

## VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANA – TIPO 1/2

**Karoline Alessandra Silva Topjian**

**Professor: Paulo César Naoum**

### RESUMO

O vírus linfotrópico de células T humana do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus isolado do ser humano, logo depois descobriram o HTLV-2. Indivíduos infectados pelo vírus podem desenvolver uma série de patologias graves ou permanecer assintomáticos por toda a vida. O objetivo foi descrever a importância do diagnóstico HTLV 1/2, para controlar a disseminação do vírus, pois o importante é que os indivíduos infectados devam ser conscientizados para que não ocorra transmissão às pessoas não infectadas. Os meios de transmissão mais comuns são: horizontal, parenteral e vertical. O diagnóstico da infecção pelo vírus é feito em duas etapas: triagem e confirmação. Normalmente, os testes sorológicos procuram a identificação de anticorpos contra antígenos do vírus presentes no soro do indivíduo infectado.

Palavras chave: Vírus linfotrópico de células T humana, HTLV-1/2, Transmissão do HTLV-1, Diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2.

### INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 e do tipo 2 (HTLV 1/2) são da família *Retroviridae*, subfamília *Oncoviridae*, gênero *Deltaretrovirus*, foi por volta de 1980 que o HTLV-1 foi descoberto, o primeiro retrovírus humano. Algum tempo depois foi o isolado o outro tipo, o HTLV-2 em um paciente com leucemia de células pilosas<sup>12</sup>.

A infecção pelo HTLV 1/2 em humanos originou-se no continente africano, foi levado para as Ilhas do Caribe e Japão nos séculos XVI e XVII através do tráfico de escravos, onde o HTLV-1 teve uma grande distribuição geográfica sendo endêmico na Europa, Sul da América do Norte, África, Ásia e o HTLV-2 foi predominante no hemisfério ocidental. Os estudos no Brasil tiveram início em 1986 e foram realizados entre doadores de sangue, sendo

a maior prevalência observada no estado da Bahia. Já o HTLV-2 prevaleceu na região norte brasileira<sup>7</sup>.

Os meios de transmissão mais comuns são: horizontal, parenteral e vertical.

As patologias relacionadas ao HTLV 1/2 em indivíduos infectados pode desenvolver doenças graves, pois o vírus é assintomático. O indivíduo infectado pelo HTLV pode desenvolver: Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), uveítes, entre outras<sup>2</sup>.

Diagnosticada-se o vírus normalmente por técnicas sorológicas, biológicas e moleculares, que tem que ter tanto a habilidade de detectar anticorpos contra antígenos do vírus presentes no soro do indivíduo infectado, como a capacidade de diferenciar os dois tipos<sup>1</sup>.

## O VÍRUS

O genoma são dois segmentos lineares idênticos de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples com sentido positivo que formam complexos com a transcriptase reversa e ácido ribonucléico transportador (RNAt)<sup>5</sup>. A estrutura genética é similar à dos outros retrovírus, contendo os genes *gag*, *pol* e *env*, com uma seqüência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, onde contem os genes reguladores *tax* e *rex*. O HTLV-1 e o HTLV-2 são diferenciados principalmente pelo gene *pX*, sendo, homólogos em cerca de 60% tendo propriedades biológicas similares e tropismo para linfócitos T, mas HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, e o HTLV-2 tem tropismo para linfócitos T CD8+, com efeito hematológico diferente do HTLV-1. O contato célula a célula é promovido para a infecção eficaz, capaz de causar infecções crônicas, com tempo de latência longo ( 10 a 60 anos)<sup>13</sup>.

## VIAS DE TRANSMISSÃO

As vias de transmissão do vírus mais descritas são: horizontal, parenteral e vertical. O meio horizontal é pelo contato sexual, onde o risco de infecção é de 60% do homem para a mulher, por causa dos linfócitos infectados presente no sêmen e na secreção vaginal. O meio parenteral é pelo uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea e outros meios que tenha contato com sangue infectado, que tem como fator de risco o desenvolvimento de TSP/HAM.

Foi observado, no Japão, que em cerca de três anos uma alta porcentagem dos pacientes transfundidos com sangue contaminado pelo HTLV-1 desenvolveu TSP/HAM<sup>9</sup>. A transmissão vertical é da mãe para o filho, sendo transplacentário, infecção durante o parto e aleitamento materno<sup>13</sup>.

## **PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV-1**

A maioria dos indivíduos infectados vão permanecer como portador assintomático. Durante o curso da infecção, tem chance de desenvolver patologias associadas ao vírus tipo 1. No entanto, sem sintomas, são aptos a transmitir o vírus, desde que o genoma proviral esteja integrado na seqüência de DNA da célula hospedeira<sup>7</sup>.

### **Leucemia/ Linfoma de células T do adulto**

A ATLL quando associada ao vírus do HTLV-1, manifesta-se de forma grave e na maioria das vezes leva o paciente a óbito<sup>11</sup>.

Ocorre comumente na idade adulta, por volta de 20 a 30 anos após a infecção, sendo que homens e mulheres são igualmente afetados. Indivíduos infectados pelo HTLV na infância têm maior risco de desenvolver ATLL.

É uma doença maligna que atinge os linfócitos T, infectados pelo HTLV-1, que pode ser manifestada nas formas aguda, crônica, linfomatosa e indolente (*smoldering*). Os órgãos que ela compromete podem ser: baço, pele, fígado, linfonodos e medula óssea. Podem também aparecer lesões cutâneas<sup>4</sup>. Existem pacientes que manifestam a fase pré-ATL, na maioria das vezes assintomática<sup>13</sup>.

### **Mielopatia associada ao HTLV-I / paraparesia espástica tropical**

HTLV-1 associado HAM/TSP causa doença crônica e progressiva, afetando maiormente a coluna vertebral<sup>11</sup>. Além disso, há ocorrência de distúrbio neurológico motor, fraqueza, enrijecimento dos membros inferiores, comprometimento do equilíbrio e todos os músculos podem ser comprometidos, tendo diminuição da velocidade e resultando um grande dispêndio energético<sup>14</sup>. O vírus HTLV-1 associado ao distúrbio neurológico, lesa células do sistema nervoso das seguintes maneiras: 1)Infecção citopática; 2)Destruição das células infectadas devido à resposta imune; 3)Destruição auto-imune de antígenos celulares através

de “mimetismo”. Diversos estudos demonstraram que os níveis de DNA proviral do HTLV-I no sangue periférico de pacientes com HAM/TSP são expressivamente mais elevados do que nos infectados assintomáticos<sup>7</sup>.

### **Dermatite Infecciosa**

DIH é a mais frequente em portadores do vírus do HTLV-1. Manifesta-se na infância perto aos dois anos de idade. Tendo como sintoma uma rinite, confundida como uma gripe leve, em seguida ocorre aumento da secreção nasal e descamação do couro cabeludo, avilhão auricular, narinas, pescoço, axilas, umbigo e períneo. Depois manifestando como dermatite exsudativa grave, podendo ser comum a linfadenomegalia reacional<sup>11</sup>. A proteína viral *tax* pode transativar genes de várias citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina 1, interleucina 6 e o fator alfa de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ). Essas citocinas que desencadeiam a reação inflamatória cutânea vista na DI<sup>3</sup>.

### **Uveítes**

É uma desordem inflamatória intra-ocular com comprometendo da úvea e estruturas próximas podendo causar cegueira, também observada em coelhos infectados pelo HTLV-I<sup>10</sup>. A uveíte é caracterizada devido a uma infiltração celular ocular e moderada vasculite retiniana causado por várias citocinas, incluindo TNF $\alpha$ , pois, em pessoas que apresentam polimorfismos nas posições -238, -308, -863 e -1031 do gene produtor de TNF $\alpha$  produzem maiores níveis de citocinas na resposta imune frente a diferentes estímulos<sup>8</sup>.

## **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

O diagnóstico laboratorial da infecção causado pelo vírus baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos de diferentes partes do vírus (core e envelope). Os testes sorológicos podem detectar os indivíduos soropositivos, indeterminados e negativos. Os soropositivos são aqueles que o exame confirmatório detecta anticorpos contra glicoproteína do envelope e anticorpos contra antígenos do *core* (anti-p24)<sup>13</sup>.

Sabe-se que os métodos de triagem sorológica para HTLV nos ensaios imunoenzimáticos, apresentam freqüentes reações falso-positivas<sup>9</sup>. O ensaio imunoenzimático,

*ELISA*, os antígenos específicos são absorvidos a uma placa de poliestireno, e são incubados com os soros em teste. Ocorre cor em uma reação positiva que é medida em densidade ótica a partir de um valor de *cutoff*. O resultado positivo revela presença de anticorpos contra o HTLV-1/2; o resultado negativo revela a ausência de anticorpos. Nos testes de triagem podem ocorrer resultados indeterminados.

O imunodiagnóstico para confirmação do soro-reatividade do vírus HTLV 1/2, é através do teste de *Western blot* e *reação em cadeia da polimerase (PCR)*<sup>6</sup>. Há preferência pelas reações imunoenzimáticas, que empregam como substrato antigênico lisados virais de HTLV-I adicionados de antígenos de HTLV-II, logo que os lisados virais de HTLV-I isoladamente apresentam menor sensibilidade para identificação de portadores de HTLV-II.

O Western Blot detecta a presença de anticorpos contra diferentes antígenos virais aderidos a uma fita de nitrocelulose e separados por eletroforese em gel para separar as proteínas desnaturadas por massa. O efeito da reação imunoenzimática é visualizado pelo aparecimento de bandas correspondentes às proteínas virais. Na PCR utilizam *primers* que auxiliam no diagnóstico diferencial da infecção pelo HTLV-1 da causada pelo HTLV-2, ou utilizam *primers* com uma especificidade mais acentuada que permite uma amplificação do HTLV-1 ou HTLV-2. Em seguida, faz-se eletroforese em gel de agarose (corados com brometo de etídio) dos produtos genômicos amplificados.

O diagnóstico molecular baseia-se no esclarecimento de resultados indeterminados que não foram confirmados nos testes sorológicos, ou quando a reação do *Western Blot*, com resultado positivo, não foi apto de diferenciar a infecção causada pelo vírus HTLV-1 da causada por HTLV-2. Esse tipo de diagnóstico também auxilia na identificação de bebês infectados por via vertical, a partir de mães soro-positivo. Nesse caso, não se descarta a possibilidade da presença de anticorpos maternos<sup>9</sup>.

## **FORMAS DE PREVENÇÃO**

Indivíduos infectados pelo vírus HTLV-1/2 precisam se conscientizar para que não ocorra transmissão às pessoas não infectadas, podendo limitar a disseminação deste vírus. Não ter qualquer tipo de relação sexual sem o uso de preservativos. Se o casal resolve ter apenas um cônjuge é aconselhável ao parceiro sexual teste sorológico para confirmar se algum deles tem o vírus do HTLV-1/2 ou não. Se tiver a presença do vírus no organismo de um deles é recomendado o uso de preservativos em todas as relações sexuais. Quando no casal o homem infectado e a mulher não resolver ter filhos, deve-se alertar sobre o risco de

infecção durante as tentativas para engravidar e dos riscos da transmissão vertical. Se uma pessoa infectada tiver consultas médicas e odontológicas, orientar o profissional que é soropositivo para o vírus do HTLV-1/2<sup>15</sup>. Pessoas que gostam de fazer doações de sangue e não sabem que são portadoras do vírus linfotrópico de células T humana, geralmente ficam sabendo durante as doações, pois nos testes feitos, as amostras de sangue vão reagir repetidamente para o HTLV-1, no ELISA, e o exame positivo para HTLV-1/2 pelos testes confirmatórios são notificados, e o indivíduo é impedido de fazer doações de sangue, sêmen, leite materno, entre outros<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

Esse estudo foi realizado com o intuito de contribuir com a literatura através de publicação em revistas científicas, de modo que os profissionais de saúde tenham um maior conhecimento sobre as doenças causadas pelo HTLV-1/2, seu modo de transmissão e detecção. A infecção pelo HTLV-1 representa um fator de risco para várias doenças como: leucemia, mielopatia associada ao HTLV-1, paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), uveíte, entre outras. Além disso, a maior parte dos pacientes infectados podem ser assintomáticos.

A importância da realização dos testes sorológicos anti-HTLV-1/2 são eficazes para diminuir a infecção pelo vírus, e tendo como o conhecimento da prevalência da infecção pelo HTLV. Isso ajudará na formulação de medidas de prevenção da transmissão parenteral, horizontal e vertical, como por exemplo, a suspensão do aleitamento materno.

Assim, é de extrema importância a conscientização dos profissionais de saúde sobre as vias de infecção pelo HTLV-1/2, fazendo do teste sorológico no pré natal uma medida eficaz para o controle da infecção, reduzindo a possibilidade da transmissão vertical e materno-infantil.

## REFERÊNCIAS

1. ARRUDA, B. C. Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da Infecção pelo HTLV-I. 2007. **Tese (Mestrado)** – Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife. 2007.
2. BITTENCOURT, A. L. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v. 40, n. 4, jul. 1998.

3. BITTENCOURT, A. L.; OLIVEIRA, M. F. Dermatite Infecçiosa Associada ao HTLV-I – Revisão. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 76(6):723-732, nov./dez. 2001.
4. BITTENCOURT, A. L.; PRIMO, J.; OLIVEIRA, M. F. P. Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I). **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 82, n. 6, nov./dez. 2006.
5. BORDUCCHI, D. M. M.; KERBAUY, J.; OLIVEIRA, J. S. R. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 45, n. 1, mar. 1999.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Guia do manejo clínico do HTLV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
7. CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): aspectos epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 4, n. 2, ago. 2001.
8. CORDEIRO, C. A. *et al.* Imunogenética das uveítes. **Arq Bras Oftalmol**, 71(2):295-9, 2008
9. CRUZ, B. A.; CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. Manifestações Reumáticas associadas ao Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo I (HTLV-I). **Rev Bras Reumatol**, v. 45, n. 2, p. 71-7, mar./abr., 2005.
10. GOUVEIA, E. B. *et al.* Causas das uveítes em serviço terciário em São Paulo, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, n. 1, jan./fev. 2004.
11. NOBRE, V. *et al.* Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, n. 1, p. 43-52, 2005.
12. POIESZ, B. J. *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci, EUA**, v. 77, n. 12, dez. 1980.
13. SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M.. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, p. 105-116, abr. 2005.
14. SOUZA, L. A. *et al.* Caracterização molecular do HTLV-1 em pacientes com paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 em Belém, Pará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 39, n. 5, out. 2006.
15. TAMEGAO-LOPES, B. P. *et al.* HTLV-1 and HTLV-2 proviral load: a simple method using quantitative real-time PCR. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 39, n. 6, dez. 2006.