

ESTUDO PROSPECTIVO SÔBRE A CONCOMITÂNCIA DE TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA E DOENÇAS MALIGNAS LINFO-RETÍCULO-ENDOTELIAIS

Jacyr PASTERNAK ⁽¹⁾, Vicente AMATO Neto ⁽²⁾ e Guido Carlos LEVI ⁽³⁾

RESUMO

Efetuarão os Autores estudo planejado e sistematizado sôbre a concomitância de toxoplasmose adquirida e doenças malignas linfo-retículo-endoteliais. Considerando que essa parasitose é qualificada como infecção "oportunist" e que em várias ocasiões, conforme referências consignadas na literatura médica, foi reconhecida como problema suplementar no decurso de afecções determinantes de imunodepressão, julgaram conveniente realizar a pesquisa em aprêço, prospectivamente, com a finalidade de determinar a incidência global da protozoose e a expressão clínica que ela pode assumir nessas circunstâncias.

Em relação a 766 doadores de sangue, registraram a taxa de 4,9% de positividade fornecida pela reação de Sabin-Feldman, ao serem levadas em conta as diluições de 1/4.000 ou maiores; quanto a 100 pacientes com afecções malignas linfo-retículo-endoteliais, percentagem de 11% ficou apurada, mediante adoção do mesmo critério. À análise estatística, a diferença constatada pôde ser considerada significativa.

Os elementos coletados deixaram evidente que, com referência a doentes acometidos de processos mórbidos malignos, linfo-retículo-endoteliais, o risco de aquisição ou desenvolvimento de toxoplasmose é efetivamente maior, em comparação com o que sucede entre componentes normais de uma população. Complementarmente, pelo menos no que concerne aos pacientes observados, frisaram a circunstância de que a parasitose não assumiu, clínica e laboratorialmente, feições destacáveis e dignas de realce.

INTRODUÇÃO

Várias referências estão consignadas na literatura médica sôbre relações entre toxoplasmose e doenças malignas linfo-retículo-endoteliais e elas dizem respeito, fundamentalmente, às verificações de concomitâncias de tais processos, por "oportunist" da infecção, simples coincidências ou exacerbação de parasitose latente (BERNARD & col.²; CONNOLY³; HEMSATH & PINKERTON⁶; HOOFT & col.⁷; REMINGTON & CAVANAUGH⁹; THEOLOGIDES & col.¹³; VIETZKE & col.¹⁴; WERTLAKE & WINTER¹⁵). Entretanto, inves-

tigações prospectivas relativas à questão não tiveram ainda lugar, com a finalidade de avaliar a real importância da mesma, especialmente em termos quantitativos, a fim de que seja possível analisar o eventual risco que correm pessoas acometidas das expressivas afecções mencionadas, no sentido de poderem também desenvolver comprometimento toxoplasmótico (HOOFT & col.⁷; REMINGTON & CAVANAUGH⁹; SCHUMAN & col.¹¹).

Além disso, convém destacar, nos casos relatados em geral estavam presentes intensas

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis (Dr. Vicente Amato Neto)

- (1) Médico-assistente
- (2) Médico-chefe
- (3) Médico

agressões devidas ao *Toxoplasma gondii*, traduzidas, por exemplo, por meningencefalites, pneumonites graves e outras muito significativas sob o ponto de vista clínico (CONNOLLY³; FRENKEL⁵; THEOLOGIDES & KENNEDY¹²; THEOLOGIDES & col.¹³; VIETZKE & col.¹⁴). A modalidade oligossintomática pertinente à toxoplasmose adquirida, por seu turno, não é facilmente reconhecível, sobretudo quando leucoses e linfomas já encontram-se vigentes, causando distúrbios de várias ordens e, inclusive, laboratoriais, tornando muito difícil separar as alterações atribuíveis à parasitose das demais.

Associações de toxoplasmose e doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais foram por nós reconhecidas em múltiplas oportunidades, mas através desta publicação não comunicaremos essas constatações ocasionais, mas os resultados de uma pesquisa prospectiva, sistematizada, sôbre a concomitância de toxoplasmose adquirida e afecções enquadráveis entre as citadas, que procurou determinar a incidência global da protozoose e a expressão clínica que ela pode assumir nessas circunstâncias.

MATERIAL E MÉTODOS

A propósito do estudo realizado, consideramos 100 pacientes com doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais, consecutivamente atendidos no Serviço de Hematologia, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. A seleção ocorreu com base apenas nos diagnósticos estabelecidos e não levou em conta idades, sexos e outros fatores. Êsses processos mórbidos encontravam-se em fases evolutivas diversas e alguns doentes estavam, desde épocas variáveis, sob tratamentos por meio de quimioterápicos ou corticosteróides. O reconhecimento da parasitose decorreu, basicamente, da realização da prova sorológica de Sabin-Feldman.

O exame laboratorial citado foi executado mediante utilização da técnica descrita por SABIN & FELDMAN¹⁰ e, de acôrdo com os resultados obtidos, separamos as pessoas consideradas em dois grupos: a) com toxoplasmose-doença, quando o teor de positividade correspondeu às diluições de 1/4.000 ou maio-

res; b) com toxoplasmose-infecção, quando evidenciou valores iguais ou inferiores a 1/1.024, sendo que também entre êles incluímos os que não tiveram eventuais infecções reveladas, através do teste usado, por evidênciação de exames negativos a 1/16. Os que passaram a fazer parte do primeiro, foram submetidos a cuidadosas reavaliações clínicas, complementadas por fundamentais apreciações laboratoriais subsidiárias, representadas sobretudo por hemograma, dosagem da mucoproteína e das transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica no sôro, provas de labilidade protéica, eletroforese das proteínas séricas, análise radiológica do tórax, eletrocardiograma e avaliação oftalmológica, além das eventualmente necessárias diante dos fatos apurados.

Para contrôlo, levamos em conta um outro grupo, constituído por 766 doadores, do Banco de Sangue do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, aparentemente sadios e não submetidos a qualquer seleção diversa da habitualmente adotada em Serviços de hemoterapia, pelo menos no ambiente onde exercemos nossas atividades. Às doações, aproveitamos amostras de sangue paralelamente colhidas para a realização do teste de Sabin-Feldman.

RESULTADOS

No que concerne aos 766 doadores de sangue, os resultados fornecidos pela reação de Sabin-Feldman estão assinalados no Quadro I.

QUADRO I

Resultados de reações de Sabin-Feldman correspondentes a 766 doadores de sangue

Resultados	Números de casos
Negativa a 1/16	181
Positiva até 1/16	38
Positiva até 1/64	130
Positiva até 1/256	251
Positiva até 1/1.024	128
Positiva até 1/4.000 ou diluições maiores	38
Total	766

As cifras iguais ou superiores a 1/4.000, apuradas ao exame dos soros de 38 indivíduos, proporcionaram a percentagem de positividade de 4,9%, básica ao ser levada em consideração a finalidade comparativa anteriormente referida.

Especificações sobre o grupo constituído por pacientes com afecções malignas linfo-reticulo-endoteliais podem ser encontradas no Quadro II, que contém, inclusive, informações propiciadas pela prova sorológica fundamentalmente usada.

Q U A D R O I I

Constituição do grupo de pacientes com doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais e resultados de reações de Sabin-Feldman positivas até 1/4.000 ou em diluições maiores

Doenças	Números de casos	Reações de Sabin-Feldman positivas até 1/4.000 ou diluições maiores
Leucemia linfóide aguda	5	0
Leucemia mielóide aguda	11	2
Mieloma múltiplo	17	1
Leucemia linfóide crônica	5	0
Leucemia mielóide crônica	15	2
Linfossarcoma e reticulossarcoma	27	2
Doença de Hodgkin	20	4
T o t a l	100	11 (11%)

Quanto aos 100 indivíduos doentes, pudemos observar os dados consignados no Quadro III, detalhadamente, acerca do comportamento do teste empregado para reconhecimento da infecção toxoplasmótica.

Q U A D R O I I I

Resultados de reações de Sabin-Feldman correspondentes a 100 indivíduos com doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais

Resultados	Números de casos
Negativa a 1/16	23
Positiva até 1/16	5
Positiva até 1/64	22
Positiva até 1/256	26
Positiva até 1/1.024	13
Positiva até 1/4.000 ou diluições maiores	11
T o t a l	100

À análise estatística, verificamos, considerando os dois grupos e os respectivos resul-

tados proporcionados pela prova de Sabin-Feldman, que a diferença encontrada é significativa e que a toxoplasmose-doença, reconhecida segundo o critério sorológico escolhido, ocorreu mais freqüentemente entre os doentes ($X^2 = 6,635$; p maior do que 0,05 e menor do que 0,01). Por outro lado, não nos foi possível estabelecer correlações numéricas, conclusivas, de cada tipo de patologia especificamente incluída no estudo e a incidência da protozoose, ao ser utilizada a mesma maneira de encarar os números indicados pelo exame capaz de diagnosticá-la.

D I S C U S S Ã O

Diante dos fatos anteriormente expostos, julgamos cabível e oportuno consignar os comentários a seguir apresentados.

1) A apreciação das pessoas com doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais, por meio de recursos clínicos e laboratoriais, mostrou que a parasitose, aparentemente, não se manifestou expressiva ou gravemente, permanecendo predominantes e significativas as al-

terações comumente atribuíveis aos processos mórbidos dela independentes.

2) Assim sendo, é lícito interpretar que houve influência de "oportunismo" por parte do *Toxoplasma gondii*, que determinou infecção, aproveitando-se da imunodepressão costumeiramente presente no decurso das graves afecções diagnosticadas nos 100 pacientes, não sendo improvável também a reativação de protozoose latente.

Como alguns doentes precisaram ser tratados através de radioterapia ou do emprêgo de corticosteróides ou de outras drogas imunossupressoras, é necessário, paralelamente, invocar a participação desses fatores que originam deficiências imunitárias e justificam, complementarmente, as explicações antes indicadas, tendo acontecimentos de tais ordens, inclusive, sido documentados em publicações especializadas (BERNARD & col.²; FRENKEL⁵; WERTLAKE & WINTER¹⁵).

Mais uma causa correlata, se bem que ainda hipotética e pouco categórica, deve ser lembrada e destacada (KIMBALL & col.²). É a representada pela usual administração de sangue, terapêuticamente, a pacientes como os englobados nesta investigação, convido não esquecer, a respeito, como acenaram AMATO NETO & col.¹, que as transfusões sanguíneas talvez figurem como mecanismos de transmissão da toxoplasmose.

3) As idades e sexos das pessoas que constituíram o grupo de doentes não foram comparáveis aos dos doadores de sangue, consubstanciando crítica à escolha dos mesmos como parâmetros normais. Entretanto, essa forma de agir representou o que pudemos concretizar quando, sem precisar enfrentar dificuldades sobejamente expressivas, procuramos estabelecer base comparativa, a um só tempo retratando distribuição de resultados relativos à reação de Sabin-Feldman e aparente normalidade quanto ao estado de saúde, sem deixar de ser suficientemente ampla.

4) Os elementos que a investigação realizada permitiu coletar deixaram evidente que, com referência a doentes acometidos de processos mórbidos malignos, linfo-reticulo-endoteliais, o risco de aquisição ou desen-

volvimento de toxoplasmose é significativamente maior, em comparação com o que sucede entre componentes normais de uma população. Complementarmente, pelo menos no que concerne aos pacientes por nós considerados, frisamos a circunstância de que a parasitose não assumiu, clínica e laboratorialmente, feições destacáveis e dignas de realce.

S U M M A R Y

Prospective study on the concomitant occurrence of acquired toxoplasmosis and malignant lympho-reticulo-endothelial diseases

The Authors undertook a planned and systematic study regarding concomitant occurrence of acquired toxoplasmosis and lympho-reticulo-endothelial malignancies. Since this parasitosis, many a time referred to in medical literature as an "opportunistic" infection, turned out to be an added problem in immuno-depressant affections, it was judged convenient to carry out an investigation prospectively, in order to determine the protozoan overall incidence and its clinical repercussion under the circumstances.

Among 766 blood donors, a 4.9% rate of positive results was detected by the Sabin-Feldman reaction, considering dilutions of 1/4,000 or more; as for the 100 carriers of malignant lympho-reticulo-endothelial affections, the incidence estimated by the same criterion reached 11%. Analyzed statistically, this difference is quite significant.

The collected data show clearly the risks of toxoplasmosis infection and development to be in fact greater for patients with malignant lympho-reticulo-endothelial diseases than for the population in general. The investigators stress further that, at least what concerned directly the patients under study, the parasitosis did not reveal special clinical or laboratory features worth mentioning.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; COTRIM, J. X.; LAUS, W. C. & GOMES, M. C. O. — Nota sobre o encontro de *Toxoplasma gondii* em sangue destinado a transfusão. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 5:68-69, 1963.

2. BERNARD, J.; BOIRN, M.; LEVY, J. P.; REPAULT, J. & DESMONTS, G. — Toxoplasmose généralisée associée avec une leucémie aigüe. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* 2: 910-914, 1962.
3. CONNOLLY, C. S. — Hodgkin's disease associated with *Toxoplasma gondii*. *Arch. Intern. Med.* 112:393-396, 1963.
4. FRENKEL, J. K. — Pathogenesis of toxoplasmosis and of infections with organisms resembling toxoplasma. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 64:215-251, 1956.
5. FRENKEL, J. K. — Effects of cortisone, total body irradiation, and nitrogen mustard on chronic, latent toxoplasmosis. *Amer. J. Path.* 33:618, 1957.
6. HEMSATH, F. A. & PINKERTON, H. — Disseminated cytomegalic inclusion disease and disseminated toxoplasmosis in an adult with myeloid metaplasia. Report of a case. *Amer. J. Clin. Path.* 26:36-41, 1956.
7. HOOFT, C.; DELBEKE, M. J. & LANNOO, R. — Leucémie et toxoplasmose. *Arch. Franc. Pédiat.* 19:1201-1212, 1962.
8. KIMBALL, A. C.; KEAN, B. H. & KELLNER, A. — The risk of transmitting toxoplasmosis by blood transfusion. *Transfusion* 5:447-451, 1965.
9. REMINGTON, J. S. & CAVANAUGH, E. N. — Isolation of the encysted form of *Toxoplasma gondii* from human skeletal muscle and brain. *New Eng. J. Med.* 273:1308-1310, 1965.
10. SABIN, A. B. & FELDMAN, H. A. — Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (toxoplasma). *Science* 108:660-663, 1948.
11. SCHUMAN, L. M.; CHOI, N. W. & GULLEN, W. H. — Relationship of central nervous system neoplasms to *Toxoplasma gondii* infection. *Amer. J. Public Health* 57:848-856, 1967.
12. THEOLOGIDES, A. & KENNEDY, B. J. — Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. *Arch. Intern. Med.* 117:536-540, 1966.
13. THEOLOGIDES, A.; OSTERBERG, K. & KENNEDY, B. J. — Cerebral toxoplasmosis in multiple myeloma. *Ann. Intern. Med.* 64: 1071-1074, 1966.
14. VIETZKE, W. M.; GELDERMAN, A. H.; GRIMLEY, P. M. & VALSAMIS, M. P. — Toxoplasmosis complicating malignancy. Experience at the National Cancer Institute. *Cancer* 21:816-827, 1968.
15. WERTLAKE, P. T. & WINTER, T. S. — Fatal toxoplasma myocarditis in an adult patient with acute lymphocytic leukemia. *New Eng. J. Med.* 273:438-440, 1965.

Recebido para publicação em 27/11/1970.