

ARTIGO ORIGINAL

***Toxoplasma gondii*: IgG E IgM EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS NA REGIÃO SUL DO RIO
GRANDE DO SUL, BRASIL**

Jaqueline Radin¹, Vanessa Radin², Beatris González Cademartori¹, Juliana Carriconde Hernandez¹, Michele Marques Noedel³, Rodrigo Pereira de Oliveira³ e Claudiomar Soares Brod¹

RESUMO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que produz infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos. O objetivo deste trabalho foi verificar a positividade para anticorpos IgG e IgM para *T. gondii* em pacientes portadores de neoplasias que realizaram tratamento quimioterápico no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas. A sorologia para a detecção de anticorpos foi realizada em 77 amostras por meio da técnica de Eletroquimioluminescência. Verificou-se que a taxa de soropositivos para anticorpos IgG foi de 90,9% e de 7,8% para IgM. De acordo com a análise dos fatores de risco, foi constatada entre os soropositivos para IgG anti-*T.gondii* diferença significativa ($p<0,05$) apenas na variável idade. Os resultados obtidos indicam a necessidade de um controle sorológico dos pacientes em tratamento quimioterápico para evitar consequências graves e até mesmo fatais.

DESCRITORES: *Toxoplasma gondii*; soroprevalência; neoplasia; imunossupressão.

ABSTRACT

Toxoplasma gondii: IgG and IgM in cancer patients in southern Rio Grande do Sul

Toxoplasmosis is an infection caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, which causes opportunistic infections in immunocompromised patients. The objective of this study was to verify IgG and IgM antibody positivity for *T. gondii* in patients with malignancies who underwent chemotherapy treatment at the Federal University Hospital of Pelotas, and the Center for Radiotherapy and Oncology at the Santa Casa de Misericordia in Pelotas. Serological tests for detection of antibodies in 77 samples were performed using the electro-chemiluminescence

1 Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Brasil

2 Faculdade de Farmácia, Universidade Católica de Pelotas, Brasil

3 Laboratório Escola de Análises Clínicas do Hospital Universitário São Francisco de Paula, Universidade Católica de Pelotas, Brasil

Endereço para correspondência: Jaqueline Radin, Instituto de Biologia, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Campus Universitário Capão do Leão s/n. CEP 96010-900 Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: jaquelinradin@hotmail.com

Recebido para publicação em: 12/11/2014. Revisto em: 30/6/2015. Aceito em: 28/8/2015.

Rev Patol Trop Vol. 44 (3): 271-281. jul.-set. 2015

technique. It was found that the rate of seropositive antibodies for IgG was 90.9% and 7.8% for IgM. In accordance with the risk factors, on analysing the seropositives for anti-*T. gondii* IgG the significant difference ($p<0.05$) was only found in the age variable. The results indicate the need for serologic management of patients undergoing chemotherapy to prevent serious and even fatal consequences.

KEY WORDS: *Toxoplasma gondii*; seroprevalence; neoplasia; immunosuppression.

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença mundial (27) causada pelo parasito intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii* (18), que infecta mais de um terço da população humana (19, 33).

Em indivíduos imunocompetentes, esta parasitose normalmente é uma doença benigna, assintomática ou com leves sinais clínicos. Porém, em crianças infectadas congenitamente e pacientes imunocomprometidos, como aqueles em tratamento quimioterápico, pode apresentar um curso grave e até mesmo letal (6, 17, 19, 20 23).

T. gondii é o protozoário que mais frequentemente causa infecções oportunistas em imunocomprometidos (12). Pacientes portadores de neoplasias, com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), transplantados ou usuários que recebem tratamentos agressivos com imunossuppressores, quando expostos aos fatores de risco, podem desenvolver uma infecção primária ou uma reativação por *T. gondii* (11, 15, 35).

Estudos com pacientes oncológicos já demonstraram prevalências de IgG para *T. gondii* em países asiáticos de 63% (37), 60% (16), 45,2% (15) e 24% (38). Estes resultados indicam a necessidade de atenção especial pelo fato de *T. gondii* ser um protozoário oportunista em imunocomprometidos. A toxoplasmose está relacionada com várias manifestações graves em pacientes imunocomprometidos, no entanto pacientes portadores de neoplasias têm recebido pouca atenção (38).

O objetivo deste estudo foi avaliar a soropositividade para *T. gondii* em pacientes oncológicos em uso de quimioterápicos no sul do Brasil, correlacionando com variáveis epidemiológicas da população em estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo para determinar a prevalência de anticorpos IgG e IgM para *T. gondii* em portadores de neoplasias que realizaram tratamento quimioterápico no Setor de Oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e no Centro de Radioterapia e Oncologia na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

O tamanho amostral foi determinado com base nos tipos mais prevalentes de neoplasias, segundo o Registro Hospitalar do Câncer, nos quais

se emprega quimioterapia endovenosa (mama, pulmão, cólon e reto, estômago, colo do útero, esôfago e linfoma). A expectativa de prevalência foi de 63%, com um erro de 12% e intervalo de confiança de 95% sendo necessário para o estudo um número mínimo de 53 pacientes.

Foram analisadas 77 amostras de sangue de pacientes oncológicos obtidas de um banco de soro, armazenadas a -20°C. Os prontuários dos pacientes foram revisados para a verificação das seguintes variáveis epidemiológicas: sexo, idade, tipo de neoplasia, óbito, presença de metástase, modalidade (neoadjuvante e adjuvante) e tipo de tratamento (quimioterapia e radioterapia) para posterior análise.

Para a detecção de anticorpos para *T. gondii*, foi utilizada a técnica de Eletroquimioluminescência (Roche® Diagnóstica do Brasil), conforme instruções do fabricante. As amostras foram consideradas reagentes para IgG quando a concentração de anticorpos foi ≥ 3 UI/mL, não reagentes < 1 UI/mL e indeterminadas $\geq 1 - < 3$ UI/mL. Foram consideradas reagentes para IgM quando o índice de cut-off (ICO) foi $\geq 1,0$ ICO, não reagentes $< 0,8$ ICO e indeterminadas $\geq 0,8 - < 1,0$ ICO.

Os resultados foram analisados por meio do programa Epi Info versão 6.04, sendo aplicado o teste do Qui-quadrado considerando o nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas sob o número 77/12.

RESULTADOS

Entre as amostras analisadas, 31,2% (24/77) eram de pacientes do sexo masculino e 68,8% (53/77) do feminino. A distribuição das idades variou de um mínimo de 19 a um máximo de 76 anos, com idade média de 54,0 anos.

Anticorpos IgG para *T. gondii* foram encontrados em 90,9% (70/77) dos pacientes. A concentração para esta classe de anticorpos variou de 8,88 UI/mL a $\geq 650,0$ UI/mL, sendo mais prevalente no sexo feminino (62,3%); para anticorpos IgM, a soropositividade foi de 7,8% (6/77) com índices de 1,01 ICO a 3,57 ICO (Tabela 1).

Foram detectados anticorpos IgG e IgM para *T. gondii* em pacientes com neoplasia de cólon e reto, mama e pulmão; nos demais, portadores de outras neoplasias, somente a presença de IgG (Tabela 2).

Ao correlacionar a soropositividade de anticorpos IgG e IgM com os tipos de neoplasias estudadas, não foi possível observar qualquer diferença significativa.

Tabela 1. Anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* em 77 pacientes portadores de neoplasias da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Anticorpos para <i>T.gondii</i>	Nº de pacientes	Prevalência %
IgG (+)	70	90,9
IgG (-)	7	9,1
Total	77	100,0
IgM (+)	6	7,79
IgM (-)	71	92,21
Total	77	100,0
IgG (+) IgM (+)	6	7,8
IgG (+) IgM (-)	64	83,1
IgG (-) IgM (+)	0	0
IgG (-) IgM (-)	7	9,1
Total	77	100,0

Tabela 2. Anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii*, conforme o tipo de neoplasia, em 77 pacientes oncológicos da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Neoplasia	Nº de pacientes	IgG Reagente e IgM Não reagente		IgG e IgM Reagentes		IgG e IgM Não Reagentes	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Colo do útero	5	4	80,0	0	0	1	20,0
Cólon e Reto	24	22	91,7	1	4,2	1	4,16
Esôfago	3	3	100,0	0	0	0	0,0
Estômago	4	4	100,0	0	0	0	0,0
Linfoma	4	2	50,0	0	0	2	50,0
Mama	22	18	81,8	1	4,5	3	13,6
Pulmão	15	11	73,3	4	26,7	0	0,0
Total	77	64	83,1	6	7,8	7	9,1

Na análise bivariada dos fatores de risco relacionados com a soropositividade de IgG para *T. gondii*, apenas a variável idade foi significativa ($p < 0,05$). A soropositividade para anticorpos mostrou-se mais elevada conforme o avanço da idade, apresentando diferença significativa por faixa etária com valor de $p = 0,002$, com um OR = 24,00 ($2,47 < \text{OR} < 574,63$) quando todas as faixas etárias foram confrontadas com a faixa de 19 a 46 anos, obtendo-se, por meio do teste de Fisher, um valor bicaudal de $p = 0,0009$ (Tabela 3).

Durante o estudo, apenas um paciente com neoplasia de esôfago foi a óbito, no qual foram detectados somente anticorpos IgG. Na revisão dos prontuários, não foi relatado qualquer sinal clínico referente à toxoplasmose, mas verificou-se que 29,9% (23/77) eram portadores de metástase. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na correlação com a soropositividade para IgG e IgM (Tabela 4).

As variáveis que apresentaram significância pelo teste de Fisher ($p < 0,05$), ao serem relacionadas com a soropositividade de IgM para *T. gondii*, foram a modalidade e o tipo de tratamento. Identificou-se que 83,3% (5/6) dos pacientes que realizaram a modalidade neoadjuvante e quimioterapia concomitante com radioterapia apresentaram um OR de 10,43 e 11,90, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 3. Anticorpos IgG de *T. gondii*, de acordo com a faixa etária, em 77 pacientes oncológicos da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Faixa etária	IgG		Total	Prevalência %
	Reagente	Não Reagente		
19 – 46 anos	14	6	20	70
47 – 58 anos	20	1	21	95,2
59 – 64 anos	20	0	20	100
Maior que 64 anos	16	0	16	100
Total	70	7	77	91,3

$p = 0,002$. OR = 24,00 ($2,47 < \text{OR} < 574,63$) Fisher bicaudal $p = 0,0009$

Tabela 4. Anticorpos IgG e IgM de *T. gondii* comparando-se com a presença ou ausência de metástase em 77 pacientes oncológicos da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Metástase	IgG			IgM		
	Reagente	Não Reagente	Total	Reagente	Não Reagente	Total
Sim	23	0	23	4	19	23
Não	47	7	54	2	52	54
Total	70	7	77	6	71	77

Para IgG, Fisher bicaudal valor de $p=0,096$; para IgM, Fisher bicaudal valor de $p=0,062$.

Tabela 5. Associação ($p<0,05$) dos fatores de risco por *T. gondii* com a soropositividade para IgM em 77 pacientes portadores de neoplasias da região sul do estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Variáveis	Reagente	Não Reagente	OR	(IC=95%)	p valor
Modalidade					
Neoadjuvante	5	23	10,43	1,07>OR<250,3	0,0219
Adjuvante	1	48			
Tipo de tratamento					
Quimio e radioterapia	5	21	11,90	1,21>OR<286,47	0,015
Quimioterapia	1	50			

Neoadjuvante – Quimioterapia medicamentosa antes do procedimento cirúrgico.

Adjuvante – Quimioterapia medicamentosa após o procedimento cirúrgico.

DISCUSSÃO

A prevalência de *T. gondii* na população humana varia de acordo com a região e o clima, além dos fatores culturais e dos hábitos alimentares (4, 14).

A soroprevalência de IgG observada (90,9%) foi superior às relatadas em outros estudos realizados com pacientes oncológicos. Alguns autores encontraram resultados de IgG para *T. gondii* de 63% e 60% na Turquia (16, 37), 45,2% no sul do Irã (15) e 24% na China (38).

A detecção de anticorpos IgM também foi maior (7,8%) quando confrontada com as prevalências de 6,5% e 2,25% na Turquia e China (37, 38), entretanto foi considerada inferior à do sul do Irã onde os autores encontraram prevalência de 10,3% (15). Estas diferenças de soropositividade entre países poderiam ser explicadas pela variação geográfica e possíveis fatores de risco que contribuem para a aquisição de *T. gondii* (26).

Estudos foram realizados na Coreia do Sul e no México a fim de detectar a soropositividade para *T. gondii* em diferentes agravos. Shin et al. (2009) verificaram que a prevalência para IgG em pacientes com neoplasias (18,8%) foi maior quando comparada com outros grupos. Alvarado-Esquivel et al. (2010) detectaram 6,8% de soropositividade em um grupo de imunocomprometidos e, em um paciente deste grupo e com neoplasia, foram verificados anticorpos da classe M.

Graseman et al. (2007) detectaram soroprevalência maior de IgG para *T. gondii* em portadoras de neoplasias, o que confirma os dados encontrados neste estudo e em outras populações (31, 29, 28), mas difere de Shimelis et al. (2009) que observaram uma prevalência maior em pacientes do sexo masculino soropositivos para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

Em outros grupos de pacientes imunocomprometidos, a prevalência de IgG continua sendo maior do que os índices de 29,3% e 56,1% do sudoeste do Irã em pacientes com insuficiência renal crônica, nos quais os autores sugerem investigações periódicas para prevenir complicações graves (36, 28). Em portadores de HIV/SIDA, foram encontradas prevalências de 31,3% na África, de 49,75% no Irã e de 80% no sul do Brasil (32, 24, 34).

Indivíduos em tratamento quimioterápico podem apresentar alteração de seu perfil sorológico através de um aumento dos títulos de anticorpos IgG ou, menos frequentemente, pela elevação dos títulos de anticorpos da fase aguda (37). Contudo, estes elevados níveis de IgG detectados podem indicar uma infecção recente (10).

Neste estudo, 9,1% (7/77) dos pacientes revelaram-se soronegativos para as duas classes de anticorpos, o que os torna mais suscetíveis a desenvolver infecções agudas tanto em situação de exposição aos fatores de risco quanto pela condição de imunossupressão.

Em 7,8% (6/77), foram detectados anticorpos IgG e IgM. Para estes prováveis casos de reinfecção ou infecção recente de *T. gondii*, seria necessária a confirmação por meio de diagnóstico com base em outras técnicas, como a avididade de IgG. A detecção de baixos níveis de anticorpos IgM denominados residuais, os quais podem persistir por meses e até anos após uma infecção, juntamente com anticorpos IgG, dificulta a interpretação de uma infecção aguda ou pregressa (3, 21, 22).

O achado de *T. gondii* por meio da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) auxilia o diagnóstico e o acompanhamento da infecção em pacientes imunocomprometidos (28), pois realiza a detecção direta do parasito

(25) mediante a demonstração de componentes como antígenos ou segmentos de DNA do protozoário (13).

A toxoplasmose tem sido descrita em neoplasias tais como linfoma, leucemia e mieloma múltiplo (37). Conforme o tipo de neoplasia, este estudo corrobora alguns autores que encontraram anticorpos IgG e IgM para *T. gondii* em neoplasias de cólon e reto, mama e pulmão (37, 38). A incidência de neoplasia cerebral, que não foi investigada neste estudo, tem sido maior onde *T. gondii* é comum e os autores pressupõem que a presença do protozoário no cérebro poderia aumentar o risco da formação de tumores (33).

Yuan et al. (2007), ao associarem a positividade de anticorpos IgG e IgM aos tipos de neoplasias, não evidenciaram diferença significativa, o que condiz com este estudo. Entretanto, elevadas prevalências de IgG foram detectadas em neoplasia retal.

A crescente soroprevalência para anticorpos aumenta com a idade (25), fato este não verificado por Shin et al. (2009), mas observado neste estudo, o qual corrobora várias outras pesquisas realizadas em diferentes populações (1, 5, 7, 9). Isso se dá em consequência de um tempo maior de exposição às fontes de infecção ao longo da vida.

A utilização de novas drogas imunossupressoras em pacientes com neoplasias favorece a predisposição a uma infecção oportunista e a seu desenvolvimento propriamente dito (12). Esses antineoplásicos não possuem especificidade exclusiva para células tumorais, portanto agridem também células normais (8).

Estes pacientes possuem um elevado risco de desenvolver encefalite, pneumonite, miocardite, além de infecções disseminadas como manifestações de toxoplasmose. O desenvolvimento da parasitose pode ocorrer por causa de uma infecção latente adquirida antes da imunossupressão ou pelo contato recente e, se não for detectada e tratada, pode ser fatal (35).

Em portadores de neoplasias do sistema hematopoiético, a maioria dos casos de toxoplasmose ocorre quando os pacientes estão realizando o tratamento quimioterápico, incluindo esquemas com corticosteroides, e a parasitose geralmente resulta de uma infecção latente (11).

Na modalidade neoadjuvante, os pacientes realizam o tratamento quimioterápico antes da remoção cirúrgica do tumor que pode até mesmo não ser necessária caso o tratamento seja efetivo. Nestes episódios, a imunossupressão do paciente pode ser maior quando comparada à terapia adjuvante, na qual o paciente, após a remoção do tumor, é submetido à aplicação do antineoplásico para diminuir focos da neoplasia. Isso poderia explicar a presença de anticorpos IgM em pacientes submetidos à terapia neoadjuvante.

Pacientes soropositivos e soronegativos para *T. gondii* portadores de neoplasias malignas são mais propensos a serem infectados em virtude da imunossupressão causada por radioterapia, quimioterapia e distúrbios metabólicos (31). Este dado confirma os resultados nos quais foram detectados

anticorpos IgM em pacientes que realizavam quimioterapia e radioterapia concomitantemente, visto que estes são tratamentos que debilitam ainda mais o sistema imunológico.

Em conclusão, pode-se afirmar que pacientes portadores de neoplasias submetidos à terapia imunossupressora podem sofrer uma reativação ou adquirir mais facilmente uma infecção por *T. gondii*. Contudo, o rastreamento por meio do acompanhamento sorológico destes pacientes poderia facilitar a detecção precoce de uma possível infecção e otimizar o esquema de tratamento para esta parasitose em benefício do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Alvarado-Esquivel C, Mercado-Suarez MF, Rodríguez-Briones A, Fallad-Torres L, Ayala-Ayala JO, Nevarez-Piedra LL, Duran-Morales E, Estrada-Martínez S, Liesenfeld, O, Máquez-Conde JA, Martínez-García SA. Seroepidemiology of infection with *Toxoplasma gondii* in healthy blood donors of Durango, Mexico. *BMC Infect Dis* 7: 1-7, 2007.
2. Alvarado-Esquivel C, Liesenfeld O, Torres-Castorena A, Estrada-Martínez S, Urbina-Álvarez JD, De La Rocha MR, Márquez-Conde JÁ, Dubey JP. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in patients with vision and hearing impairments, cancer, HIV, or undergoing hemodialysis in Durango, Mexico. *J Parasitol* 96: 505-508, 2010.
3. Areal KR, Miranda AE. Soroprevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas na rede básica de saúde de Vitória, ES. *NewsLab* 87: 122-129, 2008.
4. Bojar I, Szymanska J. Environmental exposure of pregnant women to infection with *Toxoplasma gondii* – State of the art. *Ann Agric Environ Med* 17: 209-214, 2010.
5. Cademartori BG, Farias NAR, Brod CS. Seroprevalence and infectious risk factors by *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Pelotas, Southern Brazil. *Rev Pan Infectol* 10: 30-35, 2008.
6. Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé ML. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerg Infect Dis* 15: 656-658, 2009.
7. Costa FF, Gondim APS, De Lima MB, Braga JU, Vieira LJES, Araújo MAL. Preventive behavior for toxoplasmosis in pregnant adolescents in the state of Ceara, Brazil. *BMC Public Health* 12: 1-8, 2012.
8. Da Silva SR, Aguillar OM. Assistência de enfermagem e acompanhamento domiciliar em quimioterapia antineoplásica. *Rev Bras Enferm* 55: 123-127, 2002.
9. Detanico L, Basso RMC. Toxoplasmose: perfil sorológico de mulheres em idade fértil e gestantes. *Rev Bras Anál Clín* 38: 15-18, 2006.
10. Elhence P, Agarwal P, Prasad KN, Chaudhary, RK. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in North Indian blood donors: Implications for transfusion transmissible toxoplasmosis. *Transf Apher Sci* 43: 37-40, 2010.
11. Evering T, Weiss LM. The immunology of parasite infections in immunocompromised hosts. *Parasite Immunol* 28: 549-565, 2006.
12. Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 443-457, 2002.
13. Ferreira M, Bicheri MCM, Nunes MB, Ferreira CCM. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Toxoplasma gondii* na gestação. *Rev Bras Anál Clín* 39: 37-38, 2007.

13. Fromont EG, Riche B, Rabilloud M. Toxoplasma seroprevalence in a rural population in France: detection of a household effect. *BMC Infect Dis* 9: 1-7, 2009.
14. Ghasemian M, Maraghi SH, Saki J, Pedram M. Determination of Antibodies (IgG, IgM) against *Toxoplasma gondii* in Patients with Cancer. *Iranian J Parasitol* 2: 1-6, 2007.
15. Güleşçi E, Tatman Otkun M. Anti-Toxoplasma Antikorlarının Araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 29: 85-88, 2005.
16. Hill ED, Chirukandoth S, Dubey JP. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. *Anim Health Rese Rev* 6: 41-61, 2005.
17. Huo XX, Wang L, Chen ZW, Chen H, Xu XC, Zhang AM, Song XR, Luo QL, Xu YH, Fu Y, Wang H, Du J, Cai YH, Lun ZR, Lu FL, Wang Y, Shen L. Preventive effect of pidotimod on reactivated toxoplasmosis in mice. *Parasitol Res* 112: 3041-3051, 2013.
18. Innes EA. A Brief History and Overview of *Toxoplasma gondii*. *Zoonoses Public Health* 57: 1-7, 2010.
19. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Exp Parasitol* 124: 10-25, 2010.
20. Kompalic-Cristo A, Britto C, Fernandes O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. *J Bras Patol Med Lab* 41: 229-235, 2005.
21. Leite M, Siciliano S, Rocha LSA, Justa MTR, César KR, Granato CFH. Correlation between specific IgM levels and percentage IgG-class antibody avidity to *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 50: 237-242, 2008.
22. Miller CM, Boulter NR, Ikin RJ, Smith NC. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol* 39: 23-29, 2009.
23. Mohraz M, Mehrkhani F, Jam S, Seyedalinaghi SA, Sabzvari D, Fattahi F, Jabbari H, Hajiabdolbaghi M. Seroprevalence of toxoplasmosis in HIV (+) /AIDS patients in Iran. *Acta Med Iran* 49: 213-210, 2011.
24. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* 363: 1965-1976, 2004.
25. Nimir A, Othman A, Eb S, Musa Z, Majid IA, Kamarudin Z, Xian C, Isa NH. Latent Toxoplasmosis in patients with diferente malignancy: A Hospital based study. *J Clin Med Research* 2:117-120, 2010.
26. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 25: 264-296, 2012.
27. Saki J, Khademvatan S, Soltani S, Shahbazian H. Detection of toxoplasmosis in patients with end-stage renal disease by enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction methods. *Parasitol Res* 112: 163-168, 2013.
28. Salahi-Moghaddam A, Hafizi A. A Serological Study on *Toxoplasma gondii* Infection Among People in South of Tehran, Iran. *Korean J Parasitol* 47: 61-63, 2009.
29. Shimelis T, Tebeje M, Tadesse E, Tagbaru B, Terefe A. Sero-prevalence of latent *Toxoplasma gondii* infection among HIV-infected and HIV-uninfected people in Addis Ababa, Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2: 1-5, 2009.
30. Shin DW, Cha DY, Hua QJ, Cha GH, Lee YH. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and characteristics of seropositive patients in general hospitals in Daejeon, Korea. *Korean J Parasitol* 47: 125-130, 2009.
31. Siteo SPBL, Rafael B, Meireles LR, Andrade Jr HF, Thompson, R. Preliminary report of HIV and *Toxoplasma gondii* occurrence in pregnant women from mozambique. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 52: 291-295, 2010.
32. Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, Roche B, Brodeur J, Cler-Gauthier M, Misse D, Thomas F. Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect Genet Evol* 12:496-498, 2012.

33. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA, Farias AAR. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV / AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 55: 25-30, 2013.
34. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol* 39: 895-901, 2009.
35. Yazar S, Demirtas F, Yalçın S, Yaman O, Tokgoz B, Utaş C, Sahin I. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in haemodialysis patients with chronic renal failure. *Yonsei Med J* 44: 288-292, 2003.
36. Yazar S, Yaman O, Eser B, Altuntas F, Kurnaz F, Sahin I. Investigation of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with neoplasia. *J Med Microbiol* 53: 1183-1186, 2004.
37. Yuan Z, Gao S, Liu Q, Xia X, Liu X, Liu B, Hu R. *Toxoplasma gondii* antibodies in cancer patients. *Cancer Lett* 254: 71-74, 2007.