

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL XIII - BOLI INFECȚIOASE
DISCIPLINA DE PARAZITOLOGIE**

MUNTEANU J. ANGELA



TEZĂ DE DOCTORAT

**SEROEPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI CU TOXOPLASMA
GONDII LA PACIENȚII CU AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE
DIN VESTUL ROMÂNIEI**

- REZUMAT -

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. OLARIU TUDOR OVIDIU RAREȘ

**Timișoara
2024**

Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate.....	V
Lista cu abrevieri și simboluri.....	VI
Indexul figurilor.....	VIII
Indexul graficelor.....	IX
Indexul tabelelor.....	X
Dedicație.....	XI
Mulțumiri.....	XII
INTRODUCERE.....	XIII
PARTEA GENERALA.....	1
1. Noțiuni introductive.....	1
2. Scurt istoric.....	3
3. Ciclul biologic al protozoarului.....	5
3.1. Reproducerea sexuată.....	6
3.2. Reproducerea asexuată.....	7
3.3. Căi de transmitere și factori de risc.....	9
4. Particularități ale aspectelor clinice în infecția cu <i>Toxoplasma gondii</i>.....	13
4.1. Tabloul clinic în toxoplasmoză.....	13
4.2. Manifestări cardiovasculare în toxoplasmoză.....	15
5. Diagnosticul serologic în infecția cu <i>Toxoplasma gondii</i>.....	17
5.1. Dinamica răspunsului imun în infecția cu <i>Toxoplasma gondii</i>	17
5.2. Teste serologice utilizate în diagnosticul infecției cu <i>Toxoplasma gondii</i>	18
6. Epidemiologie.....	22
6.1. Prevalența infecției cu <i>T. gondii</i> la pacienții cu boli cardiovasculare.....	22
6.2. Prevalența infecției cu <i>T. gondii</i> la donatorii de sânge.....	25
PARTEA SPECIALĂ.....	31
7. Motivația și scopul cercetării.....	31
7.1. Ipoteza de studiu.....	31

7.2.	Scopul studiului. Originalitatea temei.....	31
7.3.	Definirea obiectivelor cercetării și etapele parcurse.....	32
8.	Material și metode.....	35
8.1.	Selecția loturilor de studiu.....	35
8.2.	Prelevarea și păstrarea probelor biologice.....	35
8.3.	Aspecte etice.....	36
9.	Seroepidemiologia toxoplasmozei la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare din vestul României.....	37
9.1.	Materiale și metode.....	37
9.2.	Rezultate.....	40
9.3.	Discuții.....	58
9.4.	Concluzii parțiale.....	63
10.	Evaluarea seroprevalenței anticorpilor anti-<i>Toxoplasma gondii</i> la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare din vestul României: studiu caz- control.....	65
10.1.	Materiale și metode.....	65
10.2.	Rezultate.....	67
10.3.	Discuții.....	80
10.4.	Concluzii parțiale.....	85
	Concluzii și contribuții personale.....	87
	Bibliografie.....	91
	Anexe.....	I

REZUMAT

Toxoplasma gondii are o distribuție universală. La nivel global, se estimează că o treime din populația umană este infectată cu *T. gondii*, iar seroprevalența variază în limite largi, între 0,5% și 87,7% (între țări și în interiorul unei țări) datorită diferențelor de susceptibilitate a gazdei, igienă, obiceiuri alimentare și culturale și climă (valori mai mari au fost observate în zonele de altitudine joasă, cu climat cald și umed). Informațiile legate de prevalența infecției cu *T. gondii* la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sunt extrem de puține. În Europa s-a derulat un singur studiu care a identificat o seroprevalență de 68% la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică din Turcia. În România nu sunt date care să ateste seroepidemiologia infecției cu *T. gondii* la pacienții cu boli cardiovasculare.

Infecția cu *T. gondii* la persoanele imunocompetente, adesea asimptomatică, se poate manifesta uneori ca miocardită. Printre complicațiile cardiace ale toxoplasmozei se numără aritmiile (atriale și ventriculare), sufuziuni pericardice, cardiomiopatia, pericardită constrictivă, insuficiența cardiacă și stopul cardiac. Studiile efectuate până în prezent sugerează că pacienții cu boli cardiovasculare în antecedente sunt mai predispuși la infecția cu *T. gondii*.

T. gondii declanșează în organismul persoanei infectate dezvoltarea unui răspuns imun, titrurile de anticorpi specifici anti-*T. gondii* (de tip IgM, IgA, IgE și IgG) fiind decelabile prin teste serologice, care pot astfel să confirme diagnosticul.

Această cercetare a evaluat pentru prima dată seroprevalența și potențialii factori de risc asociați infecției cu *T. gondii* în rândul pacienților cu boli cardiovasculare din cinci județe situate în vestul României (Arad, Bihor, Caraș-Severin, Hunedoara și Timiș), precum și posibila asociere dintre infecția cu *T. gondii* și afectarea cardiacă. Utilizarea testelor serologice a permis evaluarea seroprevalenței.

Această lucrare de doctorat este structurată în două părți: partea generală și partea specială.

Partea generală cuprinde date generale legate de *T. gondii*: istoric, ciclul biologic (în gazdele definitive și gazdele intermediare), căile de transmitere și factorii de risc, particularități ale aspectelor clinice din infecția cu *T. gondii* (cu accent pe manifestările cardiovasculare). Sunt prezentate, de asemenea, informații actualizate despre epidemiologia infecției cu *T. gondii* la pacienții cardiovasculari și donatorii de sânge.

Partea specială cuprinde obiectivele cercetării, materialele și metodele utilizate, rezultatele obținute și integrarea lor în contextul general al informațiilor disponibile la ora actuală în literatura internațională de specialitate, prin compararea acestora cu rezultatele cercetărilor efectuate în diferite regiuni ale lumii. Studiul caz-control (parte a prezentei cercetări) a investigat posibila asociere dintre infecția cu *T. gondii* și bolile cardiovasculare,

prin compararea rezultatelor obținute în grupul pacienților cardiovasculari cu cele observate în grupul donatorilor de sânge. Pentru evaluarea potențialilor factori de risc asociați infecției cu *T. gondii* la pacienții cardiovasculari au fost analizate răspunsurile oferite de participanții la studii în chestionarele special create pentru această cercetare.

Concluziile sunt cuprinse în ultimul capitol al acestei lucrări și subliniază contribuțiile originale, impactul pe care rezultatele acestei cercetări îl poate avea asupra pacienților cardiovasculari, problemele care nu au fost elucidate pe deplin, oferind în același timp sugestii pentru viitoarele studii care să susțină, să dezvolte și să valideze rezultatele obținute până în prezent.

Obiectivele cercetării

Au fost definite trei obiective principale care au guvernat această cercetare:

- evaluarea seroprevalenței anticorpilor anti-*T. gondii* (IgG și/sau IgM) la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare din județele Arad, Bihor, Caraș-Severin, Hunedoara și Timiș, stabilirea statusului acut sau cronic al infecției cu *T. gondii*;
- identificarea potențialilor factori de risc asociați infecției cu *T. gondii* la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare;
- evaluarea unei posibile asocieri între afectarea cardiacă și infecția cu *T. gondii*.

Seroepidemiologia toxoplasmozei la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare din vestul României

Evaluarea a fost realizată la 1205 pacienți cu afecțiuni cardiovasculare (cu vârste cuprinse în intervalul 19 și 94 ani) internați în Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara. Pentru evaluarea potențialilor factori de risc asociați infecției cu *T. gondii* au fost analizate răspunsurile oferite de participanții la studiu în chestionarul special creat. Serurile lotului de studiu au fost testate într-o primă etapă pentru depistarea prezenței anticorpilor anti-*T. gondii* de tip IgG și/sau IgM, folosind testul de aglutinare latex. Serurile cu rezultate pozitive au fost apoi testate pentru identificarea titrului de anticorpi IgM, prin utilizarea testului de fluorescență legat de enzime. În cazul unui rezultat pozitiv s-a determinat aviditatea IgG.

Seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* de tip IgG și/sau IgM a fost de 52,12% (628/1205) în grupul pacienților cardiovasculari. Din cele 628 de seruri care au fost identificate cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți, 11 (1,75%) au fost identificate cu titruri detectabile de anticorpi anti-*T. gondii* de tip IgM. Efectuarea testului de aviditate al IgG a evidențiat o aviditate crescută în toate cele 11 cazuri cu anti-*T. gondii* de tip IgM prezenți.

Seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a crescut cu vârsta în grupul de studiu, de la 26,32% (5/19) în grupa de vârstă 19-29 ani la 59,77% (52/87) în grupul pacienților cu vârsta de 80 de ani și mai mult. Din cei 502 pacienți cardiovasculari proveniți din mediul rural, 57,57% (289/502) au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți. În grupul pacienților proveniți din mediul urban seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost de 48,22% (339/703). La pacienții cardiovasculari de sex feminin s-a observat o seroprevalență a anticorpilor anti-*T. gondii* de 56,34% (240/426), iar la cei de sex masculin de 49,81% (388/779). Cea mai mare valoare a seroprevalenței anticorpilor anti-*T. gondii* a fost observată în grupul pacienților cu cardiomiopatie dilatativă (66,66%) și cea mai scăzută valoare procentuală în rândul adulților diagnosticați cu miopericardită (30,00%).

Analiza univariată a identificat o asociere semnificativă între seropozitivitatea *T. gondii* și vârstă, domiciliu, sex, nivel de educație, status ocupațional, deținerea de pisici, deținerea de câini, deținerea de animale de companie și nivelul de conștientizare al toxoplasmozei. Analizarea prin regresie logistică multiplă a tuturor acestor factori a arătat că doar mediul de proveniență, sexul, nivelul educațional, deținerea de câini, deținerea de animale de companie (pisici și/sau câini) și nivelul de conștientizare al toxoplasmozei au rămas semnificativ asociate cu seropozitivitatea *T. gondii* (**Tabelul 1**).

Tabelul 1. Evaluarea potențialilor factori de risc pentru infecția cu *Toxoplasma gondii* prin regresie logistică multiplă

Variabile	OR (95% CI)	p
Mediul de proveniență		
Urban	1 (Ref.)	-
Rural	1,33 (1,04-1,69)	0,02
Sex		
Barbați	1 (Ref.)	-
Femei	1,30 (1,01-1,66)	0,03
Nivelul educațional		
Școală primară/gimnazială	3,04 (1,83-5,03)	<0,001
Liceu	2,89 (1,83-4,54)	<0,001
Universitate	1 (Ref.)	-
Deținerea de câine (câini)		
nu	1 (Ref.)	-
da	0,60 (0,40-0,90)	0,01
Deținerea de animale de companie: pisică (pisici) și/sau câine (câini)		
nu	1 (Ref.)	-
da	2,80 (1,59-4,93)	<0,001
Conștientizarea toxoplasmozei		
nu	1 (Ref.)	-
da	0,62 (0,43-0,87)	0,007

Rezultatele obținute au indicat o prevalență crescută a infecției cu *T. gondii* la pacienții cardiovasculari din România, cu valori procentuale ale seroprevalenței semnificativ mai mari la pacienții proveniți din mediul rural și la cei de sex feminin. Peste 80% dintre participanții la studiu nu dețineau informații minime legate de *T. gondii* și mai mult de jumătate dintre aceștia au fost identificați cu anticorpi anti- *T. gondii* prezenți.

Evaluarea seroprevalenței anticorpilor anti-*Toxoplasma gondii* la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare din vestul României: studiu caz-control

În acest studiu au fost evaluate 517 persoane: 256 de pacienți diagnosticați cu afecțiuni cardiovasculare (care au alcătuit grupul de studiu) și 261 donatori de sânge (care au alcătuit grupul de control). Participanții înrolați în cele două loturi (grupul de studiu și grupul de control) au fost selectați astfel încât să nu existe diferențe semnificative în funcție de vârstă și sex între cele 2 grupuri. Pentru detectarea simultană a prezenței anticorpilor anti-*T. gondii* de tip IgG și/sau IgM s-a folosit testul de aglutinare latex a particulelor.

Din cei 256 pacienți cardiovasculari care au alcătuit grupul de studiu, 164 (64,06%) au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți. În grupul de control, din cei 261 donatori de sânge înrolați, 138 (52,88%) au fost testați pozitiv pentru anticorpii anti-*T. gondii*.

În grupul pacienților cu boli cardiovasculare, din cele 141 persoane provenite din mediul urban, 56,74% (80/141) au avut anticorpi anti-*T. gondii* detectabili. Din cei 115 pacienți proveniți din mediul rural, 73,04% (84/115) au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți. În grupul de control, analizarea seroprevalenței anticorpilor anti-*T. gondii* în funcție de mediul de proveniență a arătat că dintre cei 180 de donatori de sânge proveniți din mediul urban, 49,44% (89/180) au avut anticorpi anti-*T. gondii* detectabili. Din cei 81 donatori proveniți din mediul rural, 60,49% (49/81) au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți.

Seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost de 51,80% (43/83) la pacienții cardiovasculari de sex feminin și de 69,94% (121/173) la cei de sex masculin. În grupul donatorilor de sânge, 47,87% (45/94) dintre femei au fost identificate cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți și 55,69% (93/167) dintre bărbați au fost testați pozitiv pentru anticorpii anti-*T. gondii*.

S-a observat o tendință de creștere seroprevalenței *T. gondii* cu vârsta atât la pacienții cardiovasculari cât și la donatorii de sânge. Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între valorile procentuale ale seroprevalenței *T. gondii* între cele două grupuri (de studiu și de control) în cadrul aceleiași grupe de vârstă.

Seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost mai mare la pacienții cardiovasculari (56,74%; 80/141) comparativ cu donatorii de sânge (49,44%; 89/180), fără a exista o diferență semnificativă ($p=0,21$). Un rezultat asemănător s-a observat și la participanții la studiu proveniți din mediul rural: seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost mai mare la pacienții cardiovasculari (73,04%; 84/115) comparativ cu donatorii de sânge (60,49%; 49/81), dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p=0,06$). În grupul persoanelor de sex masculin, seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost semnificativ mai mare la pacienții cardiovasculari (69,94%; 121/173) comparativ cu donatorii de sânge (55,69%; 93/167) ($p=0,006$). În schimb, în grupul participanților la studiu de sex feminin, nu s-a observat nicio diferență semnificativă statistic între seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* la pacienții cardiovasculari (51,80%; 43/83) și donatorii de sânge (47,87%; 45/94) ($p=0,6$).

Analiza statistică a arătat o seroprevalență a anticorpilor anti-*T. gondii* semnificativ mai mare în grupul pacienților cu angină instabilă (67,56%; 50/74; $p=0,02$) și în grupul celor diagnosticați cu hipertensiune arterială (82,35%; 14/17; $p=0,01$) comparativ cu grupul de control.

Rezultatele acestui studiu caz-control arată că seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost semnificativ mai mare la pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială și angină instabilă, sugerând că persoanele diagnosticate cu aceste boli cardiovasculare pot fi mai frecvent infectate cu *T. gondii*.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În literatura internațională sunt prezentate extrem de puține date despre seroepidemiologia infecției cu *T. gondii* la pacienții diagnosticați cu boli cardiovasculare. Această lucrare științifică este o premieră pentru comunitatea medicală prin prisma informațiilor noi și importante pe care le prezintă. Pentru prima oară a fost evaluată seroepidemiologia infecției cu *T. gondii* la pacienții cu boli cardiovasculare din cinci județe situate în vestul României (Arad, Bihor, Caraș-Severin, Hunedoara și Timiș). În plus, a fost evaluată pentru prima dată potențiala asociere dintre infecția cu *T. gondii* și bolile cardiovasculare. Au fost astfel îndeplinite toate obiectivele acestei teze de doctorat.

Concluziile generale care pot fi formulate prin analizarea rezultatelor prezentate în această lucrare științifică sunt următoarele:

- mai mult de jumătate dintre pacienții cardiovasculari din vestul României au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți;
- cea mai mare valoare a seroprevalenței anticorpilor anti-*T. gondii* a fost observată la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (66,66%) și cea mai scăzută valoare procentuală la cei cu miopericardită (30,00%);
- mediul de proveniență, sexul, nivelul educațional, deținerea de câini, deținerea de pisici și/sau câini și nivelul de conștientizare al toxoplasmozei au rămas semnificativ asociate cu seropozitivitatea *T. gondii* după efectuarea regresiei logistice multiple la pacienții cardiovasculari din vestul României;
- pacienții cardiovasculari care provin din mediul rural au un risc de 1,33 ori mai mare de a se infecta cu *T. gondii* comparativ cu cei care locuiesc în mediul urban;
- femeile cu boli cardiovasculare au un risc de 1,30 ori mai ridicat de infectare cu *T. gondii* față de bărbații diagnosticați cu boli cardiovasculare;
- riscul de infectare cu *T. gondii* este de 3,04 ori mai mare la pacienții cardiovasculari care au absolvit doar școala primară/gimnazială și de 2,89 ori mai mare la cei care au absolvit liceul comparativ cu cei care au declarat că au studii universitare;
- pacienții cardiovasculari care au declarat că dețin animale de companie (pisică și/sau câine) sunt de 2,80 ori mai expuși riscului de infectare cu *T. gondii* comparativ cu cei care au declarat că nu dețin astfel de animale;
- majoritatea pacienților cardiovasculari (86,22%) nu au cunoștințe de bază legate de toxoplasmoză și mai mult de jumătate dintre aceștia (53,99%) au fost identificați cu anticorpi anti-*T. gondii* prezenți;
- seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost semnificativ mai mare la pacienții cu angină instabilă (67,56%) și cei cu hipertensiune arterială (82,35%) în comparație cu donatorii de sânge;
- seroprevalența anticorpilor anti-*T. gondii* a fost semnificativ mai mare la bărbații cu boli cardiovasculare (69,94%) comparativ cu valoarea procentuală observată la donatorii de sânge de sex masculin (55,69%).

Rezultatele prezentate în această lucrare științifică reprezintă un valoros punct de plecare pentru viitoare cercetări care să evalueze mai detaliat impactul expunerii la *T. gondii* asupra sistemului cardiovascular și să elucideze relația de cauzalitate dintre toxoplasmoză și bolile cardiace.

Această lucrare științifică are o importanță majoră prin identificarea factorilor de risc asociați infecției cu *T. gondii*, informații care pot fi utilizate pentru crearea unor programe eficiente de prevenție și control. Mai mult decât atât, este necesară creșterea gradului de conștientizare a toxoplasmozei care s-ar putea realiza prin distribuirea pe scară largă a informațiilor legate de modul de infectare cu *T. gondii* și a riscului potențial pe care infecția cu acest parazit îl reprezintă pentru sistemul cardiovascular.