obtidos de exames realizados no Instituto Adolfo Lutz, laboratório Regional de Sorocaba, no período de 01/01/2003 a 29/11/2004 em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes HIV positivos com sintomatologia clínica e suspeita de neurotoxoplasmose, atendidos no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). Selecionamos 109 pacientes HIV positivos, onde foi realizada a técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) para pesquisa de anticorpos IgG contra *Toxoplasma gondii* no LCR. Dos 109 pacientes HIV positivos selecionados, 46 foram do sexo feminino e 63 do sexo masculino, cuja faixa etária de maior frequência foi de 21 a 40 anos. Nenhuma paciente era gestante. Dos 46 pacientes femininos, 48% apresentaram anticorpos anti-*Toxoplasma gondii* e dos 63 pacientes masculinos, 36,5% apresentaram positividade. O número de exames realizados que apresentaram resultados positivos no ano de 2003 foi de 61,5%, e em 2004 até o período estudado, foi de 38,5%. Os resultados mostram que é importante o acompanhamento de todos os pacientes portadores de HIV, mesmo os que apresentam ausência de anticorpos no LCR, pois podem ter a atividade baixa do toxoplasma no SNC, sem manifestação clínica aparente. Assim, seria oportuno realizar o segmento destes pacientes a fim de determinar sinais de reativação da doença no futuro.

Palavras-Chave. neurotoxoplasmose, LCR, HIV, *Toxoplasma gondii*, anticorpos, pacientes.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is a protozoan disease of man caused by *Toxoplasma gondii*. In immunocompromised patients, toxoplasmosis is characterized by lesions of the central nervous system, which may lead to blindness and brain defects. The objective of the present investigation was to perform a retrospective study on the frequency of positive testing for anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in cerebrospinal fluid (CSF) samples, which were carried out during the period from January/2003 to November/2004. At Instituto Adolfo Lutz- Regional Laboratory of Sorocaba. The analysed CSF samples were collected from HIV positive-patients with clinically suspected neurotoxoplasmosis who referred to the Conjunto Hospitalar of Sorocaba. Detection of anti-*T.gondii* IgG antibodies in CSF samples was performed by means of indirect immunofluorescence assay (IFA). Of 109 CSF samples selected for the study, 46 were from female subjects, and 63 from male patients, and the major age group was from 21 to 40 years old. No woman was pregnant. Among 46 female individual, 48% presented positive CSF samples for *Toxoplasma gondii* antibodies (TGABs), and 36,5% of positivity were detected in CSF samples from male patients. In 2003 and 2004 (until the studied date), the rates of positive TGABs in CSF samples were 61,5% and 38,5% respectively. In spite of the absence of TGABs in CSF samples from some HIV positive-patients without apparent clinical symptoms of neurotoxoplasmosis, the follow-up of these individuals will be relevant, as they might present low activity of toxoplasmosis in central nervous system. Thus, it will be opportune to perform a prospective follow-up study, including these patients, in order to evaluate the eventual occurrence of neurotoxoplasmosis reactivation in the near future.

Key Words. neurotoxoplasmosis; CSF; HIV; *Toxoplasma gondii*; antibodies, patients.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção comum que ocorre, tanto em indivíduos sadios como em pacientes imunocomprometidos. *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é um protozoário que pode ser encontrado em 3 formas: taquizoítos, encontrado na corrente sanguínea, leite ou líquido durante a fase aguda da infecção, fase em que esta forma se multiplica; bradizoítos, encontrado como cistos em vários tecidos, musculatura e retina do hospedeiro, geralmente na fase crônica e sob a forma de oocistos, encontrado no hospedeiro definitivo, como forma infectante. Os felinos, em particular os gatos, são os hospedeiros definitivos onde o parasita se reproduz resultando na forma infectante do *T. gondii* (oocistos). O ser humano é um hospedeiro acidental, capaz de controlar a infecção em condições de imunidade normal¹.

Nos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) a neurotoxoplasmose permanece como uma das principais causas de encefalite focal. A doença resulta, na maioria dos casos, de reativação da infecção latente, com prevalência de 3% a 50%, de acordo com a área geográfica e, se não reconhecida e tratada precocemente pode levar à demência subcortical, caracterizada por um declínio cognitivo, motor e comportamental ao longo de semanas ou meses^{2,3}.

Seu diagnóstico é de crucial importância, pois o tratamento é altamente efetivo quando o paciente é tratado em tempo⁴.

O diagnóstico clínico mesmo sendo difícil por ser um processo sistêmico, com baixa parasitemia, sintomas e sinais clínicos genéricos, o que leva a confusão com outras afecções de etiologia diversas é de crucial importância, pois o tratamento é altamente efetivo quando o paciente é tratado em tempo⁴. O diagnóstico laboratorial é muito importante para sua confirmação. Atualmente, a metodologia mais utilizada para o diagnóstico da toxoplasmose consiste na pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG, a fim de estabelecer a fase da infecção. Trabalhos recentes têm mostrado que a detecção de IgA, parece ser um indicador melhor de fase aguda do que a pesquisa de IgM⁵.

De acordo com Chimelli et al.⁶ a toxoplasmose encefálica de ocorrência rara antes do aparecimento da AIDS, é considerada a lesão mais freqüente do Sistema Nervoso Central (SNC) nestes pacientes. A maioria dos casos é atribuída a reativação dos cistos de *T. gondii* no SNC⁷.

Segundo Borges e Figueiredo (2003)⁸, a presença de anticorpos no líquido de pacientes HIV positivos deve ser interpretada com cautela, pois pode significar apenas a transferência passiva deste anticorpo do soro para o SNC, levando a interpretações errôneas e incorretas.

Este trabalho tem como objetivo um estudo retrospectivo dos resultados de exames realizados no Instituto Adolfo Lutz, laboratório Regional de Sorocaba no período de 01/01/2003 a 29/11/2004 em amostras de LCR de pacientes HIV positivos com suspeita de neurotoxoplasmose, atendidos no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), a fim de realizar um levantamento destas informações e alertar as autoridades competentes e o

corpo clínico, visando um maior cuidado com os pacientes soropositivos e com AIDS que apresentam a neurotoxoplasmose como doença associada.

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação do Comitê de Ética do Instituto Adolfo Lutz (CEPIAL) foi realizado o levantamento de dados, utilizando os livros registros dos exames realizados na seção de Biologia Médica – Setor de Microimunoparasitologia, do Instituto Adolfo Lutz, laboratório Regional de Sorocaba. Foram selecionados 130 registros de LCR, dos quais 109 eram de pacientes portadores do vírus HIV que, por apresentarem sintomatologia clínica sugestiva de neurotoxoplasmose, haviam realizado o exame. Estes pacientes foram atendidos na clínica de moléstias infecciosas do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (MI-CHS).

A pesquisa de anticorpos IgG anti-*T. gondii* foi realizada pela técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI) empregando um Kit comercial. O Kit é composto por um antígeno liofilizado que é preparado de acordo com a bula e distribuído nas lâminas próprias para IFI e por um conjugado constituído por uma globulina de carneiro anti-IgG humana marcada pelo isotiocianato de fluoresceína. As diluições foram realizadas em títulos de 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, sendo que a diluição 1:2 foi desconsiderada por ser inespecífica. Para a análise estatística foram utilizadas as variáveis idade, sexo e título de anticorpos empregando o teste t-student, com nível de probabilidade de erro 5%.

RESULTADOS

Foram selecionados 109 ($p \leq 0,01$) pacientes portadores de HIV com suspeita clínica de neurotoxoplasmose, sendo 46 do sexo feminino e 63 do sexo masculino, cuja faixa etária de maior freqüência foi de 21 a 40 anos (Tabela 1).

Dos 46 pacientes do sexo feminino, nenhum era gestante. A importância de se estabelecer o diagnóstico da mulher em idade reprodutiva reside na possibilidade de se tomarem medidas terapêuticas adequadas a fim de minimizar a transmissão vertical mãe-feto⁹.

De acordo com o resultado da Imunofluorescência Indireta (IFI), dos 46 pacientes do sexo feminino, 52,1% não apresentaram positividade para anticorpos IgG anti-*T. gondii*; 48% apresentaram anticorpos no LCR sendo que observou-se uma maior freqüência com o título de 1/64, equivalendo a 19,5% em relação aos outros valores. Dos 63 pacientes do sexo masculino, verificou-se que 63,4% não apresentaram anticorpos IgG contra *T. gondii* no LCR e 36,5% apresentaram anticorpos reativos (Figura 1). Pacientes com pesquisa de anticorpos negativos devem ter o monitoramento dos exames se apresentarem manifestações neurológicas.

A freqüência de casos de neurotoxoplasmose no ano de 2003 foi de 61,4%, sendo que destes 31,3% apresentaram

positividade para anticorpos no LCR, e no ano de 2004 até o período de 29 de novembro foi de 38,5% com 54,7% de positividade. Observando que apesar da diminuição do número de casos registrados no ano de 2004, a positividade de anticorpos anti-*T. gondii* foi maior que no ano de 2003, de acordo com a Tabela 2.

DISCUSSÃO

A neurotoxoplasmose ainda é a principal causa de lesão expansiva no SNC de pacientes com AIDS. A apresentação clínica, a análise do LCR e os resultados dos estudos radiológicos podem se confundir com os de outras patologias que acometem o SNC destes pacientes. O diagnóstico definitivo de tais lesões pode requerer técnicas sofisticadas ou procedimentos invasivos não isentos de risco².

A detecção de anticorpos no LCR deve ser interpretada com cuidado, pois a presença destes no SNC pode simplesmente indicar a transferência de anticorpos passivos do soro para o SNC. Além disso, a presença dos anticorpos específicos com títulos elevados no LCR, paralelamente a presença de níveis elevados de anticorpos no soro, indicam em algumas situações, um valor diagnóstico importante, incluindo a neurotoxoplasmose^{10,11,12,13}.

Neste estudo, nenhum paciente HIV positivo do sexo feminino era gestante, entretanto as infecções maternas adquiridas antes, ou durante a gestação, causadas pelo *T. gondii* e/ou HIV, representam risco para a criança, que pode, infectar-se por via vertical, dependendo do agente envolvido. A prevenção da toxoplasmose congênita deve ser feita na gravidez, quando é possível o tratamento e a redução de danos à criança¹⁴.

Neste estudo, de 109 pacientes descritos, apenas 59% apresentaram ausência de anticorpos anti-*T. gondii* no LCR e esta ausência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* do LCR afastou o diagnóstico de neurotoxoplasmose, sendo um importante marcador para o diagnóstico diferencial da toxoplasmose cerebral em pacientes portadores de HIV⁸.

A presença do anticorpo anti-*T. gondii* no LCR foi demonstrada em algumas doenças neurológicas, contudo em algumas situações, uma alteração da barreira hematoencefálica é responsável pela passagem de proteínas do sangue para o LCR, levando ao aparecimento passivo dos anticorpos neste ambiente^{10,11,15,16,17}.

Nós não podemos justificar estes resultados baseados somente na imunossupressão destes pacientes, porque não houve comparação dos resultados entre os níveis de anticorpos no soro e aqueles obtidos no LCR. Um outro fato a ser considerado é a presença ou a ausência da produção dos anticorpos detectados pela análise de LCR, com isso, podem depender da proximidade da lesão nas meninges. Nós observamos que 41% dos pacientes apresentaram evidência na produção de anticorpos anti-*T. gondii* no SNC. A maioria

das lesões expansivas do SNC detectado nos pacientes portadores de HIV são atribuídas a reativação da infecção latente do *T. gondii* causada pela imunossupressão do HIV induzido.

Tabela 1. Quantificação dos pacientes HIV positivos dos sexos masculino e feminino com suspeita clínica de neurotoxoplasmose segundo a faixa etária e atendidos no CHS no período de 01/01/2003 a 29/11/2004.

Idade	Feminino (%)	Masculino (%)
0 – 20	7 (15,3)	3 (4,8)
21 – 40	29 (63)	38 (60,3)
41 – 60	9 (19,6)	19 (30,1)
≥60	1 (2,1)	0 (0)
Sem Informação	0 (0)	3 (4,8)
Total	46 (100)	63 (100)

Tabela 2. Número de exames realizados em pacientes atendidos no CHS no período de 01/01/2003 a 29/11/2004 com suspeita clínica de neurotoxoplasmose.

Ano	Número de casos (%)
2003	67 (61,5)
2004	42 (38,5)
Total	109 (100)

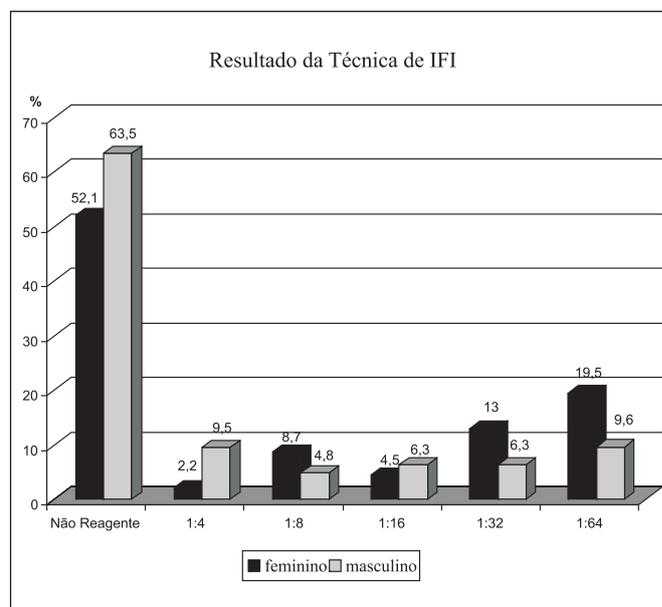


Figura 1. Título de anticorpos anti-*T. gondii* obtidos pelo método de imunofluorescência indireta (IFI) ao avaliar o LCR de pacientes HIV positivos dos sexos masculino e feminino atendidos na clínica de MI-CHS.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados corroboram em demonstrar que a Toxoplasmose pode apresentar-se de forma mais grave e invasiva nos pacientes acometidos pelo vírus HIV afetando com maior frequência o SNC (neurotoxoplasmose). Pacientes do sexo masculino apresentaram uma incidência maior desta associação e os pacientes do sexo feminino uma menor frequência. A faixa etária observada foi de 21 e 40 anos.

É importante o acompanhamento dos pacientes portadores do vírus HIV e com AIDS, mesmo aqueles com ausência de anticorpos no soro e no LCR, pois podem ter baixa atividade do *T. gondii*, sem manifestação clínica aparente. Assim, seria oportuno avaliar o seguimento destes pacientes a fim de determinar sinais de reativação da doença no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Sotolongo PC, Carrillo PC, Carrillo CC. Toxoplasmosis cerebral durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Cub Med* 2002; 41: 297-302.
2. Borges AS, Figueiredo JFC. Detecção de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA anti-*Toxoplasma gondii* no soro, líquido e saliva de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida e neurotoxoplasmose. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2004; 62: 1033-7.
3. Camara VD, Tavares W, Ribeiro M, Dumas M. Manifestações Neurológicas de toxoplasmose em Aids. *DST – J Bras Doenças Sex Transm* 2003; 15: 46-50.
4. Alvarado F. Toxoplasmosis em el inmunosuprimido. *Rev salud pública* 2002; 4: 31-4.
5. Uchôa CMA, Duarte R, Silva VL, Alexandre GMC, Ferreira HG, Amendoeira MRR. Padronização de ensaio imunoenzimático para pesquisa de anticorpos das classes IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* e comparação com a técnica de imunofluorescência indireta. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32: 661-9.
6. Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MB, Netto MB. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropath appl Neurobiol* 1992; 18: 478-88.
7. Dannemann NB, Mccutchan JA, Israelski D *et al.* Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med* 1992; 116: 33-43.
8. Borges AS, Figueiredo JFC. Avaliação da síntese intratecal de anticorpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* para o diagnóstico da neurotoxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 480-4.
9. Veloso VG, Grinsztejn B. Primeira Consulta do Paciente Infectado pelo HIV, Fórum Científico HIV e AIDS. [cited 2005 Feb 19]. Available from: URL: http://www.hiv.org.br/internas_materia.asp?cod_secao=atualiza&cod_materia=325].
10. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327: 1643-8.
11. Ruskin J, Remington JS. Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Intern Med* 1976; 84: 193-9.
12. Wanke C, Tuazon CV, Kovacs A, Dona T, Davis D, Barton N, Katz D, Lunde M, Levy C, Conleu FK, Lane HC, Fauci AS, Masur H. *Toxoplasma encephalitis* in patients with acquired immune deficiency syndrome: diagnosis and response to therapy. *Am J Trop Med Hyg* 1987; 36: 509-16.
13. Zangerle R, Allerggerger F, Pohl P, Fritsch P, Dierich MP. High risk of developing toxoplasmic encephalitis in AIDS patients seropositive to *Toxoplasma gondii*. *Med Immunol Microbiol* 1991; 180: 59-66.
14. Neto JO, Meira DA. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu, São Paulo, Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 28-32.
15. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 913-7.
16. Potasman I, Resnick L, Luft BJ, Remington J. Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with toxoplasmic encephalitis and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 108: 49-51.
17. Wainstein MV, Wolffenbuttel L, Lopes DK, González LG, Ferreira L, Sprinz D, Kronfeld M, Edelweiss MI. Sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico, sorológico e tomográfico da encefalite por *Toxoplasma gondii* na síndrome da imunodeficiência adquirida. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; 26: 71-5.