

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Programa Nacional de DST e Aids

*Guia de  
Manejo Clínico  
do Paciente com HTLV*

Série A. Normas e Manuais Técnicos  
Série Manuais n.º 58

Brasília – DF  
2004

© 2003. Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Série A. Normas e Manuais Técnicos – MS  
Série Manuais; n.º 3 – CN-DST e Aids

Tiragem: 50.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Programa Nacional de DST e Aids

Av. W3 Norte, SEPN 511, bloco C

CEP: 70750-543, Brasília – DF

*E-mail:* aids@aids.gov.br

*Home Page:* <http://www.aids.gov.br>

Disque Saúde/Pergunte Aids: 0800 61 1997

*Programa Nacional de DST e Aids*

Alexandre Grangeiro

*Edição:*

Eliane Izolan – *Responsável pela Assessoria de Comunicação do PN-DST/AIDS*

*Responsável pela Unidade de Diagnóstico, Assistência e Tratamento do PN-DST/AIDS:*

Rogério Luis Scapini

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

-----  
Ficha Catalográfica:

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.

52 p.: il.: – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – (Série Manuais; n.º 3 – CN-DST e Aids

ISBN 85-334-xxxx-x

1. Retrovírus. 2. *HTLV*. I. Brasil. Ministério da Saúde. II. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. III. Título. IV. Série.

NLM QW 168.5.R18

Catologação na fonte – Editora MS

## SUMÁRIO

1. HISTÓRICO DOS RETROVÍRUS
2. DESCRIÇÃO DO *HTLV*
3. SITUAÇÃO TAXONÔMICA DO *HTLV*
4. EPIDEMIOLOGIA
  - Distribuição Geográfica
  - Distribuição no Brasil
5. MECANISMOS DE TRANSMISSÃO
6. PATOGENIA
  - Mecanismos Patogenéticos da Infecção
  - Fatores Prognósticos Associados à História Natural da Infecção
7. DOENÇAS E SÍNDROMES ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR *HTLV*
  - HTLV-I
  - HTLV-II
  - HIV / HTLV
8. ABORDAGEM CLÍNICA DO PACIENTE COM INFECÇÃO PELO *HTLV*
  - Abordagem Terapêutica da Infecção pelo *HTLV* e suas Complicações
  - Aconselhamento e Orientação a Portadores da Infecção por HTLV-I/II
9. LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DO ADULTO
  - Quando Suspeitar de LLcTA ?
  - Como Caracterizar Clinicamente a LLcTA?
  - Tabela 1: Características clínico-laboratoriais dos subtipos de LLcTA
  - Diagnóstico Laboratorial da LLcTA
  - Tratamento
10. ASPECTOS NEUROLÓGICOS
  - Quando Encaminhar ao Neurologista Clínico um Caso Suspeito de Doença Neurológica Associada ao *HTLV*
  - Como Investigar um Caso Suspeito de Acometimento Neurológico pelo *HTLV*
  - Critérios para o Diagnóstico de Doenças Neurológicas Associadas ao *HTLV*
  - Tratamento das Manifestações Neurológicas
  - Tabela 2: Manifestações neurológicas de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH)
  - Tabela 3: Manifestações neurológicas menos frequentes da infecção pelo HTLV-I
11. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV
  - Diagnóstico Sorológico
  - Tabela 4: Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de *Western Blot*
  - Tabela 5: Critérios de interpretação do *Western-Blot* anti-*HTLV*
  - Diagnóstico Molecular
  - Algoritmo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HTLV
  - Figura 5: Algoritmo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo *HTLV*

## 1. HISTÓRICO DOS RETROVÍRUS

Os vírus da família *Retroviridae* ganharam notoriedade a partir da descrição do vírus da imunodeficiência humana (HIV), entretanto, esse grupo de agentes virais já vem recebendo atenção da comunidade científica desde o início do século passado.

Mesmo quando ainda não se havia feito a caracterização dos vírus como agentes microbianos, em 1908, Ellerman & Bang, conseguiram induzir processos de leucemia em galinhas a partir da inoculação de filtrado celular obtido de tecidos leucêmicos de pássaros. Posteriormente, Rous, em 1911, confirmou a possibilidade da etiologia infecciosa em processos neoplásicos ao isolar o primeiro vírus de galinhas, que desenvolvia um tipo freqüente de malignidade, o chamado sarcoma de Rous.

O estudo dos retrovírus passou assim a despertar uma grande esperança de que outros retrovírus pudessem ser descritos na etiologia, particularmente, de neoplasias humanas. O esforço de pesquisa dedicado aos retrovírus levou em um primeiro momento, à descrição de inúmeros vírus animais oncogênicos que nos ensinaram novos conceitos de interações entre um vírus e o hospedeiro, incluindo-se o magnífico avanço evolutivo representado pela integração de ácidos nucléicos viral e celular, a transmissão vertical do vírus para a progênie do hospedeiro, a persistência viral e o processo da latência.

Posteriormente, foram feitas as descrições dos oncogenes (seqüências de ácido nucléico que geram produtos capazes de induzir o aparecimento de neoplasias) e de uma enzima que apresentava uma função (até então não descrita na biologia celular) de leitura de um molde de RNA viral e a partir daí intermediar a síntese de uma molécula de DNA. Em decorrência dessa função, a enzima foi denominada transcriptase reversa e a sua presença nesse grupo de agentes virais deu origem ao nome da família viral hoje conhecida como *Retroviridae* (***Reverse transcriptase***). A importância da retrovirologia para as

ciências biológicas gerou a premiação pelas duas descrições com dois prêmios Nobel.

## 2. DESCRIÇÃO DO *HTLV*

Agentes virais da família *Retroviridae*, foram sendo sucessivamente descritos a partir de isolados de peixes, répteis, aves e mamíferos (ainda que o potencial patogênico tenha sido demonstrado de forma convincente apenas nas aves e mamíferos). Tal fato tornou particularmente atraente o estudo da retrovirologia, pois a geração do novo conhecimento trazia embutida a possibilidade da redução da incidência de tumores pelo uso de medidas profiláticas que começavam a se tornar mais freqüentes a outros agentes de natureza infecciosa.

A variedade de neoplasias associadas aos retrovírus animais (linfomas, leucemias, sarcomas e, ocasionalmente, carcinomas) gerou uma metodologia de cultivo viral que foi de grande utilidade prática quando se buscou o isolamento do primeiro retrovírus humano.

A possibilidade da associação entre os retrovírus e neoplasias em seres humanos, pode ser feita com sucesso na década de 1980, quando se logrou isolar o primeiro retrovírus humano (*HTLV*), a partir de uma linhagem de células linfoblastóides, obtida de um paciente com linfoma cutâneo de células T nos EUA, assim como em pacientes no Japão, com quadros de leucemia/linfoma de células T de adultos, LLcTA (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) em situações independentes.

No ano de 1982, foi isolado um segundo tipo de *HTLV*, a partir de um paciente com tricoleucemia. Métodos de cultivo *in vitro* e a caracterização biológica e molecular desses agentes evidenciaram que se estava frente a dois agentes relacionados, porém distintos, que passaram a ser denominados HTLV-I e HTLV-II. Posteriormente, foi definido o tropismo desses dois vírus para linfócitos T, CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>.

A partir de estudos soroepidemiológicos foi possível mostrar que o HTLV-I também estava associado a uma encefalomielopatia endêmica na região do Caribe, conhecida como Paraparesia Espástica Tropical e também referida como Mielopatia Associada ao HTLV-I , PET/MAH (ou TSP/HAM, em inglês).

### 3. SITUAÇÃO TAXONÔMICA DO *HTLV*

Os HTLV-I/II são agentes virais de tamanho médio (100-120 nm), que pertencem a Família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus* e contêm duas moléculas de RNA de cadeia simples, iguais, com polaridade positiva. Utilizam uma estratégia de replicação semelhante aos demais retrovírus, sendo capazes de persistir no hospedeiro infectado, o que torna viável a sua transmissão pela via vertical, tal qual ocorre com outros retrovírus de mamíferos.

Além dos genes estruturais comuns aos retrovírus (*gag*, *env* e *pol*), os *HTLV* ainda apresentam uma região denominada de *pX*, que exibe quatro áreas de leitura (*Open Reading Frames, ORF*) codificadoras de seis proteínas como as proteínas reguladoras Tax e Rex e outras proteínas com função ainda não totalmente definidas. O genoma viral ainda apresenta duas regiões nas extremidades, denominadas *LTR (Long Terminal Repeats)*, que são sequências repetitivas, sem função de codificação.

Proteínas estruturais codificados pelos genes *gag* e *env* têm importância no reconhecimento laboratorial da infecção como detalhado no capítulo de diagnóstico.

A homologia entre o HTLV-I e o HTLV-II varia de acordo com a região gênica analisada. A região *gag* apresenta 85% de similaridade, enquanto a região *env* mostra uma concordância de 65%. A região *LTR* tem sido utilizada para subtipar genotipicamente os dois tipos de *HTLV*.

A heterogeneidade genética entre os *HTLV* tem gerado informações valiosas acerca da distribuição geográfica e a transmissão viral.

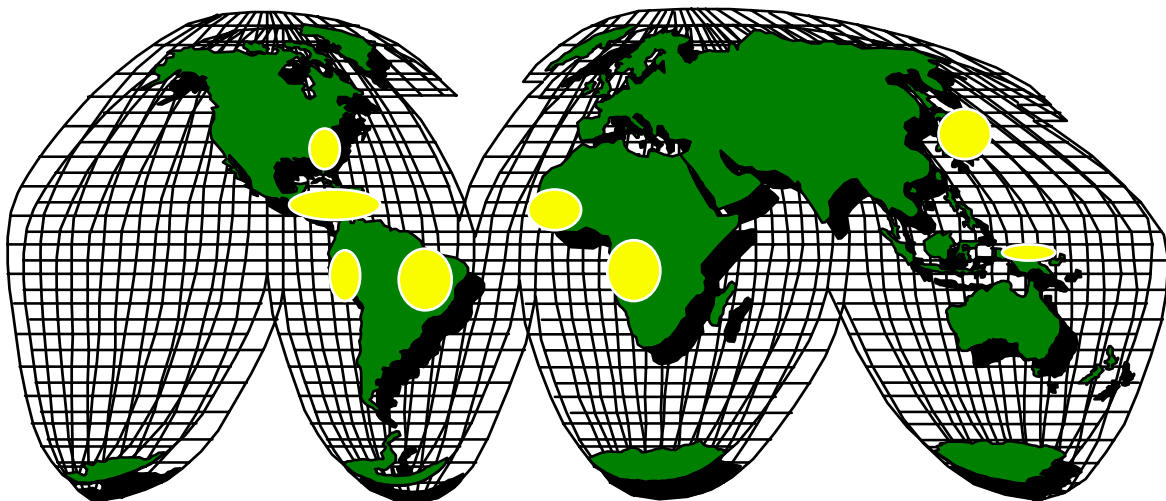
## 4. EPIDEMIOLOGIA

### Distribuição Geográfica

Embora as infecções por *HTLV* possam ser encontradas nos diversos continentes, o estudo de sua distribuição revela a existência de áreas de maior endemicidade, além de particularidades próprias do tipo de *HTLV* considerado. Assim, em relação à infecção por HTLV-I, descrevem-se, como áreas de maior soroprevalência, o sudoeste do Japão, onde se estima a existência de 1,2 milhões de portadores dessa retrovírose, o Caribe, a América Central e diferentes regiões da América do Sul, as porções centrais e ocidentais da África e a Melanésia. Baseado em inquéritos soropidemiológicos de base populacional, verificam-se nessas regiões taxas de soroprevalência variáveis entre 3 a 6%, no Caribe, até 30%, na região rural de Miyazaki, situada ao sul do Japão (Figura 1).

Figura 1

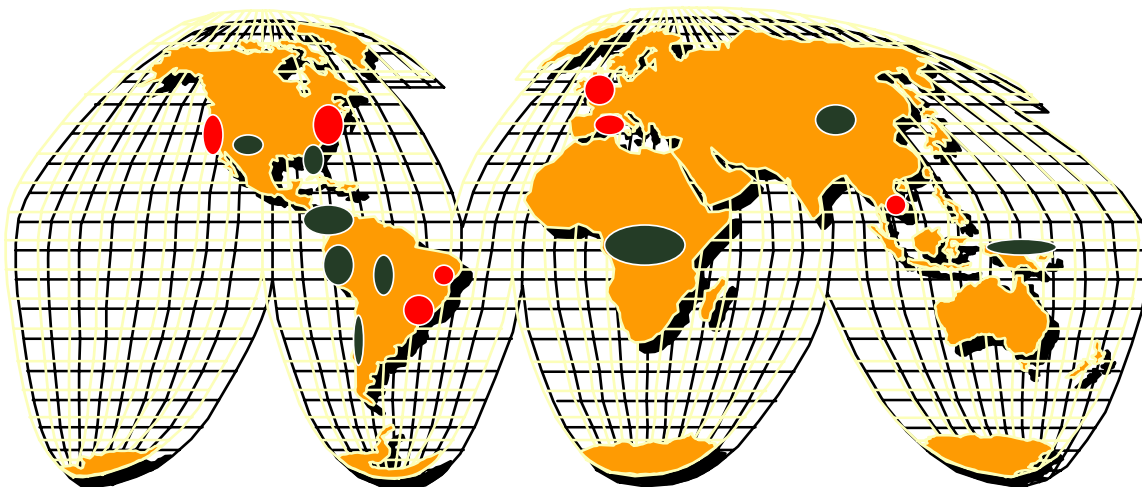
## DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE HTLV - I



Por sua vez, a infecção por HTLV-II parece acometer com maior frequência grupos populacionais distintos e aparentemente não relacionados entre si, habitando diversas regiões geográficas. De um lado, as populações nativas de indígenas das Américas do Norte, Central e do Sul, pigmeus da África Central e mongóis na Ásia e, de outro, os usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos, em países europeus e em países asiáticos, como o Vietnã (Figura 2).

**Figura 2**

## **DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DE HTLV - II**



### **Distribuição no Brasil**

No Brasil, as evidências de infecção por HTLV-I/II provieram inicialmente de inquéritos soropidemiológicos que incluíram a descrição da soroprevalência



de 13,7% em índios Yanomami, com base apenas em resultados de ensaios imunoenzimáticos e a soroprevalência também elevada entre imigrantes japoneses, residentes no Mato Grosso do Sul. Inquéritos posteriores, valendo-se já de testes sorológicos confirmatórios (radioimunoprecipitação ou *Western blot*), demonstraram soroprevalências de 10% entre pacientes com AIDS em São Paulo, 4% entre homossexuais no Rio de Janeiro e 9% entre profissionais do sexo no Rio de Janeiro e Minas Gerais, 1% entre portadores assintomáticos do *HIV* em São Paulo; 2,8% entre profissionais do sexo da cidade de Santos e 2% entre seus parceiros sexuais; 18,2% entre pacientes com doenças hematológicas no Rio de Janeiro e 35,2% entre usuários de drogas injetáveis na Bahia. Em candidatos a doador de sangue voluntários, encontraram-se prevalências variáveis: 0,42% a 0,78%, em inquéritos conduzidos no Rio de Janeiro, 0,15% em São Paulo, enquanto índices de até 1,35% foram identificados na Bahia e Pernambuco. Na Bahia, mais recentemente, estudo de base populacional revelou prevalência de 1,8% na população geral. Com base nos diferentes estudos sorológicos já conduzidos no país, estimou-se a existência de cerca de 750.000 portadores de infecção por *HTLV* no Brasil.

## 5. MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

Os retrovírus humanos HTLV-I, HTLV-II e *HIV* compartilham as mesmas formas de transmissão. Diferentemente do HIV, admite-se que a transmissão inter-humana do HTLV I/II dependa essencialmente da veiculação de linfócitos infectados.

Com base em investigação epidemiológica, tem-se demonstrado que a infecção por HTLV-I pode ocorrer tanto por via vertical como horizontal. Na transmissão da mãe infectada para seu filho, tem fundamental importância o aleitamento materno prolongado. Já a transmissão horizontal é observada através do uso comum de objetos contaminados com sangue, por via sexual ou

ainda na transfusão de hemocomponentes<sup>1</sup> celulares. Na via sexual, existe maior eficácia de transmissão quando os contatos se fazem entre o homem infectado e a mulher, particularmente em parceria de longa duração.

A infecção por HTLV-II transmite-se pelos mesmos mecanismos. Destaca-se nesse caso a veiculação do agente pelo uso comum de seringas e agulhas contaminadas, ao se verificar que 0,4 a 17,6% dos usuários de drogas nos Estados Unidos e na Suécia apresentam infecção por HTLV-II. Reconhece-se ainda o potencial de transmissão pelo aleitamento materno, pela atividade sexual e pelo uso de hemocomponentes celulares.

Alguns pesquisadores brasileiros têm procurado elucidar o comportamento epidemiológico dessas retrovíroses em nosso país, demonstrando evidências de transmissão sexual e vertical de HTLV-II, em nativos procedentes de comunidades indígenas da Amazônia brasileira, assim como em filhos amamentados por mães soropositivas para HTLV-I/II em São Paulo.

## 6. PATOGENIA

### Mecanismos Patogenéticos da Infecção

Admite-se que a infecção pelos vírus *HTLV* tenha início através da interação das glicoproteínas do envelope viral com receptores situados junto à membrana plasmática das células-alvo. No entanto, apesar de reconhecer-se que o receptor para HTLV-I seja encontrado em grande variedade de linhagens celulares, não se identificaram, até o momento, as moléculas envolvidas nessa

---

(1) Hemocomponentes são "frações obtidas pela separação do sangue total e passíveis de utilização em hemoterapia, tais como: concentrado de hemácias, concentrado de leucócitos, concentrado de plaquetas ou plasma" hemoderivados são "produtos resultantes do processamento do sangue, tais como albumina humana, fatores de coagulação sangüínea".

interação, ao contrário do que se descreve em relação à infecção pelo *HIV*. Após a introdução do material genético viral no citoplasma da célula, observa-se a transcrição reversa do RNA viral, dando origem à molécula de DNA complementar de dupla fita, que após migração para o núcleo da célula, integra-se ao genoma da mesma, passando então a ser denominada DNA proviral. Nessas etapas atuam as enzimas virais essenciais para a manutenção do ciclo replicativo do agente, a transcriptase reversa e a integrase. Após a integração, o provírus torna-se estável, fazendo a sua replicação e mantendo-se em persistência por ocasião da duplicação do DNA durante o ciclo celular.

A dinâmica molecular da infecção por HTLV-I e por HTLV-II não parece ser altamente produtiva. Nestas, geralmente não se verifica intensa replicação do agente *in vivo*, o que poderia justificar a ausência habitual de partículas virais livres no sangue periférico ou em outros fluidos biológicos de indivíduos infectados, e, conseqüentemente, sua menor infectividade, além do baixo grau de variabilidade genotípica característico dessas retrovíroses. Na infecção por *HTLV*, acredita-se que os incrementos da carga proviral no sangue periférico possam depender mais da expansão policlonal de linfócitos infectados do que de replicação viral *in vivo* propriamente dita.

### **Fatores Prognósticos Associados à História Natural da Infecção**

Apesar de a maioria dos indivíduos infectados por HTLV-I ou HTLV-II permanecer assintomático ao longo de toda sua vida, sabe-se que esses agentes retrovirais são etiologicamente responsáveis por algumas síndromes clínicas de natureza neoplásica, inflamatória ou mesmo degenerativa. Ainda se desconhecem as razões pelas quais, apenas uma pequena parcela de portadores da infecção evolui para o desenvolvimento de doenças a ela associadas.

Alguns estudos recentes têm procurado identificar marcadores prognósticos evolutivos da infecção, que possam estar associados a maior risco

de desenvolvimento de doenças. Merecem menção a investigação do eventual papel prognóstico da carga proviral de HTLV-I. Sabe-se que a carga proviral de HTLV-I no sangue periférico é mais elevada entre pacientes com LLcTA, com PET/MAH e com uveíte, se comparada à exibida por portadores assintomáticos da infecção.

Tem-se também investigado o possível papel da susceptibilidade genética individual no risco de desenvolvimento de doenças decorrentes da infecção por HTLV-I. Assim verificou-se que em presença do alelo HLA-A\*02, reduz-se significativamente o risco de incidência de PET/MAH, enquanto o haplótipo HLA-DRB1\*0101 aumenta essa probabilidade, na ausência do efeito protetor do alelo anteriormente citado.

A infecção por HTLV-I pode determinar imortalização e eventualmente transformação linfocitária *in vitro*. No entanto, apesar de sua potencial atividade oncogênica, não se identificam oncogenes em seu genoma, ao contrário do que ocorre em outros retrovírus de animais. Enquanto o fenômeno de imortalização parece relacionado à ação transativadora da proteína viral *Tax*, a transformação celular propriamente dita deve ser conseqüente a uma complexa interação de fatores virais e celulares, ainda não completamente esclarecidos.

## **7. DOENÇAS E SÍNDROMES ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR HTLV**

### **HTLV-I**

Dentre as doenças etiologicamente relacionadas à infecção por HTLV-I, destacam-se a leucemia-linfoma de células T do adulto e a paraparesia espástica tropical-mielopatia associada ao HTLV-I.

Outras síndromes clínicas têm sido também descritas como manifestações da infecção por HTLV-I, dentre as quais podem-se citar: uveíte, polimiosite, artropatias, a síndrome de Sjögren, pneumonite linfocítica, a dermatite infecciosa

associada ao HTLV-I e outras dermatoses, além de manifestações resultantes de coinfeções com outros agentes infecciosos.

A dermatite infecciosa foi descrita inicialmente em crianças da Jamaica, e posteriormente reconhecida no Brasil, como uma síndrome caracterizada por eczemas repetidos, rinorréia crônica e infecção cutânea causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, de curso crônico e recidivante, apesar de tratamento antibiótico adequado. Existem evidências sugerindo que cargas provirais elevadas de HTLV-I nesses pacientes favorecem o surgimento dessa síndrome. Em outros relatos, sugere-se que essas dermatoses crônicas possam evoluir ao longo dos anos para a forma linfomatososa da LLcTA. Portanto, recomenda-se o acompanhamento dessas crianças, a longo prazo, por equipe multidisciplinar (infectologistas, pediatras, dermatologistas e hematologistas).

Outras alterações cutâneas, tais como xerose, acompanhadas ou não de secura de mucosas (xeroftalmia e xerostomia) são comumente descritas em adultos infectados pelo HTLV-I.

Especula-se que o tropismo do HTLV-I para linfócitos T CD4+ possa ocasionar algum grau de disfunção imunitária, o que potencialmente poderia modificar a interação do hospedeiro com outros agentes infecciosos. Assim têm sido descritos casos graves de escabiose e estrogiloidíase entre portadores de HTLV-I. Vários autores têm encontrado uma prevalência significativamente mais elevada de infestação por aquele parasita em portadores do *HTLV*, quando comparados a soronegativos. Além disso, a co-infecção HTLV-I e *Strongyloides stercoralis* está associada a maior dificuldade em erradicar a parasitose e conseqüentemente a menor eficácia ao tratamento da parasitose, não apenas em pacientes com LLcTA, onde essa situação é bem documentada, mas também entre indivíduos sem outras manifestações clínicas de doença por *HTLV*.

## HTLV-II

A infecção por HTLV-II apresenta risco ainda menor de desencadear manifestações clínicas. No entanto, casos esporádicos de mielopatia, clinicamente indistinguíveis de PET/MAH, em pacientes infectados exclusivamente por HTLV-II, encontram-se descritos na literatura, demonstrando assim o potencial neuropatogênico desse agente. Há ainda evidências de associação da infecção por HTLV-II com polineuropatias de predomínio sensitivo e com quadros de miopatia inflamatória. Por outro lado, o estudo de coortes de pacientes infectados por HTLV-II tem possibilitado verificar maior frequência de síndromes respiratórias, como pneumonias e bronquite aguda, além de infecções urinárias e dermatofitoses, quando comparados a indivíduos soronegativos. No entanto, o eventual nexos causal dessas ocorrências com a retrovirose em questão ainda carece de maior investigação.

## *HIV / HTLV*

Deve-se destacar também a co-infecção *HIV-HTLV*. Observa-se alta prevalência dessa co-infecção em algumas regiões brasileiras, atingindo 15-20% entre usuários de drogas intravenosas na Bahia. As vias comuns de transmissão desses dois agentes virais justificam a ocorrência da coinfeção. Seu impacto clínico e repercussões laboratoriais vêm sendo recentemente investigados. Verifica-se que indivíduos co-infectados tendem a apresentar número de células CD4+ elevados, sem que isso necessariamente signifique imunocompetência ou resposta favorável à terapêutica anti-HIV. Além disso, relata-se entre os co-infectados maior mortalidade, maior incidência de mielopatia, assim como a associação com formas graves de escabiose, notadamente suas formas crostosas ("sarna norueguesa"), e maior risco de infestação por *S. stercoralis*.

Dessa forma, constata-se que o verdadeiro espectro clínico da infecção pelo *HTLV* ainda está por ser definido. Os dados existentes permitem concluir

que a infecção por esse agente é responsável por uma plêiade de manifestações clínicas, que provavelmente ainda está longe de ser identificada em sua totalidade.

## **8. ABORDAGEM CLÍNICA DO PACIENTE COM INFECÇÃO PELO *HTLV***

Ao ser diagnosticada a infecção pelo *HTLV*, recomenda-se, inicialmente, aconselhamento do paciente, esclarecendo as diferenças entre esse agente e o *HIV*.

A maioria dos indivíduos infectados pelo *HTLV* não desenvolverá doença, permanecendo assintomática pelo resto de suas vidas. Esse fato tem implicações importantes no aconselhamento e avaliação prospectiva dessa população. Os portadores do vírus devem ser submetidos a anamnese, exame físico geral e avaliação neurológica sumária, objetivando a identificação de manifestações precoces de doença (adenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, síndrome do olho seco, alterações de força muscular, dos reflexos, da sensibilidade e dos esfíncteres). Caso o exame clínico e neurológico sejam normais, na ausência de sintomas, os portadores devem ser reavaliados a cada 6-12 meses. Na detecção de sintomas e/ou sinais sugestivos de doença associada a *HTLV*, recomenda-se o encaminhamento dos pacientes a serviço especializado de hematologia, neurologia, oftalmologia ou dermatologia, dependendo dos achados encontrados.

Nos portadores de *HTLV* recomenda-se ainda a testagem sorológica de outros patógenos que compartilham a mesma via de transmissão, tais como o *vírus da hepatite B*, *vírus da hepatite C* e *HIV*. Nos indivíduos sexualmente ativos recomenda-se a testagem para *HTLV* dos parceiros. Todos os filhos de mulheres infectadas pelo *HTLV* devem ser testados, devido à possibilidade de transmissão vertical. Por outro lado, mães e amas de leite de indivíduos com infecção documentada pelo *HTLV* também devem ser submetidas à sorologia específica.

Na avaliação inicial de portadores de *HTLV*, recomenda-se a realização de:

- Hemograma, buscando identificar a ocorrência de leucocitose, linfocitose, com ou sem leucocitose, eosinofilia ou identificação de atipias linfocitárias
- Dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) e cálcio
- Raio X de tórax, para verificar a existência de massas mediastinais
- Exame parasitológico de fezes (incluindo pesquisa de *Strongyloides sp*)

Uma vez constatada qualquer alteração clínica ou laboratorial, recomenda-se uma avaliação especializada, para definir se existe relação entre os achados e a infecção pelo *HTLV*. Deve-se reiterar que a presença de estrogiloidíase pode constituir um fator de risco para desenvolvimento de complicações hematológicas da infecção pelo HTLV, sendo crucial seu tratamento específico.

Na ausência de alterações laboratoriais, os portadores deverão permanecer em acompanhamento clínico, repetindo-se a avaliação laboratorial (hematológica e bioquímica) a cada 6-12 meses. Recomenda-se repetir o estudo radiológico do tórax pelo menos a cada 2 anos.

### **Abordagem Terapêutica da Infecção pelo HTLV e suas Complicações**

Uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática, não se recomenda qualquer intervenção terapêutica rotineira. Aqueles que já apresentam sintomatologia clínica, deverão ser tratados de acordo com o grau de acometimento, e com as opções terapêuticas específicas para o tipo de complicação apresentada (vide capítulos correspondentes). Os portadores co-infectados por *Strongyloides stercoralis* devem ser tratados, empregando-se os esquemas terapêuticos habituais. Reavaliações periódicas devem ser realizadas, para avaliar a cura ou persistência da infestação. Alguns casos podem requerer terapia de supressão (uso periódico de antiparasitários).



## **Aconselhamento e Orientação a Portadores da Infecção por HTLV-I/II**

Indivíduos que apresentarem sorologia positiva ou indeterminada para infecção por HTLV-I/II devem ser orientados sobre o significado da soropositividade para o *HTLV* e sobre o potencial evolutivo desta infecção. Além disso, devem ser aconselhados a evitar a transmissão inter-humana dos vírus.

Os portadores devem ser orientados a:

- a) abster-se da doação de sangue, órgãos, leite ou espermatozoides;
- b) abster-se do uso compartilhado de agulhas, seringas ou outros objetos perfurocortantes;
- c) discutir com seus parceiros(as) sexuais a transmissão da infecção por esta via e a adoção de medidas preventivas, como uso de preservativos;
- d) evitar o aleitamento materno, buscando garantir a nutrição do lactente através de aleitamento artificial;
- e) todos os filhos de mulheres infectadas devem ser testados.

Para casais discordantes que desejam ter filhos, ainda não há recomendações consolidadas.

Os pacientes devem encontrar espaço necessário para esclarecer suas dúvidas, em relação ao significado do estado de portador desses retrovírus e, também, muitas vezes, para aliviar sua ansiedade e seus temores. É essencial procurar alertá-los para o potencial evolutivo dessas afecções e, sobretudo, sobre os cuidados a serem tomados, com o intuito de reduzir-se sua potencial transmissibilidade.

Deve-se estabelecer claramente a distinção entre as infecções pelo *HTLV* e aquela causada pelo *HIV*, tendo em vista não apenas as marcantes diferenças em seu potencial de morbidade e letalidade, mas, também, sem deixar de considerar as profundas repercussões psicossociais que o diagnóstico de infecção por *HIV* pode acarretar.

Indivíduos com resultados sorológicos indeterminados são aqueles que apresentam reatividade ao *Western blot (Wb)* sem preencher critérios de positividade. Neste caso deve-se informar o paciente que o resultado não é definitivo, necessitando testes complementares (testes moleculares) ou acompanhamento sorológico para definir possível soroconversão (para possíveis causas de Wb indeterminado consulte capítulo sobre diagnóstico laboratorial).

Até que o *status* sorológico seja definido, deve-se recomendar aos indivíduos com Wb indeterminado que sigam as mesmas orientações descritas para os infectados visando um eventual risco de transmissão do vírus.

***É importante ressaltar o conceito básico de que  
o HTLV NÃO causa AIDS***

## **9. LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DO ADULTO**

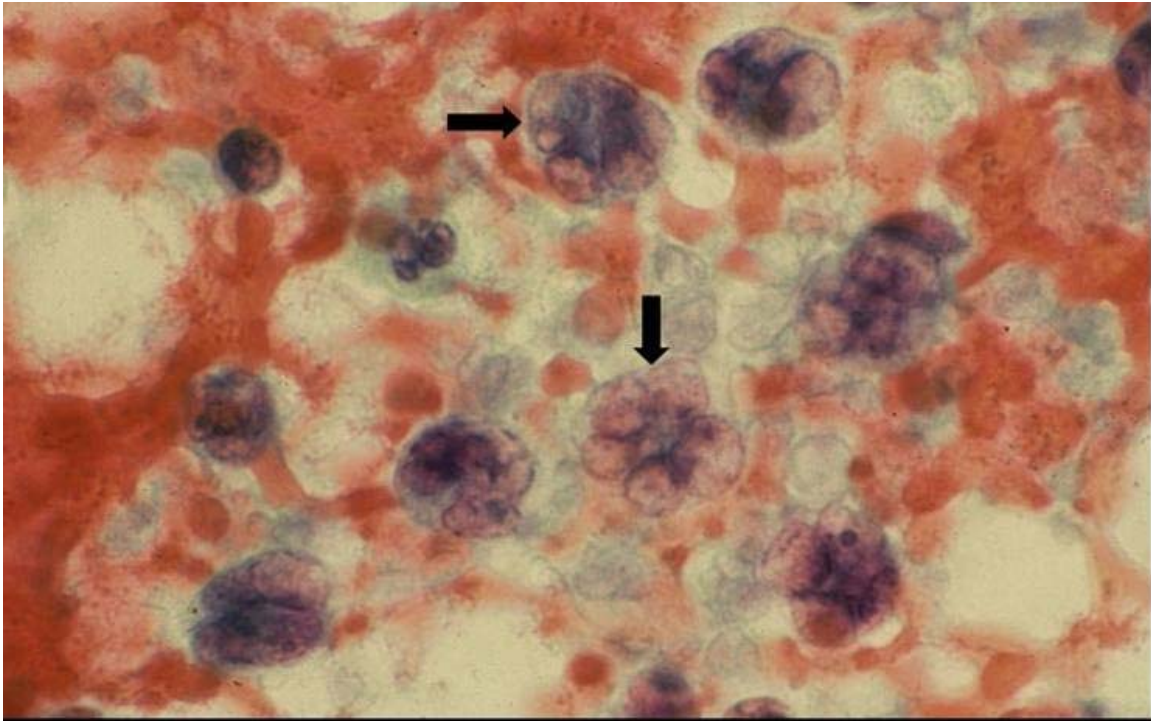
O linfoma/leucemia de células T do adulto é uma neoplasia de linfócitos T maduros, associada à infecção pelo HTLV-I. É uma doença agressiva com sobrevida inferior a 12 meses, na forma aguda ou linfoma. Em uma coorte de indivíduos infectados pelo HTLV-I, estima-se que menos de 5% venha a desenvolver LLcTA, após um longo período de latência, se a infecção viral ocorrer em uma fase precoce da vida. Ocorre mais freqüentemente em regiões onde a infecção pelo HTLV-I é endêmica, porém séries de casos esporádicas já foram descritas em regiões não endêmicas. No Brasil, a média de idade dos pacientes com LLcTA é de 40 anos. As formas clínicas mais reconhecidas pelos especialistas são as formas agudas e linfomatosas (85%), seguida das formas menos diagnosticadas LLcTA crônica e *smoldering* (15%).

## Quando suspeitar de LLcTA ?

Os principais sintomas e sinais da LLcTA são astenia, dor abdominal, tosse, artropatia, ascite, diarréia e episódios de infecções repetidas, que podem ser observados durante o acompanhamento de indivíduos infectados com HTLV-I. Em alguns casos ascite, derrame pleural e lesões osteolíticas são os primeiros sinais clínicos encontrados.

As manifestações clínicas e laboratoriais iniciais que podem ser indicativas de um processo onco-hematológico, durante o curso da infecção por HTLV-I, podem ser reconhecidas através dos seguintes achados:

- Lesões de pele persistentes
- Linfadenopatia e alargamento de mediastino (diferente de linfadenite satélite benigna)
- Aparecimento de hepatoesplenomegalia
- Artropatia persistente (excluindo processo auto-imune prévio)
- Linfocitose persistente (mesmo com leucometria normal)
- Presença de linfócitos com morfologia atípica, incluindo *flower cells*, células linfocitárias com núcleos polilobulados, características dessa neoplasia (Figura 3, abaixo)
- Eosinofilia com leucocitose
- Infiltração pulmonar intersticial
- Elevação das dosagens bioquímicas de  $\beta$ -2 microglobulina, DHL ou cálcio séricos
- Alteração de perfil imunofenotípico de linfócitos T circulantes [aumento de células CD4+/CD25+ e diminuição de CD8+/CD56+]
- Estrongiloidíase refratária a tratamento habitual.

**Figura 3**

### Como Caracterizar Clinicamente a LLcTA?

As formas clínicas da LLcTA se caracterizam em quatro subtipos: agudo, linfoma, crônico e *smoldering* (forma mais arrastada da doença).

Ao lado dessas reconhece-se um estágio clínico *borderline*, entre indivíduos assintomáticos e LLcTA clássica, denominado como fase pré- LLcTA. Esse estágio intermediário caracteriza-se pela monoclonalidade da inserção proviral do HTLV-I no linfócito T.

Nas formas clínicas mais agressivas da LLcTA (aguda e linfoma), o paciente apresenta-se com rebaixamento do estado geral, sinais de síndrome tumoral, caracterizada por linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, presença de lesões de pele, lesões ósseas, lesões h viscerais múltiplas ou infiltração

pulmonar. A hipercalcemia, decorrente da reabsorção óssea pelos osteoclastos, ocorre em 50% dos casos. Os pacientes com LLcTA são geralmente imunodeficientes com predisposição a infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais oportunistas. A sobrevida, na grande maioria dos casos, não ultrapassa 9 meses, mesmo em vigência de tratamento. A forma linfomatosa é semelhante a qualquer tipo de linfoma, envolvendo cadeias ganglionares superficiais ou profundas (destaque para o alargamento mediastinal), às vezes com comprometimento extranodal, lesões de pele e ausência de células malignas circulantes.

Quando o paciente cursa com as formas *smoldering* ou crônica de LLcTA não existe massa tumoral, os sintomas são mais inespecíficos e o curso clínico é menos agressivo. O envolvimento cutâneo predomina, podendo haver pápulas, placas, tumores ou eritrodermia, de longa evolução (Figura 4).

**Figura 4**



A evolução natural destes subtipos é a agudização do quadro.

A estrogiloidiase é freqüentemente associada tanto ao estágio de portador do HTLV-I como a todos os subtipos da LLcTA.

É importante ressaltar que alguns pacientes apresentam como primeiros sinais e sintomas de LLcTA, manifestações decorrentes da hipercalcemia, tais como taquicardia e/ou arritmia cardíaca, sonolência, com confusão mental, letargia, diminuição do fluxo urinário e/ou insuficiência renal.

**Tabela 1:**  
**Características clínico-laboratoriais dos sub-tipos de LLcTA**

Características Clínico-laboratoriais	LLcTA			
	<i>Smoldering</i>	Crônica	Linfoma	Aguda
Sorologia HTLV-I+	+	+	+	+
Leucócitos x10 <sup>9</sup> /L	<4	≥ 4***	<4	*
Linfócitos atípicos	<5%	+ b	≤1%	+****
<i>Flower cells</i>	Ocasional	10	Não	+
DHL	≤1.5 N <sup>(1)</sup>	≤2.0 N <sup>(1)</sup>	*	*
Cálcio sérico	<2.74	<2.74	*	*
Histologia linfoma T	Não	*	+	*
Pele	**	*	*	*
Pulmão	**	*	*	*
Linfoadenopatia	Não	*	Sim	*
Fígado	Não	*	*	*
Baço	Não	*	*	*
Sistema nervoso central	Não	Não	*	*
Osso	Não	Não	*	*
Ascite	Não	Não	*	*
Derrame pleural	Não	Não	*	*
TGI in	Não	Não	*	*

<sup>(1)</sup> N = Normal.

\* Não é essencial.

\*\* Não é essencial, se outros itens forem preenchidos, mas a prova histológica de lesão maligna é requerida se os linfócitos atípicos forem em número inferior a 5% no sangue periférico.

\*\*\* Acompanhada por linfocitose T (3,5x10/L ou mais)

\*\*\*\* Prova histológica da lesão tumoral é necessária quando há < 5% linfócitos T atípicos no sangue periférico.

## Diagnóstico Laboratorial da LLcTA

Para o diagnóstico de LLcTA é necessário que o paciente apresente características laboratoriais que preencham os seguintes critérios:

- Anticorpos anti-HTLV-I por teste sorológico (ELISA e *Wb*);
- Presença de células malignas de origem linfóide em sangue periférico ou linfonodo;
- Células malignas de linhagem T (CD2+, CD3+, CD4+/CD25+) demonstradas por citometria de fluxo;
- Integração do DNA proviral do HTLV-I em padrão monoclonal.

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico da LLcTA. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear. As células mais típicas da LLcTA são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados, denominados células em flor (*flower cells*). O citoplasma é freqüentemente escasso e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos. As células grandes são semelhantes a imunoblastos com citoplasma basofílico e cromatina nuclear delicada, com nucléolos proeminentes e aberrantes.

Os aspirados de medula óssea (mielograma) apresentam normalmente pequena infiltração de linfócitos polilobulados.

As dosagens de cálcio sérico e DHL são indispensáveis na avaliação dos pacientes. A hipercalcemia pode ser uma complicação fatal em cerca de 37% dos pacientes com LLcTA aguda. A DHL apresenta-se elevada em cerca de 80% dos casos na apresentação inicial da doença, sendo importante na caracterização dos subtipos crônico e *smoldering*.

Um paciente portador de HTLV na suspeita inicial de um quadro clínico ou laboratorial de LLcTA, deveria ser encaminhado para avaliação com um

especialista em hematologia, de preferência com experiência em hematologia oncológica.

Um painel de anticorpos monoclonais deverá ser utilizado para a caracterização imunofenotípica da LLcTA. As células expressam a maioria dos marcadores de células T: (CD2, CD7, CD3, CD5 e CD4) além de antígenos de ativação celular (CD38, CD30, HLA-DR e CD25). As células da LLcTA são em sua maioria CD4+/CD8- e a co-expressão ou a falta de expressão desses dois antígenos é rara. Existe uma correlação importante entre altos níveis de células em atividade proliferativa (Ki-67+), com a rápida progressão da doença da forma crônica para a forma aguda.

Histologicamente, a LLcTA normalmente apresenta-se como um linfoma difuso, composto por células com polimorfismo e pleomorfismo nuclear. Grandes células e/ou imunoblastos podem ser a população predominante, enquanto, em outros casos, há uma mistura de células pequenas, médias e grandes. Não há um padrão histológico arquitetural patognomônico para o diagnóstico de LLcTA e existe um grau de superposição com achados histopatológicos de outros linfomas de células T. É bom ressaltar que outros tipos de linfoma com diferentes características histológicas foram descritos em associação ao HTLV-I, especialmente os linfomas de pele CD30+ e a micose fungóide.

## **Tratamento**

Nos pacientes com as formas crônica e *smoldering* da LLcTA não existem evidências de que um tratamento com quimioterápicos vá evitar a transformação aguda. Ao contrário, devido ao estado de deficiência imune, o tratamento poderá aumentar a morbidade com episódios de infecções oportunistas. Os principais fatores prognósticos para a LLcTA são o estado geral e a idade do paciente, a extensão do comprometimento clínico e os níveis séricos de cálcio e de DHL



As formas aguda e linfomatosa da LLcTA são tratadas com poliquimioterapia em diversas combinações, sem contudo verificar-se aumento da sobrevida dos pacientes. Os principais obstáculos ao sucesso do tratamento poliquimioterápico são: (1) resistência às drogas; (2) imunodeficiência, com conseqüentes infecções oportunistas e (3) complicações clínicas de hipercalcemia, volumosas massas tumorais, disfunções hepática e renal.

Novos agentes estão em teste com o objetivo de atingir melhores taxas de sobrevida. Uma alternativa promissora parece ser a combinação de interferon- $\alpha$  com drogas antiretrovirais, como a zidovudina (AZT). Essa combinação se mostrou altamente citotóxica para células de LLcTA *in vitro*. Nos casos com lesões de pele, em pacientes com LLcTA *smoldering*, a fotoquimioterapia extracorpórea tem sido usada com benefícios estéticos.

Ações corretivas quanto à hipercalcemia, se fazem necessárias com hiper-hidratação ( $3L/m^2$ , dependendo da gravidade da desidratação e da tolerância do sistema cardiovascular), uso de bifosfanatos e calcitonina nas doses padronizadas.

As principais complicações secundárias ao tratamento e estado imunológico dos pacientes são: infecção de pele por vários fungos, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, herpes zoster, pneumonia intersticial, coagulopatia intravascular disseminada, meningite criptocócica, taquicardia supraventricular e estrongiloidíase disseminada. Pacientes com LLcTA necessitam de profilaxia primária e secundária para fungos, pneumocistose e infecções virais. Baixas doses de cotrimoxazol, aciclovir oral e antifúngicos orais são recomendadas para essa finalidade.

## 10. ASPECTOS NEUROLÓGICOS

Várias manifestações neurológicas foram descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-I. A paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao

HTLV-I (PET/MAH) costuma acometer mais mulheres e adultos jovens, entretanto, nenhuma faixa etária encontra-se livre de adoecer. É caracterizada por acometimento insidioso e progressivo de fraqueza muscular nos membros inferiores e espasticidade, associada em grau variado a distúrbios esfinterianos e sensitivos. A Tabela 2 resume as principais manifestações de PET/MAH. Menos freqüentemente, podem surgir outras síndromes listadas na Tabela 3.

Essas síndromes têm um substrato patogênico distinto da LLcTA. Histopatologicamente, observa-se um processo inflamatório crônico, às custas de infiltração linfocitária. No caso específico da PET/MAH, os elementos inflamatórios celulares são, ao longo do tempo, substituídos por degeneração da substância branca e reação glio-mesenquimal. Nesses casos o sítio de maior acometimento é a medula torácica baixa, embora todo o neuro-eixo possa estar envolvido.

Segundo dados da literatura, menos de 5% dos infectados irão desenvolver, ao longo de suas vidas, PET/MAH. Ainda não se conhecem com exatidão os mecanismos pelos quais um portador assintomático do vírus evolui para doença.

Abordam-se, a seguir, algumas questões de ordem prática.

### **Quando Encaminhar ao Neurologista Clínico um Caso Suspeito de Doença Neurológica Associada ao *HTLV***

Todos os indivíduos sabidamente infectados e que apresentem sinais e/ou sintomas incipientes ou estabelecidos de envolvimento do sistema nervoso central ou periférico, tais como (um ou mais dos abaixo):

- i. Fraqueza muscular predominando nos membros inferiores, com reflexos profundos aumentados, com ou sem clono e sinal de Babinski; fraqueza muscular generalizada, com ou sem mialgias, associada, ou não, à diminuição de reflexos profundos;

- ii. Dormências ou formigamentos de predomínio distal nos membros superiores e/ou inferiores;
- iii. Disfunção autonômica caracterizada por distúrbio miccional (aumento da frequência urinária, urgência, incontinência, disúria, jato fraco ou intermitente e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga), distúrbio intestinal (constipação ou incontinência) e disfunção erétil.

### **Como Investigar um Caso Suspeito de Acometimento Neurológico pelo HTLV**

a) História e exame neurológico indicando uma ou mais, das seguintes síndromes completas ou incompletas:

- i. síndrome medular (diminuição de força, reflexos profundos e tono muscular aumentados, clono, sinal de Babinski e disfunção esfinteriana, diminuição de sensibilidade profunda);
- ii. síndrome neuropática periférica (diminuição de força distal das extremidades, reflexos profundos e tono muscular diminuídos e distúrbio de sensibilidade nas porções distais das extremidades);
- iii. síndrome muscular (diminuição de força proximal dos membros, tono muscular diminuído, sensibilidade normal e reflexos profundos usualmente normais);
- iv. síndrome autonômica (disfunção esfinteriana e erétil, hipotensão postural e distúrbios da sudorese).

b. Exames complementares deverão ser solicitados de acordo com o quadro clínico apresentado pelo paciente, a saber:

- i. Síndrome medular:
  - 1. ressonância magnética ou mielografia de todo o canal medular;

2. exame do líquido cefalorraquiano (LCR) com, no mínimo, testagem para a presença de anticorpos anti-*HTLV*, celularidade global e específica, dosagem de proteínas totais.
- ii. Síndrome neuropática periférica:
    1. eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores.
  - iii. Síndrome muscular:
    1. eletroneuromiografia dos membros superiores e inferiores;
    2. dosagem de creatinofosfoquinase sérica – CPK.
  - iv. Síndrome autonômica:
    1. pesquisa de hipotensão postural com manobras desarmadas ou teste da mesa de inclinação (*tilt-table test*)<sup>1</sup>;
    2. ultrassonografia de vias urinárias;
    3. estudo urodinâmico.

### **Critérios Para o Diagnóstico de Doenças Neurológicas Associadas ao *HTLV***

- a. Infecção pelo *HTLV*, comprovada por métodos sorológicos e/ou moleculares no sangue periférico;
- b. Indivíduos que apresentem uma ou mais das síndromes mencionadas no item anterior (comprovadas clínica e laboratorialmente), tendo-se o

---

<sup>1</sup> Manobras desarmadas envolvem a mensuração da pressão arterial (PA) com o paciente deitado, sentado e de pé, anotando-se quedas significativas da PA, associadas a sintomas sincopais; o mesmo se aplica ao teste da mesa de inclinação, onde se monitoriza continuamente a PA e o ECG enquanto o paciente permanece deitado em uma maca especial com mecanismo de angulação motorizado da sua cabeceira.

cuidado de investigar outras doenças com quadro clínico similar (vide a seguir);

- Mielopatias traumáticas ou compressivas;
- Tumores medulares;
- Esclerose múltipla;
- Doenças do neurônio motor;
- Deficiência de vitamina B12 ou folato;
- Neurosífilis;
- Mielopatia em pacientes co-infectados pelo HIV-1;
- Neuroesquistossomose;
- Colagenoses;
- Doenças neurológicas geneticamente determinadas (ex.: adrenomieloneuropatias, paraparesia espástica familiar, doença de Charcot-Marie-Tooth, etc);
- Etilismo crônico, uremia, diabetes *mellitus*, disfunções tireoideanas, intoxicações exógenas, paraneoplasias.

### **Tratamento das Manifestações Neurológicas**

Os pacientes com manifestações neurológicas comprovadamente associadas ao *HTLV* deverão ser, idealmente, acompanhados em serviço médico que disponha de neurologista clínico.

#### *a) Tratamento geral e sintomático*

No que diz respeito ao tratamento sintomático da **paresia**, com intuito de melhorar a força, manter a musculatura ativa, evitando a atrofia e contraturas, fica sugerido:

- Fisioterapia: fortalecimento dos membros superiores e do tronco; treinamento de equilíbrio estático e dinâmico; manobras de relaxamento muscular (eg., alongamento de isquio-tibiais e

adutores); melhora da amplitude articular; treinamento de marcha; uso de órteses, quando necessário; nos cadeirantes: terapia ocupacional;

Quanto ao tratamento sintomático da **espasticidade**, com a finalidade de melhorar a mobilidade, sugere-se o uso de :

- Baclofeno vo 10-80 mg/dia e/ou Tizanidina vo 4-16 mg/dia e/ou Diazepam vo 5-40 mg/dia e/ou toxina botulínica intramuscular na musculatura dos membros inferiores (particularmente nos músculos adutores);

O tratamento sintomático da **bexiga neurogênica** inclui:

- Cateterização vesical intermitente de 4/4 ou de 6/6 horas, objetivando um volume residual inferior a 500 mL; Oxibutinina 5-15 mg vo/dia ou Imipramina 10-75mg vo/dia; idealmente os pacientes devem ser submetidos a estudo urodinâmico e avaliação urológica; Profilaxia de infecções urinárias: Nitrofurantoína 100 mg vo/dia ou Norfloxacin 400 mg vo/dia, dentre outros;

O tratamento para os sintomas decorrentes da **constipação intestinal** crônica inclui:

- Avaliação nutricional, objetivando uma dieta anticonstipante, rica em fibras e com elevado teor hídrico; mucilóide *psyllium* ou óleo mineral vo 1-3 vezes ao dia, dentre outros;

**Dores neuropáticas** de origem medular, radicular ou neural periférica:

- Amitriptilina, Nortriptilina ou Imipramina 25-150 mg vo/dia; Gabapentina 900-1800 mg vo/dia; Carbamazepina vo 400-1200 mg/dia; Hidantoína vo 200-300 mg/dia.

#### *b) Tratamento específico*

Não há consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico comprovadamente eficaz para as manifestações neurológicas do

*HTLV*. Está sugerida, nessa circunstância, o encaminhamento para centros especializados.

Tabela 2.

**Manifestações neurológicas de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH)**

<b>Síndrome</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Exames complementares</b>
Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-I*	Fraqueza crônica e progressiva dos membros inferiores, distúrbios esfinterianos, sinais sensitivos objetivos pobres ou ausentes, síndrome tetrapiramidal**.	Sorologia positiva no sangue e no LCR; RM pode revelar atrofia da medula torácica, imagens hiperintensas em substância branca cerebral; PevSS com lentificação da velocidade de condução sensitiva central; LCR pode apresentar leve pleocitose mononuclear, hiperproteínoorraquia, bandas oligoclonais de IgG e aumento da síntese intra-tecal de anticorpos específicos; urodinâmica com bexiga neurogênica

\* Quadros clínicos similares, embora com menor frequência, têm sido descritos em pacientes infectados pelo HTLV-II.

\*\* O diagnóstico de PET/MAH baseia-se na presença de sinais clínicos compatíveis e dados laboratoriais que comprovem a infecção pelo *HTLV* no sangue e, simultaneamente, no líquido cefalorraquiano. RM: Ressonância Magnética; PevSS: potenciais evocados somatosensitivos; ENMG: eletroneuromiografia; LCR: líquido cefalorraquiano; CPK: creatinofosfoquinase.



**Tabela 3.**  
**Manifestações neurológicas menos frequentes da infecção pelo HTLV-I**

<b>Síndromes</b>	<b>Quadro clínico</b>	<b>Exames complementares</b>
Miopatia	Fraqueza muscular proximal e mialgias	ENMG com padrão miopático; aumento de CPK; infiltrado inflamatório linfomonocitário e degeneração difusa de fibras musculares à biópsia muscular
Doença do Neurônio Motor	Fraqueza muscular, amiotrofias, síndrome piramidal, miofasciculações, sensibilidade normal	ENMG com sinais de denervação ativa sugerindo acometimento da ponta anterior da medula; histopatologia do músculo com sinais de atrofia muscular por denervação (atrofia em pequenos grupos)
Neuropatia periférica	Fraqueza muscular distal, hipoestesia em luvas e/ou em meias, hipo ou arreflexia profunda	ENMG com padrão axonal ou desmielinizante; acometimento sensitivo habitualmente maior que o motor
Disautonomia	Hipotensão ortostática, disfunção esfíncteriana, hipo/hiperhidrose, disfunção erétil, urgência/incontinência/retenção urinária, constipação intestinal	Respostas cutâneas simpáticas anormais; sinais objetivos de hipotensão ortostática; dissinergia detrusor-esfíncter à urodinâmica
Ataxia cerebelar	Tremor de ação, dismetria, assinergia de tronco, nistagmo	Similar à PET/MAH
Disfunção cognitiva	Alentecimento psicomotor, distúrbios de memória de evocação, hipoatenção, distúrbio visuo-motor	Anormalidades em testes neuropsicológicos específicos; RM do crânio

ENMG: eletroneuromiografia; LCR: líquido cefalorraquiano; CPK: creatinofosfoquinase; RM: Ressonância Magnética

## 11. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO *HTLV*

### Diagnóstico Sorológico

O diagnóstico sorológico da infecção pelo *HTLV* está fundamentado na detecção de anticorpos específicos ao vírus, os quais estão presentes em fluidos orgânicos e são gerados a partir de uma resposta imunológica direcionada contra antígenos virais codificados por genes estruturais e reguladores.

De acordo com o poder de resolução diagnóstica, os métodos sorológicos podem ser classificados em duas categorias: as reações de triagem e as de confirmação. Os ensaios de triagem rotineiros detectam anticorpos contra o HTLV-I e HTLV-II. Porém não apresentam capacidade discriminatória entre essas infecções, fazendo-se necessária a confirmação do resultado por ensaios com alta especificidade e capazes de distinguir a infecção causada pelo HTLV-I daquela causada pelo HTLV-II.

### Testes de Triagem

#### *a) Ensaios imunoenzimáticos*

O principal teste utilizado na triagem sorológica do *HTLV* é o ensaio imunoenzimático (EIA), como por exemplo o teste de ELISA, no qual os antígenos (Ag) específicos são adsorvidos a uma placa de poliestireno, onde são incubados com os soros em teste. A reação é definida como positiva por intensidade colorimétrica, medida em densidade ótica (DO), a partir de um valor de corte definido ou "cut-off" (CO). O resultado positivo ("soro reagente") indica a presença de anticorpos contra o HTLV I/II, o resultado negativo ("soro não reagente") indica a ausência desses anticorpos. Resultados inconclusivos podem ser indicativos da presença de anticorpos em baixos níveis, necessitando investigação complementar.

O método de EIA sofreu várias modificações desde o seu desenvolvimento. Os testes iniciais eram baseados em lisado viral de linhagens

celulares infectadas por HTLV-I. Esses testes foram substituídos por ensaios que além do lisado viral, continham proteínas recombinantes. Mais recentemente foram desenvolvidos testes que contêm apenas proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos. Além de mais sensíveis, esses testes têm uma maior especificidade e devem ser preferencialmente usados.

#### *b) Reações de Aglutinação*

As reações de aglutinação caracterizam-se pela utilização de partículas de gelatina ou de látex sensibilizadas com antígenos virais inativados. Esses testes apresentam alta sensibilidade e são de fácil e rápida execução. Os testes de aglutinação têm sido utilizados em inquéritos epidemiológicos e, em alguns países, como testes de triagem sorológica.

### **Testes confirmatórios**

A confirmação diagnóstica da infecção pelo *HTLV* pode ser realizada a partir de diferentes métodos sorológicos, dos quais, o mais utilizado é o *Western blot* (Wb). Esse teste permite reconhecer a presença de anticorpos para diferentes Ag virais, separados eletroforéticamente, segundo seu peso molecular e carga elétrica, aderidos a um suporte sólido de nitrocelulose. A identificação dos anticorpos se faz por um ensaio imunoenzimático, revelado pela visualização de bandas correspondentes aos diferentes Ags virais. Na Tabela 4 estão descritos os perfis de bandas normalmente visualizadas no *Western blot*.

Além do *Wb*, existe o teste de Imunoblot (Ib) cujo princípio metodológico é muito semelhante ao do Wb, porém os antígenos fixados nas tiras de nitrocelulose são de origem recombinante. Os resultados são semelhantes aos obtidos pelo *Wb*, com a vantagem de apresentarem uma proporção menor de resultados indeterminados.

A Tabela 5 resume os critérios adotados para interpretação dos resultados de Wb anti-*HTLV*., segundo a reatividade encontrada aos diferentes Ag virais.

Tabela 4

**Proteínas do *HTLV* usadas no critério de interpretação do teste de *Western blot***

Proteínas virais	Genes	Características
gp46	<i>Env</i>	proteína de superfície do envelope viral
rgp46	<i>Env</i>	proteína recombinante derivada da gp 46
gp21	<i>Env</i>	proteína transmembrana do envelope viral
gd21	<i>pol</i>	Proteína recombinante contendo o epítipo imunodominante da gp 21
p24	<i>Gag</i>	proteína do capsídeo viral
p19	<i>Gag</i>	proteína da matriz viral

Tabela 5

**Crítérios de interpretação do *Western blot* anti-*HTLV***

Resultado	Bandas encontradas
Positivo para HTLV-I	p19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I
Positivo para HTLV-II	P19 e/ou p24 + gd21 + rgp 46-II
Positivo para HTLV-I e HTLV-II*	P19 e/ou p24 + gd 21 + rgp 46-I + rgp 46-II
Positivo para HTLV (não tipado)	P19 e/ou p24 + gd 21 ou gp46 (nativa ou recombinante)
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas que não descritas acima
Negativo	Nenhuma reatividade

Nota: Proteínas de *gag*: p19 e p 24

Proteínas transmembrana: gd 21

Proteínas de *env*: rgp 46-I, rgp 46-II

\* não sendo possível a realização de provas de biologia molecular a dupla infecção pode ser diagnosticada quando o padrão de bandas apresentado persistir, mesmo após diluição do soro 1/10, 1/100 e 1/1000.

## Diagnóstico Molecular

As técnicas de biologia molecular, para diagnóstico confirmatório e diferencial da infecção pelos HTLV-I e HTLV-II, fundamentam-se primariamente na detecção do ácido nucléico viral na forma de DNA proviral. O HTLV não apresenta viremia plasmática (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro). Essa característica faz da procura do DNA proviral, obtido de células mononucleares do sangue periférico, o método de escolha e mais adequado para o diagnóstico molecular do *HTLV*. Assim sendo, é necessário a coleta de uma amostra de sangue total, uma vez que o uso de plasma ou soro não é apropriado nesta etapa.

A elevada especificidade e sensibilidade da metodologia são decorrentes:

- (i) do uso de iniciadores (*primers*) específicos a uma determinada região genômica do vírus e,
- (ii) da amplificação exponencial do ácido nucléico, o que permite a detecção do material genômico viral, mesmo presente em pequenas quantidades. Dentre os métodos baseados na amplificação genômica destacam-se a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e a *nested* PCR.

O diagnóstico molecular da infecção pelo *HTLV* tem contribuição nas seguintes situações:

- (i) na resolução dos padrões indeterminados do *Western blot*;
- (ii) na discriminação entre as infecções e co-infecção pelo HTLV-I e HTLV-II;
- (iii) no diagnóstico precoce da transmissão vertical.

Não existem testes comerciais para a realização da técnica da PCR para HTLV, portanto os laboratórios que realizam esse teste se baseiam em tecnologia própria (*in house*). Os métodos moleculares ainda que apresentem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial da infecção pelo *HTLV*, estão sujeitos a fatores, enumerados a seguir, que podem interferir na resolução da técnica, acarretando erros diagnósticos.

- (i) iniciadores inadequados;

- (ii) quantidade e qualidade do DNA alvo extraído;
- (iii) ausência de padronização da metodologia;
- (iv) resultados falso-positivos devidos à contaminação por produto de PCR, e
- (v) presença de inibidores de amplificação na amostra.

### **Algoritmo para o Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HTLV**

Com o objetivo de realizar o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV, é recomendado o cumprimento dos procedimentos seqüenciados na Figura 5, agrupados em três etapas:

- Etapa I – Triagem sorológica.
- Etapa II – Confirmação sorológica por meio da realização do teste de *Western blot* para HTLV-I/II .
- Etapa III – Confirmação da infecção pelo HTLV I/II, por meio da realização da PCR .

Todos os conjuntos de diagnóstico sorológico utilizados deverão estar obrigatoriamente registrados no Ministério da Saúde.

#### **Etapa I – Triagem Sorológica**

- A) as amostras não-reagentes terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para HTLV I/II”;
- B) as amostras reagentes ou inconclusivas devem ser retestadas em duplicata, utilizando o mesmo conjunto de diagnóstico.

Na retestagem em duplicata,

- A) amostras com dois resultados não reagentes, terão seu resultado definido como “ Amostra Negativa para HTLV I/II”;
- B) amostras cujo resultado inicial da triagem foi reagente ou inconclusivo, e que apresentarem os resultados reagente/reagente, reagente/não

reagente, não reagente/reagente, reagente/inconclusivo, inconclusivo/reagente, inconclusivo/inconclusivo, inconclusivo/não reagente, não reagente/inconclusivo, deverão ser submetidas ao teste de *Western blot*.

As etapas subseqüentes (II e III) destinam-se à confirmação do diagnóstico.

### **Etapa II – Confirmação Sorológica por meio da realização do teste de *Western blot* para HTLV-I/II.**

Para interpretação do teste de *Western blot*, deverão ser observados os critérios já descritos na Tabela 5:

- A) As amostras negativas no teste de *Western blot* terão seu resultado definido como “Amostra Negativa para HTLV-I/HTLV-II”;
- B) As amostras positivas no teste de *Western blot* terão seu resultado definido como “Positiva para HTLV-I ou HTLV-II”, “Positiva não tipada” ou “Positiva para HTLV I/II”. Nestes dois últimos casos, recomenda-se que a amostra seja submetida à PCR;
- C) As amostras indeterminadas no teste de *Western blot* terão seu resultado definido como “Indeterminada para *HTLV*”. Neste caso, recomenda-se a realização da PCR.

### **Etapa III – Confirmação da infecção pelo HTLV I/II, por meio da realização da PCR**

- A) Amostras indeterminadas no teste de *Western blot* e negativas na PCR terão seu resultado definido como “Amostra negativa para HTLV-I/II”;
- B) Amostras indeterminadas no teste de *Western blot* e positivas na PCR terão seu resultado definido como “Amostra positiva para HTLV-I e/ou HTLV-II”;

- C) Amostras cujo resultado foi positivo não tipado no teste de *Western blot* e negativas na PCR, terão seu resultado definido como “Amostra negativa para HTLV-I/II”;
- D) Amostras cujo resultado foi positivo não tipado no teste *western blot* e positivas na PCR, terão seu resultado definido como “Amostra positiva para HTLV-I e/ou HTLV-II”;
- E) Amostras positivas para HTLV-I e HTLV-II, poderão ser submetidas à PCR para a discriminação do vírus causador da infecção. Neste caso, poderemos ter os seguintes resultados:
- Amostras positivas para HTLV-I;
  - Amostras positivas para HTLV-II, e
  - Amostras positivas para HTLV-I e HTLV-II, caracterizando, neste caso, uma dupla infecção.



Figura 5. Algoritmo para o diagnóstico laboratorial de infecção pelo HTLV

