



EDITORIAL

Utility and limitations of *T. gondii*-specific IgM serum antibodies in the diagnosis of congenital toxoplasmosis in Porto Alegre ☆,☆☆



Utilidade e limitações de anticorpos séricos IgM específicos contra o *T. gondii* para o diagnóstico da toxoplasmose congênita em Porto Alegre

Rima McLeod

Universidade de Chicago, Chicago, Estados Unidos

A toxoplasmose congênita está associada a considerável morbidade quando não tratada.^{1–10} A partir do momento da descoberta de anticorpos IgM específicos contra *Toxoplasma gondii* em lactentes,¹¹ a determinação do diagnóstico da infecção inclui a detecção de anticorpos IgM específicos contra este protozoário no soro do recém-nascido.

No entanto, ainda não foi definido se esse teste apresenta diferenças e quão robusto ele é em diferentes populações e localidades. Os doutores Lago, Oliveira e Bender descreveram sua experiência com a presença de IgM contra *T. gondii* em soros obtidos de lactentes infectados congenitamente e cujas mães foram testadas no pré-natal, ou mães e bebês foram testados ou somente bebês foram testados, no período neonatal em um programa de triagem.¹² Eles também observaram por quanto tempo ainda é possível detectar a imunoglobulina M anti-*T. gondii* no soro de crianças com toxoplasmose congênita, em um estudo cuidadosamente realizado e bem descrito.

Os pesquisadores utilizaram o *Biomerieux IgM Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA, Marcy l'Etoile, França) para detectar anticorpos IgM específicos contra *Toxoplasma gondii* no soro e o ensaio imunoenzimático fluorimétrico (FEIA, iLabSystems; Helsinque, Finlândia) para detectar anticorpos *T. gondii* em soro obtido a partir de papel de filtro.

Esses investigadores descrevem tanto a utilidade quanto as limitações encontradas ao se executar o teste e identificar *T. gondii* IgM no soro de recém-nascidos com toxoplasmose congênita na sua região. Eles também apontam as circunstâncias nas quais o diagnóstico pode não ser alcançado, quando baseado exclusivamente no teste. Também é apresentada uma caracterização cuidadosa desta coorte de crianças. Há três conjuntos de informações ausentes e que ajudariam na interpretação completa de seus dados. As informações que seriam úteis para uma compreensão plena do significado dos dados: (1) dados específicos do tratamento; (2) o(s) motivo(s) para o longo intervalo de tempo entre encontrar um anticorpo IgM positivo e o início do tratamento para o grupo de crianças diagnosticado na triagem neonatal; e (3) esclarecer por que utilizaram somente ultrassonografia cerebral, sem utilizar tomografia computadorizada do cérebro para algumas crianças e quantos foram esses casos, já que a TC é mais sensível para a detecção de calcificações intracerebrais.

Este estudo¹² foi realizado em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, Brasil, durante 10 anos, de 1998 a 2009, e analisou 65 bebês. Os critérios de inclusão para o estudo foram triagem sorológica materna ou neonatal de rotina,

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2013.12.005>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.04.001>

☆ Como citar este artigo: McLeod R. Utility and limitations of *T. gondii*-specific IgM serum antibodies in the diagnosis of congenital toxoplasmosis in Porto Alegre. J Pediatr (Rio J). 2014;90:329–31.

☆☆ Ver artigo de Lago et al. nas páginas 363–9.

E-mail: rmcleod@uchicago.edu

a confirmação diagnóstica com imunoglobulina G persistente anti-Toxoplasma gondii aos 12 meses de idade ou mais tarde e triagem para Toxo-IgM no período neonatal. Eles calcularam a frequência de casos positivos de Toxo-IgM identificados pela triagem neonatal e que foram excluídos.

Foram excluídos os lactentes cuja idade não era determinável quando os resultados de Toxo-IgM tornaram-se negativos e os pacientes com resultado de Toxo-IgM negativo.

Entre os 28 pacientes identificados por triagem materna, 23 recém-nascidos tiveram Toxo-IgM positivo (82,1%, IC 95%: 64,7-93,1%). Quando foram incluídos 37 pacientes identificados por triagem neonatal, Toxo-IgM foi positivo no primeiro mês de vida em 60 pacientes. Foi possível identificar quando o resultado tornou-se negativo em 51 desses bebês. Em 19,6% dos pacientes, estes anticorpos já eram negativos aos 30 dias de vida, e em 54,9%, aos 90 dias. Entre os 65 pacientes incluídos no estudo, 40 (61,5%) apresentaram alguma alteração clínica. As possíveis razões para os resultados negativos poderiam ser infecção precoce e resolução de produção de IgM; supressão materna da produção de IgM; teste executado muito próximo do momento da aquisição da infecção, por isso a produção de IgM ainda não havia ocorrido. As diferenças de tratamento também podem ter influenciado os resultados diferencialmente.

Os autores deste trabalho mostram que o teste é útil, mas também observam que, mesmo quando testado através de métodos sorológicos com alta sensibilidade, até um terço das crianças com toxoplasmose congênita pode ser negativa para Toxo-IgM no soro ao nascimento. Assim, a presença de IgM específica para *T. gondii* é útil, mas a sua ausência não exclui a infecção congênita. Portanto, fazem uma observação importante que, quando houver uma suspeita de infecção, a triagem sorológica deve continuar durante o primeiro ano de vida da criança.

Além disso, em casos de infecção materna que tenha ocorrido muito perto do momento do nascimento, os recém-nascidos podem mostrar sorologia positiva para toxoplasmose por alguns dias ou semanas após o nascimento. Então, nesse cenário, é necessário realizar novos testes durante o primeiro mês de vida. Esse é um segundo ponto importante para o cuidado clínico de tais crianças.

O período de positividade para Toxo-IgM também não foi consistente para todas essas crianças. Aquelas infectadas com Toxo-IgM positivo na triagem neonatal podem apresentar resultado negativo no momento do teste de confirmação. Assim, esses testes não devem ser inicialmente considerados como falso-positivos para o teste de triagem. Este é, mais uma vez, um ponto importante a ser ressaltado no cuidado clínico dessas crianças. Sem esclarecer como os recém-nascidos e as mães, durante a gestação, foram tratados, torna-se difícil interpretar o intervalo de tempo para IgM específica para *T. gondii* permanecer positivo. A razão para o intervalo de tempo para o tratamento daqueles bebês cuja toxoplasmose congênita foi detectada na triagem neonatal, em oposição à triagem materna, não está clara, a partir da informação fornecida no texto.

Vale ressaltar que Desmonts e Couvreur descobriram que o primeiro mês de vida é uma época pós-natal em que é possível isolar os parasitas do sangue.¹³ Assim sendo, é interessante salientar que, nos dados apresentado por Lago *et al.*¹² o atraso no tempo de tratamento foi, em média, esse primeiro mês. No entanto, as mesmas observações

apontadas neste trabalho permitiram a determinação da persistência de IgM específica para *T. gondii*, além de demonstrarem e fornecerem provas de que é importante não interromper o monitoramento de crianças com suspeita de toxoplasmose congênita para a síntese de IgG específica para *T. gondii* quando há um resultado negativo para Toxo-IgM.

A cuidadosa descrição de Lago *et al.* da IgM específica para *T. gondii* em crianças infectadas congenitamente, e nascidas em Porto Alegre, mostra, também, como a infecção se manifesta atualmente e é tratada nesse local, onde a incidência da infecção é bastante elevada. A alta incidência de achados na retina e/ou no sistema nervoso central em crianças com toxoplasmose congênita em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil,¹⁴ também mostra ser semelhante, no presente estudo, à de Porto Alegre.

A incidência de retinite ativa não foi tão elevada como a reportada por Vasconcelos-Santos *et al.* para a coorte de Belo Horizonte, Fiocruz, onde 73% dos recém-nascidos detectados pela triagem tinham coriorretinite ativa. Houve uma tendência para um menor número de crianças com IgM específica para *T. gondii*, quando houve a triagem e o tratamento (não especificado) pré-natais, como demonstrado por Couvreur e Desmonts,¹³ mas que não atingiu significância estatística na coorte de Porto Alegre. Não está claro se isso reflete o tipo ou tempo de tratamento ou alguma característica do parasita. Nos EUA, onde há uma variedade de diferentes tipos genéticos dos parasitas, o diagnóstico e o tratamento pré-natais parecem melhorar os resultados para todos eles, e não variou por tipo de parasita.¹⁵ Essa melhoria nos resultados é semelhante àquela descrita na França.¹⁶⁻²⁰ O presente trabalho demonstra o benefício e a utilidade da adoção um programa de triagem pré-natal e neonatal em Porto Alegre, para o diagnóstico e o início do tratamento. A constatação de que o teste ao nascimento com o ensaio Biomerieux IgM específico para *T. gondii* ajuda no diagnóstico de toxoplasmose congênita em Porto Alegre é útil. No entanto, é importante notar que a ausência de anticorpos IgM específicos contra o *T. gondii* não exclui a infecção. Assim, uma ressalva importante é a de que esse teste não deve impedir aquele para anticorpos também aplicado ao fazer o diagnóstico através da produção tardia de anticorpos IgG, quando houver suspeita de infecção, já que testes negativos podem ocorrer em inúmeras situações e por razões distintas.

Conflitos de interesse

A Dra. McLeod é presidente de uma comissão que cria diretrizes de diagnóstico, manejo e tratamento para o IDSA (Infectious Diseases Society of America); é presidente do Instituto de Pesquisa de Toxoplasmose, uma fundação 501c3 que promove investigação, educação e cuidados para as pessoas com toxoplasmose e doenças relacionadas, e que recebe subsídios do NIH; e é diretor do Centro de Toxoplasmose na Universidade de Chicago.

Referências

1. Eichenwald HF. Congenital toxoplasmosis: a study of 150 cases. *Am J Dis Child.* 1957;94:411-2.

2. Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet*. 1986;1:254–6.
3. Couvreur J, Desmonts G. Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 cases. *Develop Med Child Neurol*. 1962;4:519–30.
4. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. Prospective study of the outcome of pregnancy in 542 women with toxoplasmosis acquired during pregnancy. *Ann Pediatr (Paris)*. 1984;31:805–9.
5. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis*. 1994;18:38–72.
6. McLeod R, Boyer K, Roizen N, Stein L, Swisher C, Holfels E, et al. The child with congenital toxoplasmosis. *Curr Clin Top Infect Dis*. 2000;20:189–208.
7. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, Hopkins J, Boyer KM, Holfels E, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics*. 1995;95:11–20.
8. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble A, Latkany P, Kuo A, et al. Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:375–84.
9. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis. 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1383–94.
10. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology*. 2012;139:1375–424.
11. Remington JS, Miller MJ, Brownlee I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis I. Diagnostic significance in congenital cases and a method for their rapid demonstration. *Pediatrics*. 1968;41:1082–91.
12. Lago EG, Oliveira AP, Bender AL. Presence and duration of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin M in infants with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:363–9.
13. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2011. p. 205–346.
14. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, Oréfice F, Queiroz-Andrade GM, Carellos EV, et al. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116:2199–205.
15. McLeod R, Boyer KM, Lee D, Mui E, Wroblewski K, Karrison T, et al. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis*. 2012;54:1595–605.
16. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med*. 1988;318:271–5.
17. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:27–32.
18. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104:320–44.
19. Peyron F, Garweg JG, Wallon M, Descloux E, Rolland M, Barth J. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:597–600.
20. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1223–31.