

Anticorpos de reação cruzada durante infecção aguda por *T. gondii*

Alison Menna Fontoura*, Sandra Trevisan Beck**

RESUMO: No presente estudo, foi descrito a presença de testes sorológicos falso-reagentes para pesquisa de anticorpos IgM anti- citomegalovírus e anti-HIV, em um indivíduo apresentando fase aguda da infecção por *Toxoplasma gondii* com anticorpos IgM anti *T. gondii* verdadeiramente reagentes. Esclarecer os aspectos sorológicos torna-se importante uma vez que agentes como *T. gondii*, Citomegalovírus (CMV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem causar a Síndrome da Mononucleose Infeciosa, apresentando inicialmente aspectos clínicos muito semelhantes. Reações sorológicas com anticorpos IgM presentes para mais de um agente etiológico devem ser interpretadas com cautela pois nem sempre a sua presença traduz uma infecção aguda, podendo ser decorrente de uma reação cruzada de anticorpos IgM contra estes patógenos.

Descritores: Reação cruzada; Sorologia; Toxoplasmose.

Cross-Reactivity of antibodies during primary *T. gondii* infection

ABSTRACT: This study described the presence of false-reactive serological tests for antibodies IgM anti-cytomegalovirus and anti-HIV. Actually the individual had an acute *Toxoplasma gondii* infection, with IgM antibodies to *T. gondii* truly reagents. To clarify these serological aspects is relevant, once agents like *T. gondii*, cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) may cause an infectious mononucleosis like syndrome, with clinical presentation very similar. Serological results, with IgM antibodies present for more than one etiologic agent must be interpreted with caution. In this situation their presence does not always characterize an acute infection but can be caused by across-reactivity of IgM antibodies against these pathogens.

Descriptors: Cross-reactivity; Serology; Toxoplasmosis.

*Graduando no Curso de Farmácia e no Curso de Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

**Doutora em Farmácia pela Universidade Federal de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil. Professora adjunta na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

Introdução

A presença de anticorpos na infecção pelo *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) é importante na opsonização dos parasitas permitindo a fusão dos lisossomos aos vacúolos parasitóforos onde estão contidos, reduzindo sua inacessibilidade dentro dos macrófagos infectados.⁽¹⁾ Diferentes clones celulares (linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, macrófagos, células “natural killer” NK, etc.) têm importante papel na resposta celular contra a infecção toxoplásmica em suas fases aguda e crônica.⁽²⁾

A proteção humoral eficaz contra um agente infeccioso deve ser o resultado de um equilíbrio entre uma resposta rápida, de menor afinidade contra um antígeno multivalente, e uma resposta mais lenta de alta avidéz para antígenos mono e divalentes. É sabido que a resposta inicial a um processo infeccioso pode ser feita predominantemente por anticorpos naturais polivalentes, sendo menos específica, proveniente de células T-independentes (TI) isotipo IgM. A resposta tardia é feita por células T dependente (TD) isotipo IgG, que geralmente surge na sequência da resposta TI e resulta em uma resposta de memória. A resposta de IgM TI, iniciada logo após a infecção, sendo esta adaptável, pode apresentar algum grau de reatividade cruzada como resultado de sua (ainda) atividade multivalente.⁽³⁾

Clinicamente, infecções por agentes tais como *T. gondii*, citomegalovírus, adenovírus, vírus da rubéola, vírus da hepatite e da imunodeficiência humana (HIV) podem apresentar um quadro clínico com alterações laboratoriais comuns a Mononucleose Infecciosa (MI) que é provocada pelo vírus Epstein-Bar (EBV). Este conjunto de sinais e sintomas é conhecido como a Síndrome da Mononucleose Infecciosa (SMI). A SMI é caracterizada por febre, linfadenopatia, faringite, mal-estar, que são sinais e sintomas comuns a diversas patologias, o que dificulta o diagnóstico pelo clínico, sendo necessários exames laboratoriais específicos para definir o agente causador da infecção.⁽⁴⁾

O presente caso descreve as características clínicas e laboratoriais de um paciente apresentando resultado reagente para anticorpos IgM e IgG nos testes sorológicos realizados para pesquisa de infecção por *T. gondii*, Citomegalovírus e HIV, bem como a evolução dos testes laboratoriais que, junto com a clínica, auxiliaram a definir a patologia que acometeu o paciente.

Metodologia

Relato de caso

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM sob o protocolo de número 0254.0.243.000-10 em 19/10/2010.

Paciente do sexo masculino, 23 anos, realizou sua primeira consulta após aparecimento de sintomas em abril de 2010. Relatava febre prolongada, acima de 38°C, aproximadamente há cinco dias, acompanhada de cefaléia e mal-estar. Apresentava discreta adenopatia generalizada, mais proeminente na região cervical.

As dosagens de glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, fósforo,

magnésio e fosfatase alcalina, resultaram dentro dos valores de referência considerados normais. Foram evidenciadas alterações na dosagem de Desidrogenase Láctica (DHL), Transaminases (AST E ALT) e Leucograma, descritos na tabela 1.

Os testes sorológicos, devido a reatividade dos anticorpos IgM, sugeriam um caso improvável, onde o paciente poderia estar apresentando fase aguda de doença causada por mais de um agente infeccioso. Após uma semana, foi solicitada a repetição dos testes sorológicos reagentes, juntamente com dosagens bioquímicas e hematológicas demonstrados na tabela 1.

Tabela 1— Evolução dos Marcadores bioquímicos , hematológicos e imunológicos avaliados para auxílio diagnóstico

	Metodologia	Resultados (27/04/2010)	Resultados (04/05/2010)	VR*
DHL ¹	EFA	774 UI/L	371 UI/L	100 a 190 UI/L
AST ²	EFA	423 UI/L	82 UI/L	15 a 37 UI/L
ALT ³	EFA	385 UI/L	169 UI/L	30 a 65 UI/L
HEMOGRAMA				
Eritrograma		Normal	Normal	
Leucograma				
Leucócitos Totais		10.100/mm ³	6.800/mm ³	4 a 10.000/mm ³
Segmentados		35,6%	42,3%	45 a 75%
Linfócitos		51,5%	38,9%	22 a 40%
Eosinófilos		4,3%	7,3%	1 a 5%
Basófilos		1,3%	0,8%	0 a 2%
Monócitos		7,3%	10,7%	4 a 8%
PLAQUETAS		168.000/mm ³	228.000/mm ³	150.000-350.000/mm ³
Citomegalovírus IgG	QML	R: 8,09	NT	R: índice > ou = a 1,1
Citomegalovírus IgM	QML	R:1,10	NT	R: índice > ou = a 1,1
Citomegalovírus IgM	ELFA	NT	NR: 0,43	R: índice > = a 0,70
T. gondii IgG	QML	R: 534,50	NT	R: índice > ou = a 10
T. gondii IgM	QML	R: 38,7		R: índice = ou >1,0
T. gondii IgM	ELFA	NT	R:>40,00	R : índice = ou > 0.65
Monoteste	Aglutinação	NR	NR	Ausência de aglutinação
HIV 1 e 2	QML	R: 1,44	R: 1,15	R : índice = ou > a 1,0
HIV 1 e 2	ELFA	NT	NR: 0,02	R : índice > ou = a 1,0

Resultados e discussão

A presença de linfocitose e transaminases elevadas, com reatividade múltipla para IgM, no presente caso, levou inicialmente a suspeita clínica de MI.

Há relatos de resultados sorológicos falso-positivos após infecção por EBV. Este vírus é um potente estimulador de células B podendo induzir a produção de anticorpos da classe IgM contra outros agentes infecciosos que o paciente possa ter entrado em contato no passado, incluindo-se o CMV. Da mesma forma, os anticorpos IgM formados podem reagir de forma cruzada entre estes dois vírus, uma vez que apresentam epítomos semelhantes por ambos pertencem a família dos Herpes vírus. ⁽⁵⁾ Estudo realizado por Miendje e colaboradores ⁽⁵⁾, assim como um relato de caso descrito por Jee e colaboradores ⁽⁶⁾, relataram falsa-reatividade IgM para CMV em indivíduos com infecção aguda por EBV, devido a ativação policlonal de linfócitos B induzida pelo EBV.

Porém, no caso relatado, a pesquisa de anticorpos heterófilos, pelo teste de aglutinação em placa (Monoteste- Wiener®) resultou não reagente. Com exceção das crianças pequenas em que a pesquisa de anticorpos heterófilos muitas vezes é negativa, na maioria dos casos, a ausência destes anticorpos diminuem a probabilidade de MI devido ao EBV.⁽⁷⁾ O número de leucócitos inicialmente elevado, também diminuiu a probabilidade de MI, uma vez que estudo anterior relata que entre os casos de MI com pesquisa de anticorpos heterófilos negativa, apenas 3% dos indivíduos apresentavam leucocitose. ⁽⁸⁾

Uma vez que o paciente estudado tinha 23 anos, sendo excluída a probabilidade de infecção por EBV, CMV seria a causa mais comum da síndrome da MI com anticorpos heterófilos negativos. A não reatividade para anticorpos IgM para CMV na segunda amostra de soro testada descartou a possibilidade de infecção por este agente.

Após nova sorologia para HIV 1-2, também foi descartada a hipótese da presença deste agente infeccioso. A reatividade fraca para anticorpos HIV1-2 apresentada na primeira amostra manteve-se sem alteração após repetição pelo mesmo método, apresentando resultado negativo quando utilizado um método laboratorial com princípio diferente do primeiro teste (Enzyme Linked Fluorescent Assay -ELFA). Frente à infecção ativa, era esperado que houvesse um aumento na reatividade de anticorpos no momento da soroconversão. Além disto, o método ELFA, realizado na segunda semana, é mais sensível para o diagnóstico de HIV, por detectar tanto imunoglobulinas totais anti-HIV-1 (grupo M e O) e anti-HIV-2 quanto o antígeno p24 do HIV-1, o que permitiria um diagnóstico mais precoce desta infecção, se ela estivesse presente.⁽⁹⁾

Os anticorpos IgM anti – *T. gondii* mantiveram-se altos, também no método de captura (ELFA), que possui especificidade de 94%, conforme informação do fabricante. Este fato, fez com que não fosse necessário repetir a pesquisa de anticorpos IgG, nem a pesquisa de avididade de IgG para as outras patologias relacionadas, onde o resultado de anticorpos IgG específicos de alta avididade, seriam indicativos de infecção com mais de 4 meses.⁽¹⁰⁾

Referente à reatividade sorológica a múltiplos agentes etiológicos evidenciados neste relato de caso, a justificativa pode ser encontrada na possibilidade de ocorrência de reação cruzada.

O aumento do número de linfócitos encontrado inicialmente no presente estudo pode estar relacionado com a resposta mediada pelas células T, que é extremamente efetiva no mecanismo de defesa contra agentes intracelulares, o que é o caso dos protozoários,

existindo uma associação entre as contagens aumentadas de linfócitos T CD8⁺ e a ocorrência dos sintomas clínicos no curso da infecção toxoplásmica adquirida. ⁽¹¹⁾ Segundo DeBenedictis e colaboradores “as células T podem exercer sua função através da citotoxicidade mediada por células CD8⁺ [...]” ^(11:5) ou através da secreção de citocinas restringindo a disseminação da parasitemia por *T. gondii*.⁽¹²⁾

Em relação às alterações encontradas nas determinações de DHL e transaminases, novas dosagens realizadas após uma semana apresentaram resultados com valores próximos aos níveis de normalidade. Estes resultados podem ser esperados uma vez que na fase aguda da toxoplasmose, a rápida multiplicação dos taquizoítos produz destruição das células hospedeiras em diferentes órgãos, incluindo o fígado, até que ocorra o controle da infecção pela resposta imune do hospedeiro. ⁽¹³⁾ As enzimas DHL, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são encontradas em pequenas quantidades no soro e a elevação sérica dessas enzimas pode ocorrer mediante a degeneração ou destruição hepatocelular pelo parasita ⁽¹³⁾, o que justifica a significativa elevação dessas enzimas em um primeiro momento da infecção seguida de declínio, demonstrando uma possível resposta do organismo contra o agente infeccioso.

Conclusão

Provavelmente pela infecção por *T.gondii* se desenvolver na maioria das vezes de forma assintomática, poucas são as descrições de reações sorológicas cruzadas na fase aguda desta patologia, como aqui relatado. O mais comum são relatos referentes à infecção por CMV e EBV. Portanto é relevante chamar a atenção para resultados sorológicos, onde os anticorpos IgM são reportados como reagentes contra mais de um agente etiológico .

Referências bibliográficas

1. Sharma SD. Immunology of toxoplasmosis. In: David JW, Modern parasite biology: cellular, immunological and molecular aspects. New York: WH Freeman. 1990; 184-99.
2. Derouin F, Rabian-Herzog C, Sulahan A. Longitudinal study of the specific humoral and cellular response to *Toxoplasma gondii* in a patient with acquired toxoplasmosis. *J Clin Lab Immunol.* 1989 30: 97-102.
3. Hodgkin PD, et al. Role of cross-reactivity in the development of antibody responses. *Immunologist.* 1998; 6:223-6.
4. Sumaya CV. Epstein-Barr virus. In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of pediatric infectious diseases. 1999; (4):1755-64
5. Miendje YD, Goubau P, Bodéus M. False-Positive IgM Antibody Tests for Cytomegalovirus in Patients with Acute Epstein-Barr Virus Infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; (19):557-60.
6. Jee MP, et al. False Positive Immunoglobulin M Antibody to Cytomegalovirus in Child with Infectious Mononucleosis Caused by Epstein-Barr Virus Infection. *Yonsei Med J.* 2009; 50(5):713-6.
7. Gerber MA, et al. Evaluations of enzyme-linked immunosorbent assay procedure for determining specific Epstein-Barr virus serology and of rapid test kits for diagnosis of infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol.* 1996; 34(12):3240-1.

8. Ventura KC, Hudnall SD. Hematologic Differences in Heterophile-Positive and Heterophile-Negative Infectious Mononucleosis. *Am J Hematol.* 2004; 76:315-8.
9. Saville RD, et al. Fourth-generation enzyme-linked immunosorbent assay for the simultaneous detection of human immunodeficiency virus antigen and antibody. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(7): 2518-24.
10. Montoya, JG, Liesenfeld, O. Toxoplasmosis. *Lancet*, 2004; 363:1965-76.
11. Brown C, Mcleod R. Class I MHC genes and CD8⁺ T cells determine cyst number in *Toxoplasma gondii* infection. *J Immunol.* 1990; 145: 3438-41.
12. Gazzinelli RT, et al. Parasite-induced IL12 stimulates early IFN- γ synthesis and resistance during acute infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 1994; 153:2533-43.
13. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. Boca Raton, FC: CRC Press. 1998; 1-220.

Sandra Trevisan Beck

Endereço para correspondência — Campus universitário - Camobi. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas — Prédio 26, 2o. andar, sala 1205. CEP 97105-900

E-mail: sbeck@ig.com.br

Recebido em 12 de junho de 2011.

Aprovado em 21 de setembro de 2011.