

ACADEMIA DE CIENCIA E TECNOLOGIA

PRISCILLA BIANCA DE OLIVEIRA LEDO

LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

São José do Rio Preto

São Paulo – Brasil

2012

ACADEMIA DE CIENCIA E TECNOLOGIA

PRISCILLA BIANCA DE OLIVEIRA LEDO

LEUCEMIA/ LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

Revisão Literária apresentada à Academia de
Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP, para obtenção do
certificado de conclusão do curso de pós-graduação “lato sensu” em
Hematologia Avançada.

São José do Rio Preto

São Paulo- Brasil

2012

A Deus, por abençoar e proteger a minha família.

A minha mãe Cristina, ao meu padrasto Gilmar e ao meu irmão Yan, por cuidarem dos meus filhos com todo carinho ao longo dos meus estudos.

Ao meu pai Milton “in memoriam”, por ser meu estímulo a cada obstáculo.

Ao meu esposo Alexandre por me apoiar e acompanhar na realização do meu sonho.

Aos meus filhos Alexandre e Sophia por compreenderem minha ausência.

DEDICO

SUMÁRIO

Introdução.....	6
Objetivo.....	7
Vírus Linfotrópico de células T humanas tipo I(HTLV-I).....	8
Diagnóstico Sorológico do HTLV-I.....	9
Leucemia/Linfoma de células T do adulto.....	11
Manifestações Clínicas/Laboratoriais.....	12
Complicações.....	13
Diagnóstico e Tratamento.....	13
Conclusão.....	14
Bibliografia.....	15
Sites Visitados.....	,17

RESUMO

A Leucemia/Linfoma de células T do adulto(ATLL) é uma neoplasia de linfócitos T maduros.(SEGURADO,1996)

A grande particularidade da doença está na sua associação à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I. FISHER (2005), mais conhecido como HTLV-I, este vírus na realidade é conhecido como seu agente etiológico. (POLIZ,1980)

Acomete indivíduos na fase adulta com mais frequência, mas também ocorre na infância (entre 2 e 21 anos de idade).(SILVA,F.A. et al, 2002)

Essa doença é citada em várias literaturas como um linfoma não Hodgkin que cursa com fase leucêmica e apresenta as seguintes formas clínicas: aguda, crônica, “smoldering” (indolente), linfomatosa e tumoral primária de pele, esta última, descrita mais recentemente. MATUTES(2007) A doença é de prognóstico ruim, principalmente na forma aguda.(FARRÉ,L.,2009)

O diagnóstico é feito somando-se o quadro clínico e laboratorial, sendo que o tratamento escolhido depende da forma da doença no indivíduo, podendo variar desde o uso de quimioterápicos até a um transplante de células tronco.

Palavras chave: Leucemia/Linfoma de células T, HTLV-I, Linfoma não Hodgkin.

ABSTRACT

Leukemia/Lymphoma Adult T cell is a cancer of mature T lymphocytes. The great feature of the disease is its association with infection by human T-lymphotropic type I. FISHER (2005) better known as HTLV-I, in fact this virus is known as its agent (POLIZ, 1980).

It affects people in adulthood more frequently, but also occurs in childhood (between 2 and 21 years old). (SILVA, F.A. et al, 2002)

This disease is cited in various literatures as a non-Hodgkin lymphoma that evolves with the leukemic phase and has the following clinical forms: acute, chronic, "smoldering" (indolent), lymphoma and primary skin tumor, the latter described more recently. MATUTES (2007). The disease has a poor prognosis, especially in the acute form (FARRÉ, L., 2009).

The diagnosis is made by adding the clinical and laboratory findings, and the treatment chosen depends on the form of the disease in the individual, ranging from the use of chemotherapy to a stem cell transplant.

Keywords: leukemia/lymphoma T-cell, HTLV-I, Non- Hodgkin lymphoma

1. Introdução

Os linfomas são neoplasias do tecido linfóide, onde ocorre uma proliferação anormal, desordenada de populações celulares gerando clones com semelhanças com as células normais das quais foram originadas.

Comumente nas bibliografias encontramos os linfomas subdivididos em Hodgkin e não Hodgkin, estes dois tipos se diferem entre si principalmente pela biologia das células neoplásicas. Aproximadamente 75% dos linfomas são do tipo não Hodgkin e estes ainda podem ser de células B ou T. Alguns linfomas apresentam uma fase leucêmica, ou seja, apresenta células tumorais na medula óssea e na corrente sanguínea. (NAOUM, 2010)

Nas neoplasias de células T que cursam com fase leucêmica, temos a síndrome de Sézary e a **Leucemia/Linfoma de células T do adulto**, esta última será abordada nesta revisão de artigo bibliográfico, devido à sua associação com a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), haja vista que essa infecção viral é motivo de rejeição de doadores em bancos de sangue em todo o país.

Aproximadamente 1 a 5% das pessoas portadoras do HTLV-I desenvolvem a Leucemia/Linfoma de células T do adulto. Essa doença foi descrita pela primeira vez no Sul do Japão na década de 70, atualmente já foi diagnosticada em diversas partes do mundo. No Brasil as cidades com mais casos diagnosticados são Rio de Janeiro e Salvador, seguidas de Recife e São Paulo. No nosso país as formas mais conhecidas são as agudas e as linfomatosas. (SILVA, F.A. et al., 2002).

2. Objetivo

O objetivo dessa revisão de artigo bibliográfico é somar conhecimento sobre uma doença que vem crescendo estatisticamente em nosso país, e enfatizar que devido as principais vias de transmissão do vírus HTLV-I serem parenteral, via vertical (da mãe para o filho), relação sexual e o uso compartilhado de objetos perfurocortantes, há a possibilidade de prevenção, e como a Leucemia/Linfoma de células T do adulto está intimamente associada a esta infecção, reduzir os casos dessa doença com prognóstico tão sombrio.

3. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo I (HTLV-I)

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) foi o primeiro retrovírus humano descrito. A sua associação com a Leucemia/Linfoma de células T do adulto foi descrita no Japão na década de 70.

O vírus foi isolado em 1980 de um paciente com linfoma cutâneo de células T (Poliz et al,1980), mais tarde o vírus foi associado com doenças neurológicas, paraplesia epástica tropical (TSP) e mielopatia associada ao HTLV (HAM).

O HTLV pertence à família retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae e ao gênero Deltaretrovírus, são partículas esféricas com cerca de 100 nanômetros de diâmetro. O vírus é composto de core central, envelope externo glicoproteico, no centro do vírion estão duas cópias de ácido ribonucléico de fita simples, enzima transcriptase reversa, proteínas e capsídeo protéico.(SEGURADO,1996)

O vírus possui estrutura morfológica complexa e a organização geral de todos os retrovírus, mas possui duas proteínas adicionais chamadas Tax e Rex localizadas em uma região conhecida como X. As proteínas codificadas pela Tax e Rex são importantes na replicação viral. O HTLVI possui nas suas extremidades duas regiões denominadas LTR (Long Terminal Repeats) que contem sequências específicas, essas regiões servem para que os reguladores celulares possam se ligar.(YAO,2000)

O genoma proviral é composto de:

-gag: codifica as proteínas do core viral (p52, p15, p19, e p24)

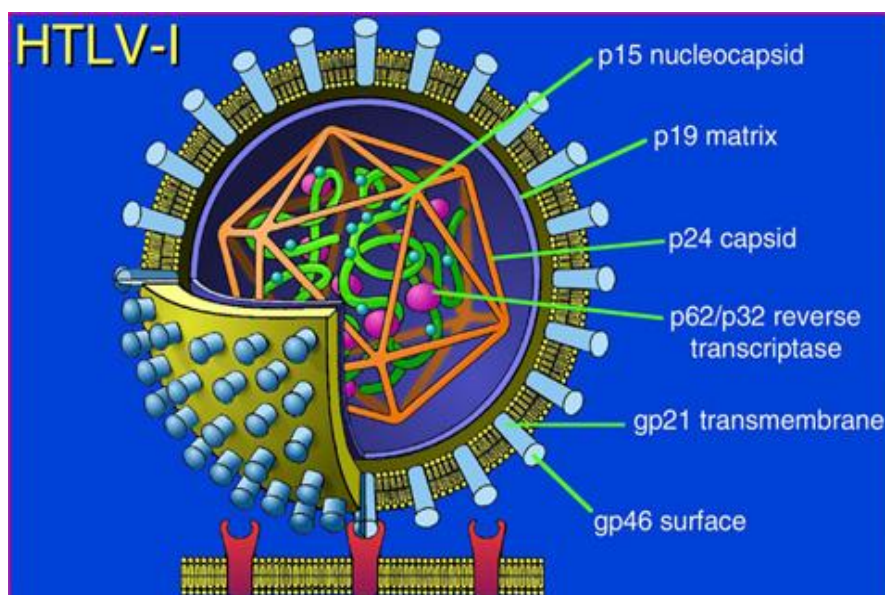
-tax: codifica a proteína p40, transativadora do LTR e de genes da célula infectada

-rex: codifica a proteína p27 que regula a síntese de proteínas virais

-pol: codifica as enzimas transcriptase reversa

-env: codifica as glicoproteínas externas do envelope (gp61/68 e gp46).(SEGURADO 1996, p56)

Figura 1: Vírus HTLV-I



Fonte: <http://mol-bio14masters.masters.grkraj.org/html/Genetic-RNA8A-Retroviruses-Introduction.htm>matologia

3.1. Diagnóstico Sorológico do HTLV-I

Entre os testes sorológicos utilizados para detecção do vírus HTLV-I são os mais utilizados:

-Enzimaimunoensaio: mais conhecido como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) cujo princípio básico é a imobilização de um dos reagentes em uma fase sólida, enquanto outro reagente pode ser ligado a uma enzima, com preservação tanto da atividade enzimática como da imunológica do anticorpo.

-Western Blotting: É um teste confirmatório com uma técnica de transferência de proteína de um gel para uma membrana. Os antígenos proteicos são separados por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio (SDS) e transferidos para uma membrana, podem ser marcados por anticorpos radioativos ou acoplados à enzimas. Esta análise tem resultado semelhante ao da imunoprecipitação. (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 2000).

-Radioimunoprecipitação (RIPA): este teste detecta proteínas de alto peso molecular. Na técnica o vírus é incubado purificado e desintegrado, após ter crescido em meio de cultura com aminoácido radioativo com a amostra a ser testada. Se houverem anticorpos contra as proteínas virais na amostra formam-se complexos que são separados por eletroforese e autoradiografados. (BORDUCCHI, D.M.M.; KERBAUY, J.; OLIVEIRA, S.R., 1999).

Quimioluminescência: Método de automação onde a amostra e o diluente de ensaio são combinados. Uma alíquota da amostra pré- tratada, e as micropartículas paramagnéticas recobertas de diluente de ensaio são combinados em um novo recipiente de reação. Os anticorpos presentes na amostra se unem às micropartículas recobertas de peptídeo sintético. Depois de lavados, os conjugados marcados com acridínio se unem aos anticorpos. Após outro ciclo de lavagem, as soluções pré- ativadora e ativadora são adicionadas à mistura da reação. A reação quimioluminescente resultante é medida em unidades relativas de luz (RLUs). (Abbott, 2009).

Polymerase Chain Reaction (PCR): Nesta técnica é feita uma multiplicação exponencial "in vitro" de um fragmento de DNA através de vários processos de aquecimento e resfriamento. Os produtos são então analisados por hibridização ou por eletroforese em gel de agarose e corados com brometo de etílico e utiliza-se visualização em UV. (FERREIRA e ÁVILA, 1996).

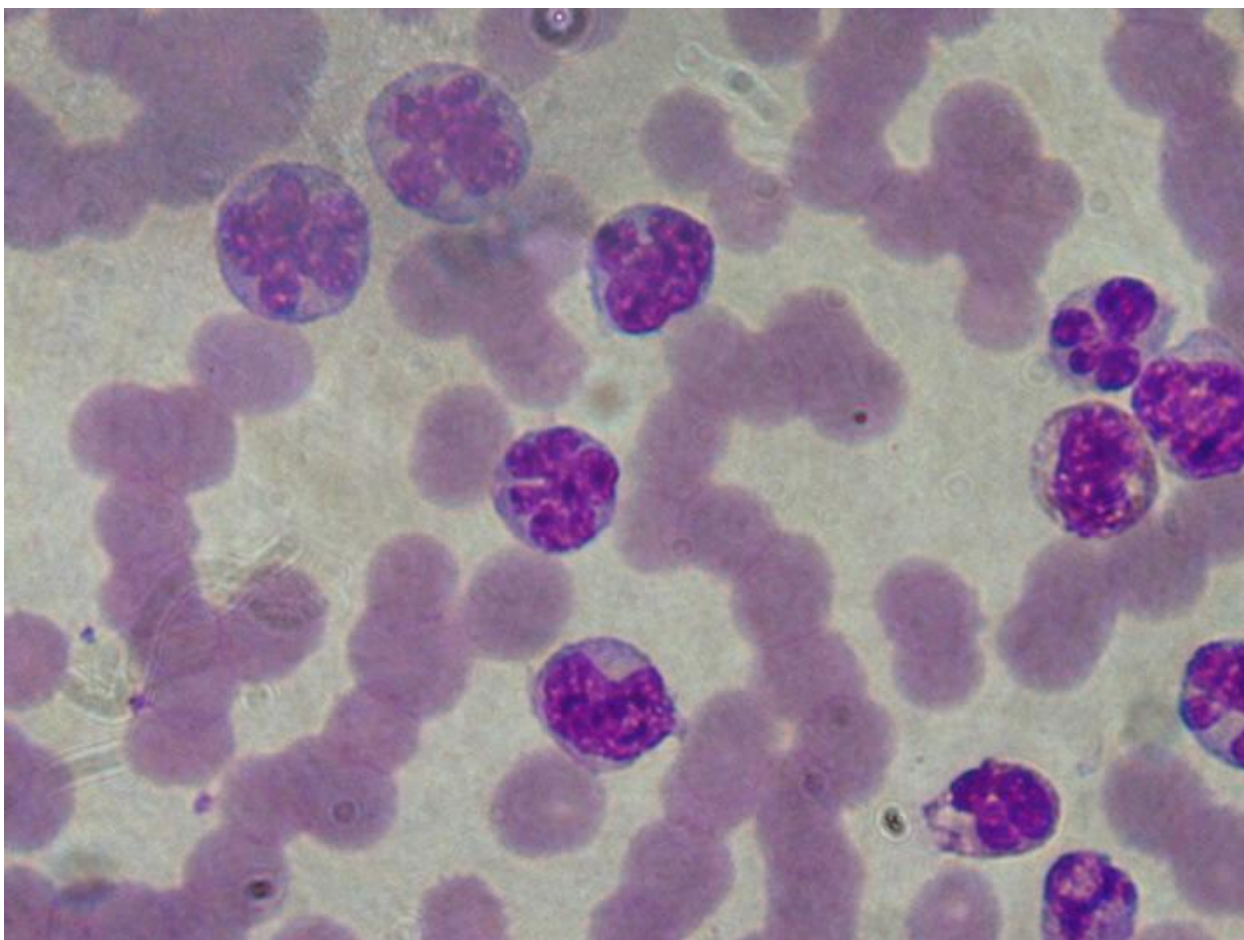
4. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO

A Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL) tem como agente etiológico o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I). Aproximadamente 1 a 5% de pessoas portadoras do vírus desenvolvem a doença.

A ATLL é classificada em:

-Aguda: É a forma mais comum e também a mais agressiva, com fase leucêmica, lesões na pele com eritemas e nódulos, nessa forma da doença encontra-se no sangue periférico linfócitos com morfologia atípica com núcleo multi-lobulado (POMBO de OLIVEIRA,1995)

Figura 2: Linfócitos com núcleo multi-lobulado “flowers cells”



Fonte: <http://www.usjt.br/acervolaminas/index.php/>

-Crônica: A forma crônica é caracterizada por linfocitose, desidrogenase láctica aumentada, comprometimento hepático, baço, pele e pulmões, alterações

nos linfonodos com lesões extra-nodais (extra-ganglionares). No sangue periférico observa-se a presença de cerca de 5% de linfócitos anômalos.

-Linfomatosa: É caracterizada pela presença de linfadenomegalia, mas não apresenta linfócitos atípicos circulantes.

-Smoldering: Esta forma também é conhecida como indolente, apresenta 5% de linfócitos anômalos no sangue periférico, desidrogenase láctica elevada, lesões na pele e pulmões.

Recentemente foi descrita a forma tumoral primária de pele.

A ATLL tem características histológicas muito variadas e comuns a outros linfomas T. (FARRÉ,2009)

O vírus induz a doença através de vários fatores, mas principalmente por promover a proliferação de células infectadas e utilizar as suas proteínas virais para impedir que as células sofram ação do sistema imune.

As vias de transmissão são por via vertical, através do leite materno, relações sexuais, transfusões sanguíneas e no uso compartilhado de objetos perfurocortantes.

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS/LABORATORIAIS

As manifestações clínicas mais comuns nessa patologia são:

-Lesões de pele

-Adenomegalias

-Hipercalcemia

-Elevação da Desidrogenase Láctica (DHL)

-Alteração no número de leucócitos

-Linfócitos atípicos

Nas formas agudas e crônicas, no esfregaço do sangue periférico encontram-se linfócitos com morfologia característica denominados "flowers cells".

5.1. COMPLICAÇÕES

Doenças oportunistas podem ocorrer como pneumonia ocasionada por infecção por pneumocystis carinii, herpes zoster disseminado, meningite criptocócica e infecção por citomegalovírus. (Rhew,1995)

6. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O diagnóstico é feito seguindo alguns critérios que envolve tanto a clínica como alterações laboratoriais e anatomopatológicas. Para que o diagnóstico seja confirmado analisa-se:

- A morfologia atípica dos linfócitos
- Imunofenótipo: CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD20-, CD25+.
- Achados histopatológicos como infiltração de espaços perivasculares da epiderme com microabcessos de Pautrier
- Detecção do anticorpo anti- HTLV-I
- Confirmação de integração monoclonal do DNA proviral do HTLV-I.

Para o tratamento pode ser utilizada a quimioterapia, o uso de Ziduidina (AZT) e/ou Interferon a (IFN-a), ou ainda o transplante hematopoiético de células tronco.(Gill,1995)

7. CONCLUSÃO

Após essa revisão de artigo bibliográfico foi possível concluir o quão importante são informações acerca da infecção pelo HTLV-I, haja vista que uma porcentagem razoável de portadores desse vírus desenvolve a Leucemia/Linfoma de células T do Adulto. Além disso, foi possível conhecer as vias de transmissão, técnicas de detecção viral e tratamentos possíveis.

BIBLIOGRAFIA

ABBAS A.K., LICHTMAN A.H., POBER J.S., **Imunologia Celular e Molecular**, Revinter, Rio de Janeiro, 2000.

BANGHAN C.R.M. **The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1**. J. Gen. Virol. 2003; 84:3177-3189.

BLATTNER W.A.; TAKATSUKI K.; GALLO R.C. **Human T-Cell Leukemia-Lymphoma Virus and Adult T-Cell Leukemia**. JAMA 1983; 250:1074

FERREIRA A.W.; ÁVILA S.L.M. **Diagnóstico Laboratorial**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.

FISHER R.I.; MAUCH P.M.; HARRIS N.L.; FRIEDBERG J.A. **Non-Hodgkin's Lymphomas**. In: DE VITA V.T.; HELLMAN S.; ROSENBERG A.S.. **Cancer-Principles and Practice of oncology** Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2005;1957-1997.

GILL P.S. et al. **Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine**. The New England Journal of Medicine. 1995; 332(26): 1744.)

HTLV-I/II. responsável técnico Vitor Hugo Gonçalves Lopes. São Paulo: Abbott laboratórios do Brasil, 2009. **Architect rHTLV/II Reagent Kit**.

MANEI N.; KINET S; KIM F.J.; TAYLOR N.; SITTBON M.; BATTINI J.L. **Glut-1 is the receptor of retrovirus HTLV**. Med Sci. 2004; 20: 277-279.

MATUTES E. **Adult T- cell leukaemia/ lymphoma**. British Medical Journal. London. Aug. 29; 2007; 60(12): 1373

NAOUM F.A; NAOUM P.C. **Hematologia Laboratorial- Leucócitos**. Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, 2010.

POMBO-DE-OLIVEIRA M.S.; MATUTES E.; SCHULTZ T. et al .**T- cell malignancies in Brazil. Clinic- pathological and molecular studies of HTLV-I positive and negative cases**. Int J Cancer. 1995; 60: 823-827.

RHEW D.C. et al. **Infections in patients with chronic adult T-cell leukemia/lymphoma: case report and review**. Clinical Infectious Diseases. 1995; 21(4): 1014-1016.

SEGURADO.A.A.C.,Infecção Por HTLV-I e HTLV-II. In:FERREIRA, W.A.,AVILA,S.L.M.**Diagnóstico Laboratorial**.6 ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1996.cap.6.p56-59.

YAO J; WIGDAHL B. **Human T lymphotropic virus type I genomic expression and impact on intracellular signaling pathways during neurodegenerative disease and leukemia**. Front Biosci. 2000; 5: 138-68.

SITES VISITADOS

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS TADEU. Acervo de lâminas. Disponível em: <http://www.usjt.br/acervolaminas/index.php/> acessado em 26/02/2012 15:00h.

SILVA, F.A. et al. Leucemia-Linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 48(4): 585-595, 2002. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v04/pdf/revisao4.pdf acessado em: 01/03/2012 21:00h

FARRÉ, L. et.al. Patogênese da Leucemia/Linfoma de células T do Adulto. **Gazeta Médica**, 79:1(jan-dez) 18:24, 2009. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/1055/1024>. Acessado em : 01/03/2012 20:00h

BORDUCCHI, D.M.M.; KERBAUY, J.; OLIVEIRA, S.R. de. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 45, n. 1, Mar. 1999. Available from <<http://www.scielo.br>. acesso em 29/02/2012 15:00

http://mol-biol4masters.masters.grkraj.org/html/Genetic_RNA8A-Retroviruses-Introduction.htmmatologia