

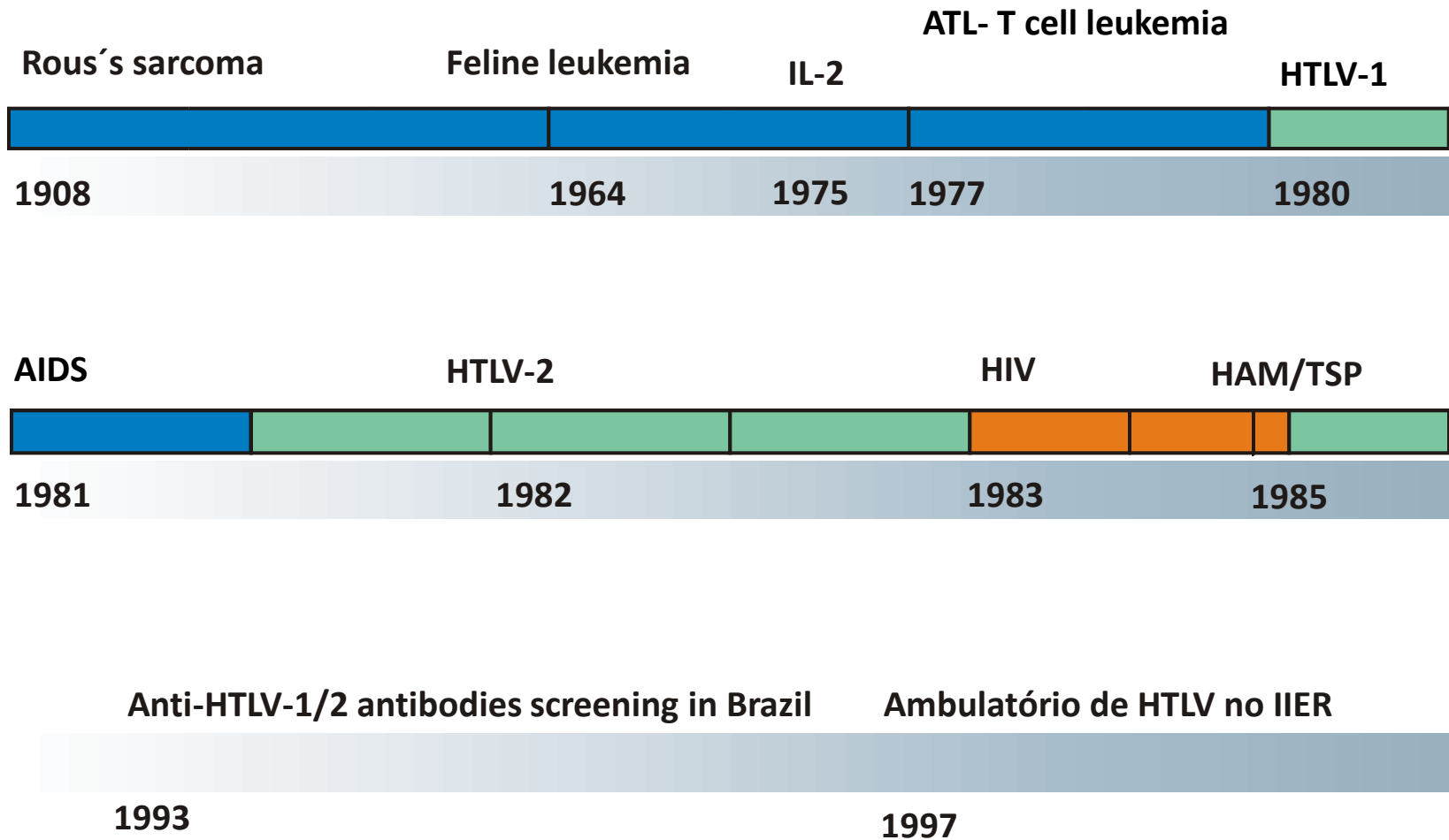
Infecção pelo HTLV

Jorge Casseb – Associate Professor
Lab. de Dermatologia e Imunodeficiências – LIM56
Inst. de Medicina Tropical de São Paulo/Faculdade de
Medicina/Universidade de São Paulo

Curso de Graduação em Saúde Pública – USP

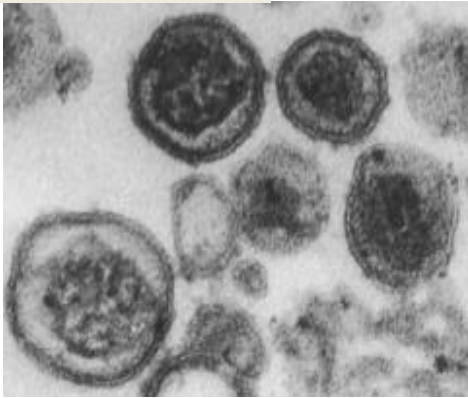
Aula 8

CHRONOLOGY OF THE RETROVIROLOGY



Descoberta do Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas 1 e 2, os primeiros retrovírus humanos identificados

Robert Gallo

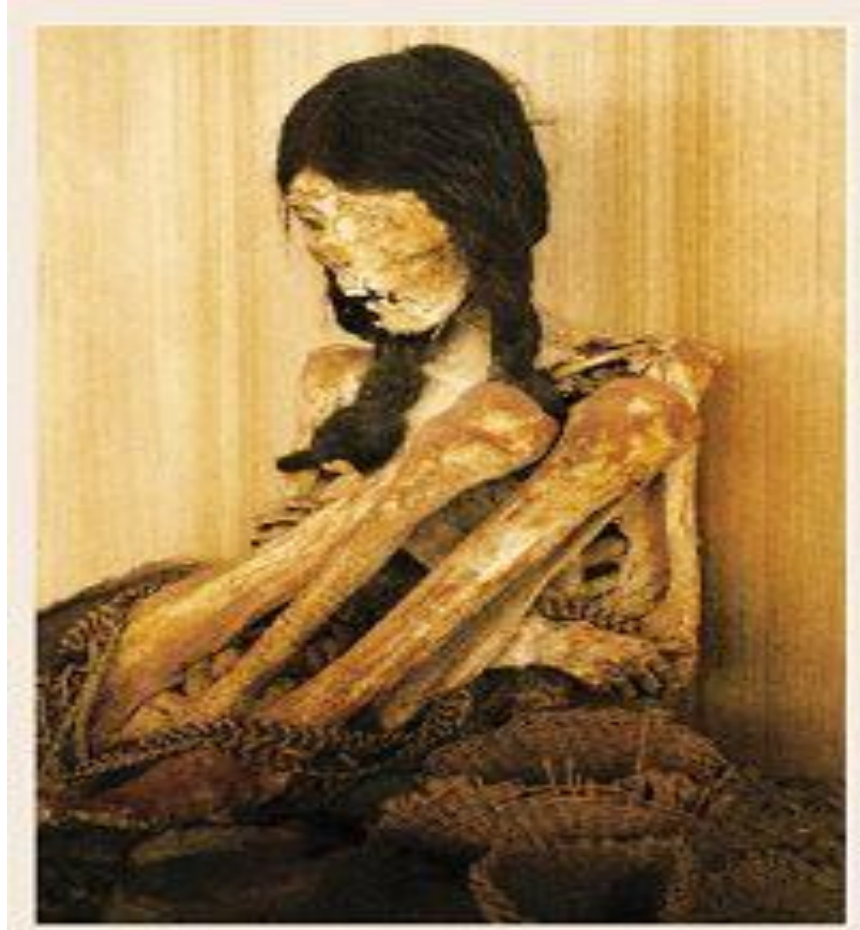


1983 | HIV discovery

F Barre-Sinoussi, J Chermann,
L Montagnier, others

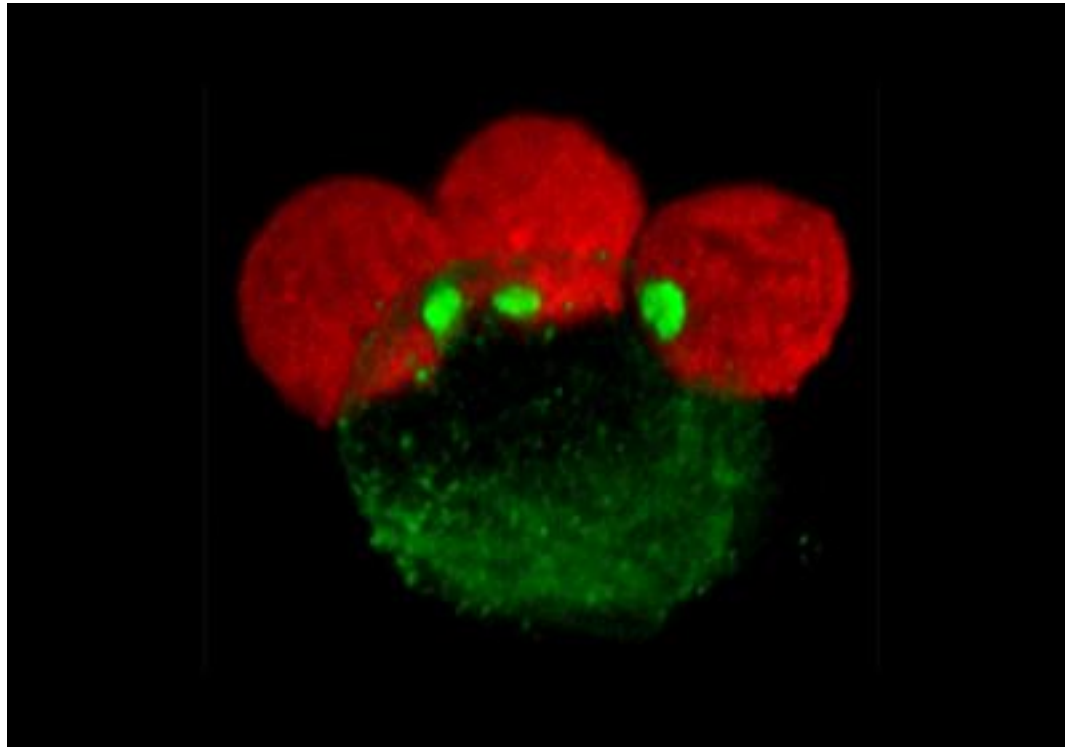


Múmia chilena revela presença do HTLV-1 nos Andes há mais de 1500 anos

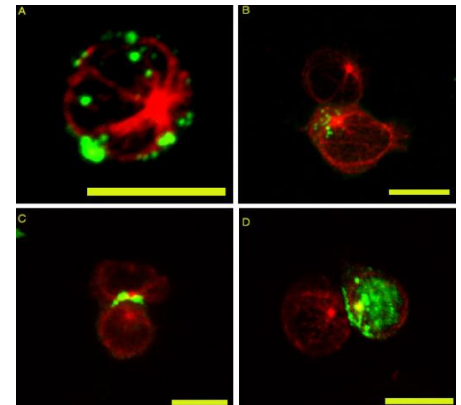
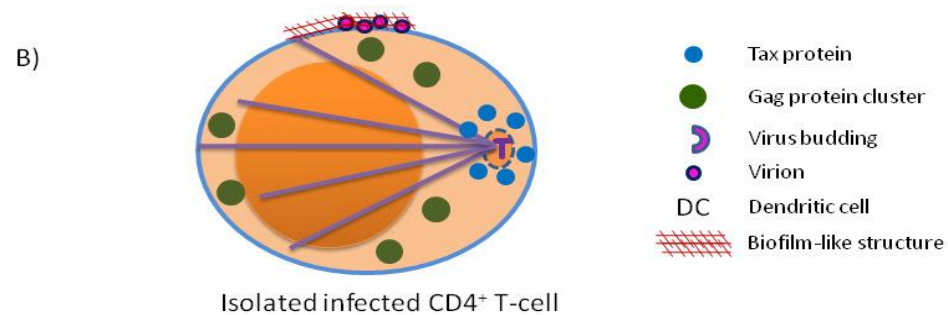
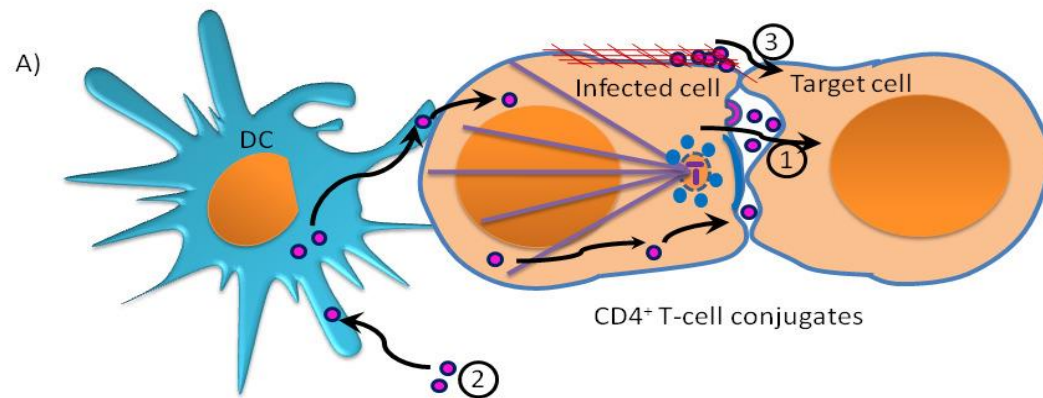


**Novak K., Nature Medicine, vol 5, pg 1357 (1999)*

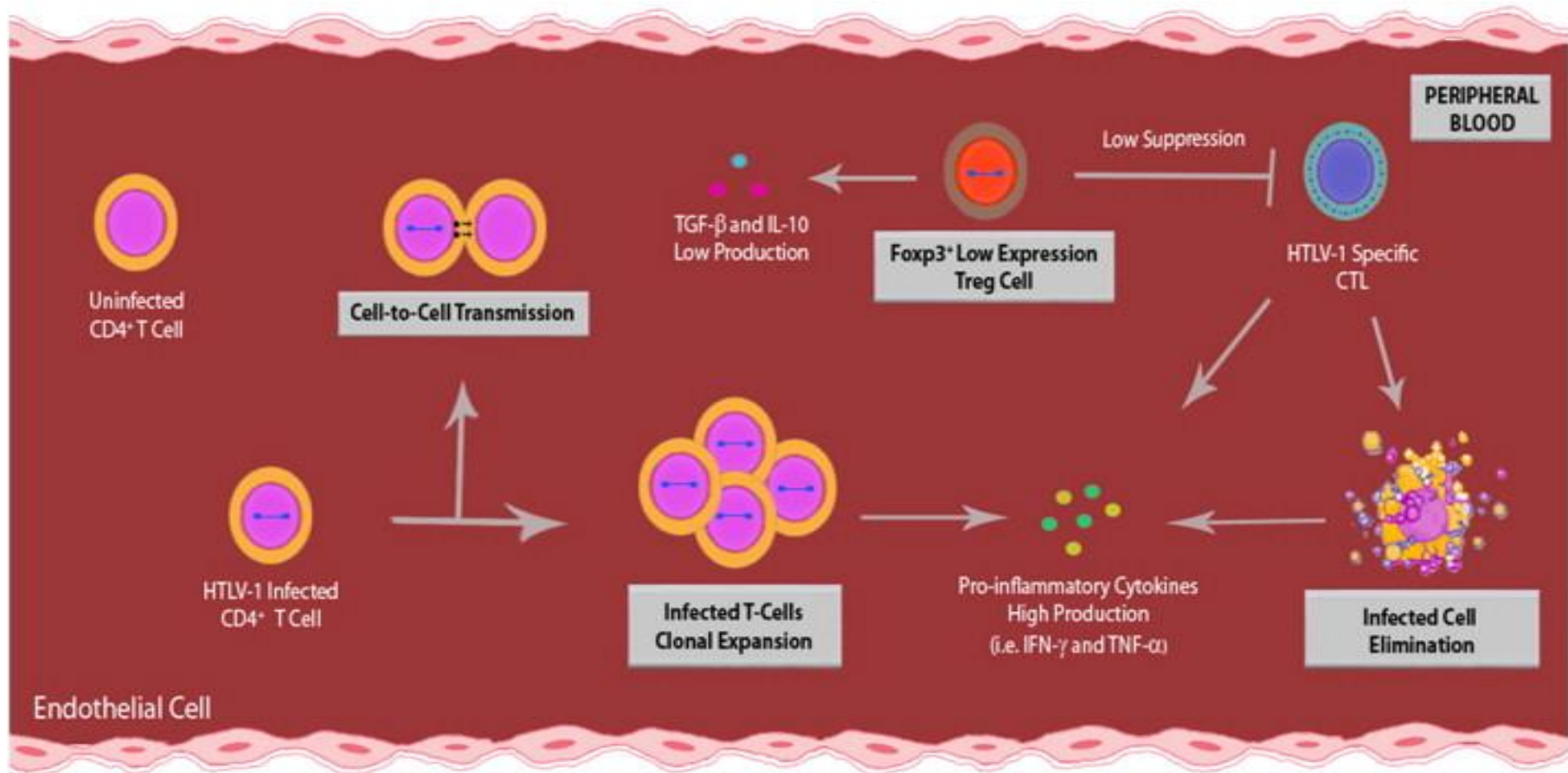
Partícula viral infectando uma célula



TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA DO HTLV



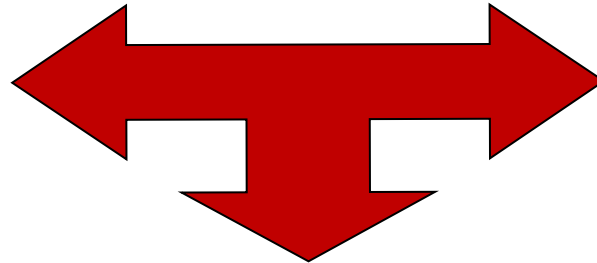
Resposta Imune anti-HTLV-1



TRANSMISSÃO

SANGUÍNEA

- Transfusão produtos celulares infectados;
- Agulhas contaminadas.



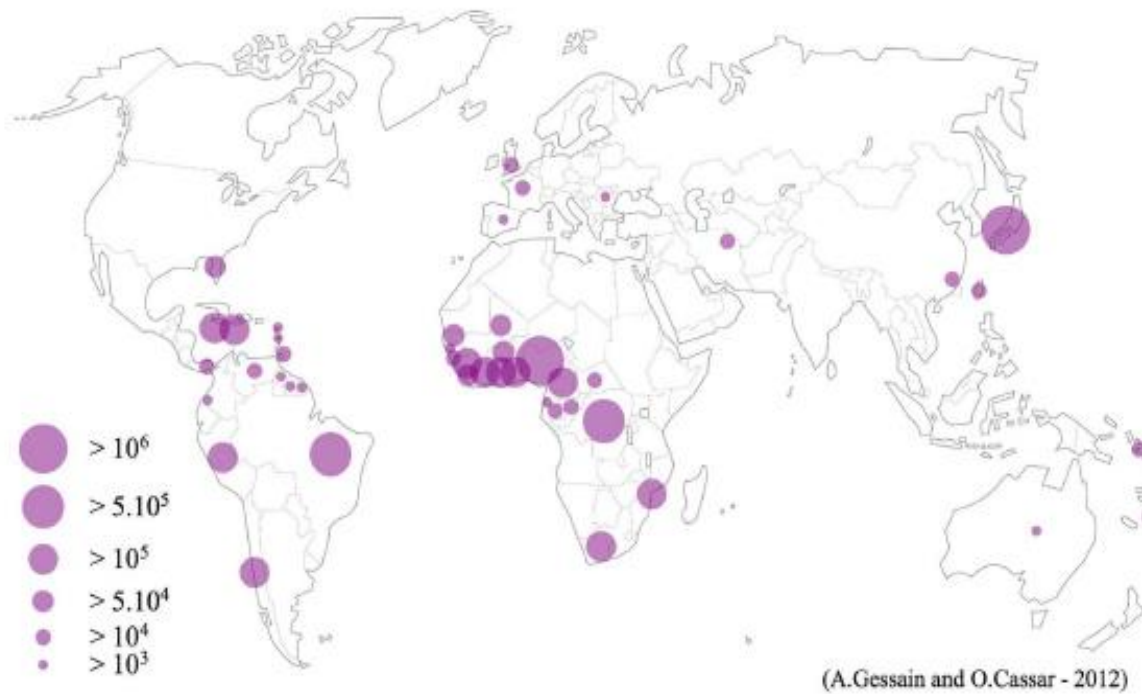
SEXUAL

- Carga viral, sexo sem proteção;
- Múltiplos parceiros;
- Tempo de exposição;
- Ulcerações.

VERTICAL

- Amamentação;
- Transplacentária.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS PRINCIPAIS FOCOS DE INFECÇÃO PELO HTLV-1



HTLV-1

Principalmente no Sudoeste do Japão, Caribe, África Central e Ocidental, Sudeste dos EUA e América do Sul

HTLV-2

Principalmente populações nativas e usuários de drogas intravenosas

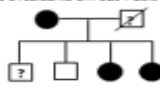
HTLV-1 - Brasil e Nova York

HTLV-2 - EUA e Europa

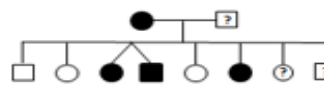
7 dos 134 núcleos familiares concentraram 20 (48,8%) do total de 41 filhos soropositivos

5 apresentavam prole com três ou mais filhos soropositivos para HTLV-1

A - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural da Bahia e residente em São Paulo



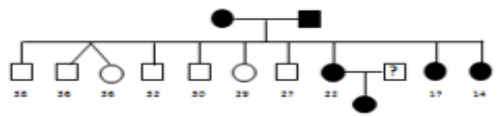
B - Núcleo familiar com transmissão vertical e partir de mãe natural de São Paulo



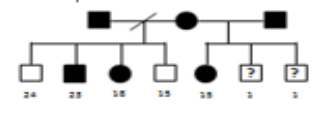
C - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo. Sobrinha faleceu com ATL



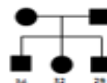
D - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe, pai e filhas naturais de São Paulo.



E - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical a partir de mãe natural de São Paulo



F - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo filha de japoneses.



G - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de Mãe natural de São Paulo, filha de alemães.



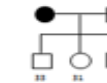
H - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de Mãe natural da Bahia, residente em São Paulo



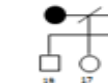
I - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo filha de japoneses



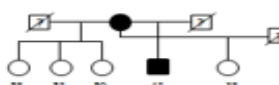
J - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo



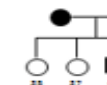
K - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo



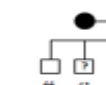
L - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de Alagoas.



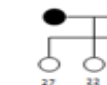
M - Núcleo familiar com transmissão vertical e partir de mãe natural de São Paulo



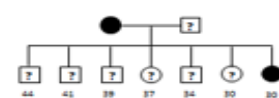
N - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural da Bahia residente em São Paulo



O - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de Paraíba



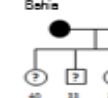
P - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo



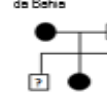
Q - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo



R - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural da Bahia



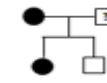
S - Núcleo familiar com transmissão vertical. Mãe natural de Bahia



T - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo



U - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de Mato Grosso



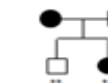
V - Núcleo familiar com transmissão vertical. Mãe natural de São Paulo



W - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural da Bahia



X - Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural do Mato Grosso



Y - Núcleo familiar com transmissão vertical. Mãe natural de São Paulo

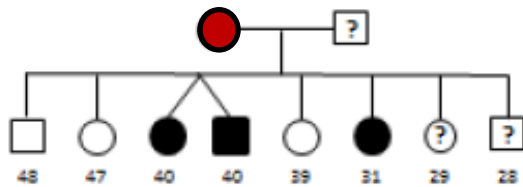


Z - Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo

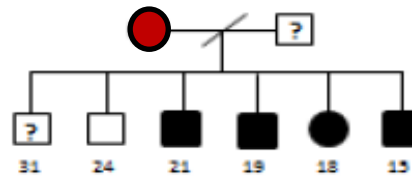


Heredogramas de núcleos familiares com filhos soropositivos para HTLV-1

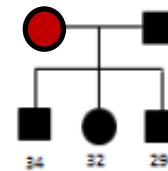
A – Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo



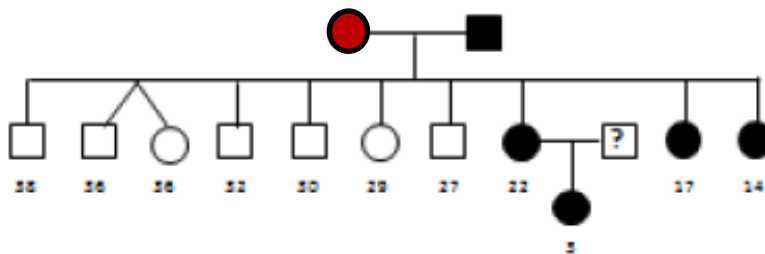
B – Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo. Sobrinha faleceu com ATL.



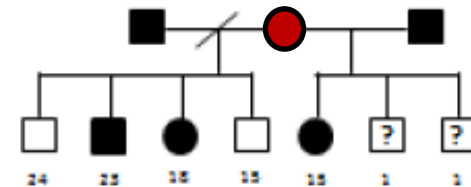
C – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo filha de japoneses.



D – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe, pai e filhas naturais de São Paulo.



E – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical a partir de mãe natural de São Paulo



Legenda: Os quadrados brancos representam homens soronegativos para HTLV; os quadrados pretos representam homens soropositivos para HTLV-1; os quadrados brancos com barra representam homens falecidos antes de serem testados; os quadrados brancos com sinal de interrogação (?) significa que não foi realizado teste sorológico para HTLV. Os círculos brancos representam mulheres soronegativas para HTLV; os círculos pretos representam mulheres soropositivas para HTLV-1; os círculos brancos com sinal de interrogação (?) significa que não foi realizado teste sorológica para HTLV. Idade dos filhos abaixo da legenda correspondente

Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring

Arthur M. Paiva^{1,2}, Tatiane Assone¹, Michel E. J. Haziot³, Jerusa Smid³, Luiz Augusto M. Fonseca⁴, Olinda do Carmo Luiz⁶, Augusto Cesar Penalva de Oliveira⁵ & Jorge Casseb^{1,5}

| Variables | OR | IC _{95%} | P |
|-------------------------------|-------|-------------------|--------|
| Maternal proviral load | 3.26 | 1.43–7.44 | 0.005 |
| Duration of breastfeeding | 6.66 | 2.54–17.46 | <0.001 |
| Sibling with HTLV-1 infection | 17.63 | 6.97–44.59 | <0.001 |

respective mothers. Among the tested mother/child pairs, 41 (14.2%) were HTLV-1 positive, highlighting that seven of 134 family clusters concentrated 48.8% of positive cases. Variables associated with a positive child: breastfeeding duration ≥ 12 months, maternal PVL ≥ 100 copies/ 10^6 PBMC, mother's age at delivery > 26 years old, and HTLV-1 in more than one child of the same mother. In a multiple logistic regression, breastfeeding ≥ 12 months, higher maternal PVL and ≥ 2 previous HTLV-1-infected children remained independently associated with the outcome. Thus, high maternal PVL and breastfeeding beyond 12 months were independently associated with MTCT of the HTLV-1 infection. Our results reinforce the need for both prenatal HTLV screening in endemic areas and for advising mothers on breastfeeding.

Multivariate analysis of HTLV-1 seropositive predictors among vertically exposed children

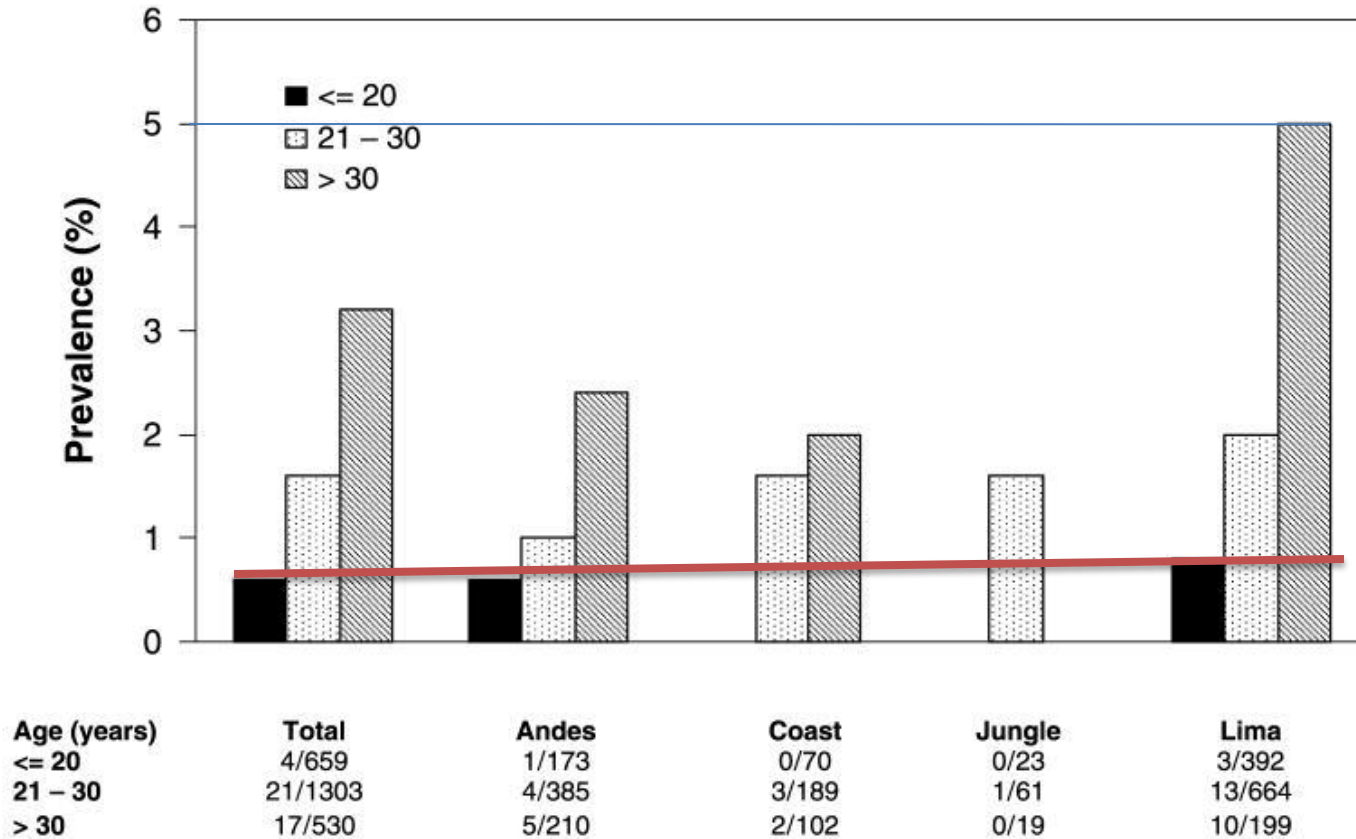
| Variables | OR | IC _{95%} | <i>p</i> |
|-------------------------------|-------|-------------------|----------|
| Maternal proviral load | 3.26 | 1.43 – 7.44 | 0.005 |
| Duration of breastfeeding | 6.66 | 2.54 – 17.46 | <0.001 |
| Sibling with HTLV-1 infection | 17.63 | 6.97 – 44.59 | <0.001 |

TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL

Transplacentária / amamentação : 5-25%

- **162 crianças, 28 (17%) tornaram-se infectadas.**
- **Houve uma correlação entre o HLA classe I concordantes entre mãe-filho**
- **Tempo de amamentação (>6 meses);**
- **Carga viral de HTLV-1 da mãe;**

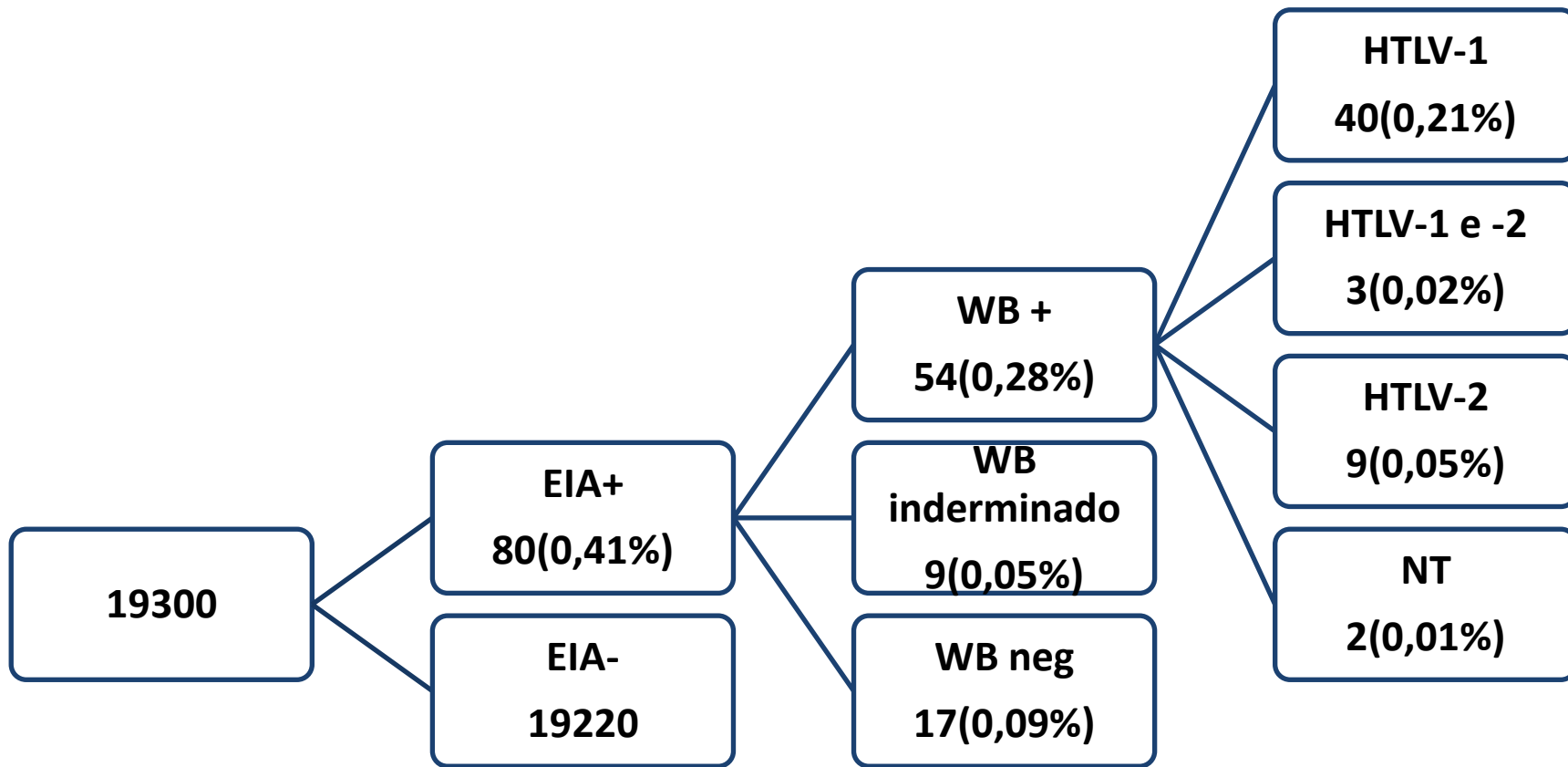
Prevalência de HTLV-1 em mulheres grávidas no Peru



Prevalências estimadas para infecção pelo HTLV-1/2 (confirmada por *Western Blot* ou PCR) entre gestantes em diferentes estudos epidemiológicos realizados no Brasil.

| Local de estudo | Nº | % | IC95% | Referência |
|-----------------------------|--------|-----|-------------|--|
| Salvador, BA | 6.754 | 0,8 | 0,59 - 1,03 | Bittencourt AL e cols 2001 ³ |
| Botucatu, SP | 913 | 0,2 | 0,04 - 0,88 | Olbrich-Neto J e cols 2004 ^D |
| Goiânia, GO | 15.485 | 0,1 | 0,06 - 0,17 | Oliveira SR e cols 2006 ^D |
| Mato Grosso do Sul (Estado) | 32.512 | 0,1 | 0,08 - 0,16 | Figueiró-Filho EA e cols 2005 ^B |
| Cuiabá, MT | 2.965 | 0,2 | 0,10 - 0,51 | Presente estudo |

Prevalência de HTLV em parturientes de SP - 2005



Prevalência de portadores de HTLV-1 na área de Nagasaki no início dos anos 80

Table 1. Prevalence of HTLV-1 carriers of Nagasaki area in the early 1980s^{a)}

| | Age (y) | HTLV-1 carriers | | | P |
|----------------------------------|---------|-----------------|------------|----------------|--------|
| | | No. positives | No. tested | Prevalence (%) | |
| Case: | | | | | |
| Children of carrier mothers | 1-10 | 17 | 78 | 21.8 | — |
| Controls: | | | | | |
| Pediatric patients ^{b)} | 0-19 | 14 | 533 | 2.6 | <0.001 |
| Nurse school students | 18-19 | 1 | 192 | 0.5 | <0.001 |
| Medical school students | 20- | 7 | 488 | 1.4 | <0.001 |
| Blood donors | 16-18 | 21 | 1,274 | 1.6 | <0.001 |
| Pregnant women | | 187 | 5,015 | 3.7 | <0.001 |

a) Anti-HTLV-1 antibody was screened by the particle agglutination assay of Fuji Rebio and confirmed by the indirect immunofluorescence test.

b) Among 14 pediatric patients who were positive for the anti-HTLV-1 antibody, 12 had received multiple transfusions for leukemia.

Prevalência de HTLV-1 entre mães de pessoas portadoras

Table 2. Prevalence of HTLV-1 carriers among mothers of carriers

| | No. positives | No. tested | Prevalence (%) |
|--|------------------|------------|----------------|
| Mothers of pregnant carriers ^{a)} | 6 ^{b)} | 8 | 75 |
| Mothers of carrier school children ^{c)} | 12 ^{d)} | 13 | 92 |

Elevado risco de positividade entre mães de pessoas vivendo com HTLV-1

Número de células infectadas no leite materno

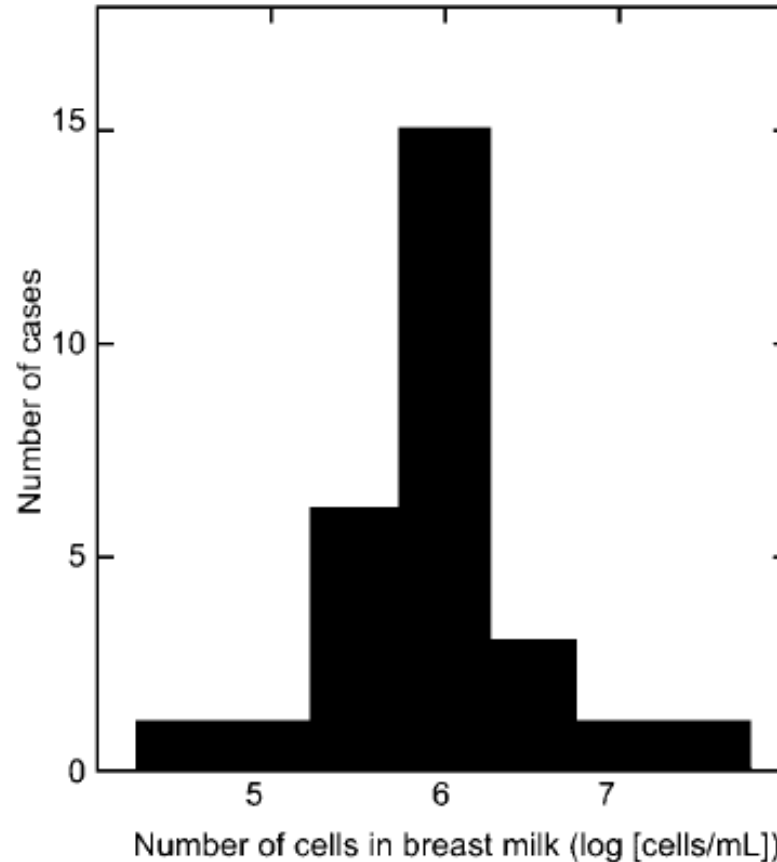
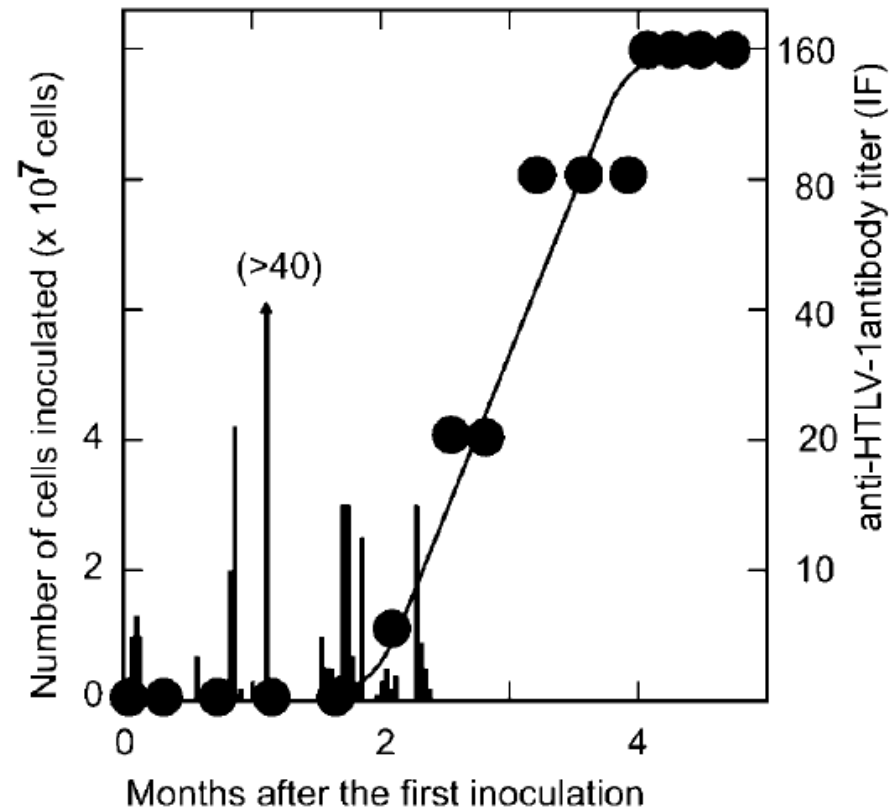


Fig. 1. Histogram of cell concentrations in breast milk from carrier mothers. Morphologically, 90% of them were macrophages. Roughly 1% of Ficoll/Conray-purified mononuclear cells were producing HTLV-1 antigens after culture for 4 weeks.

Transmissão de HTLV-1 pós-inoculação de leite materno *in vitro*



Efeito da uso fórmula ou amamentação materna na transmissão do HTLV-1

Table 3. Effects of feeding practice on mother-to-child infection of HTLV-1 in children born to carrier mothers in terms of bottle feeding, and breast-feeding for <6 months or ≥ 6 months^{a)}

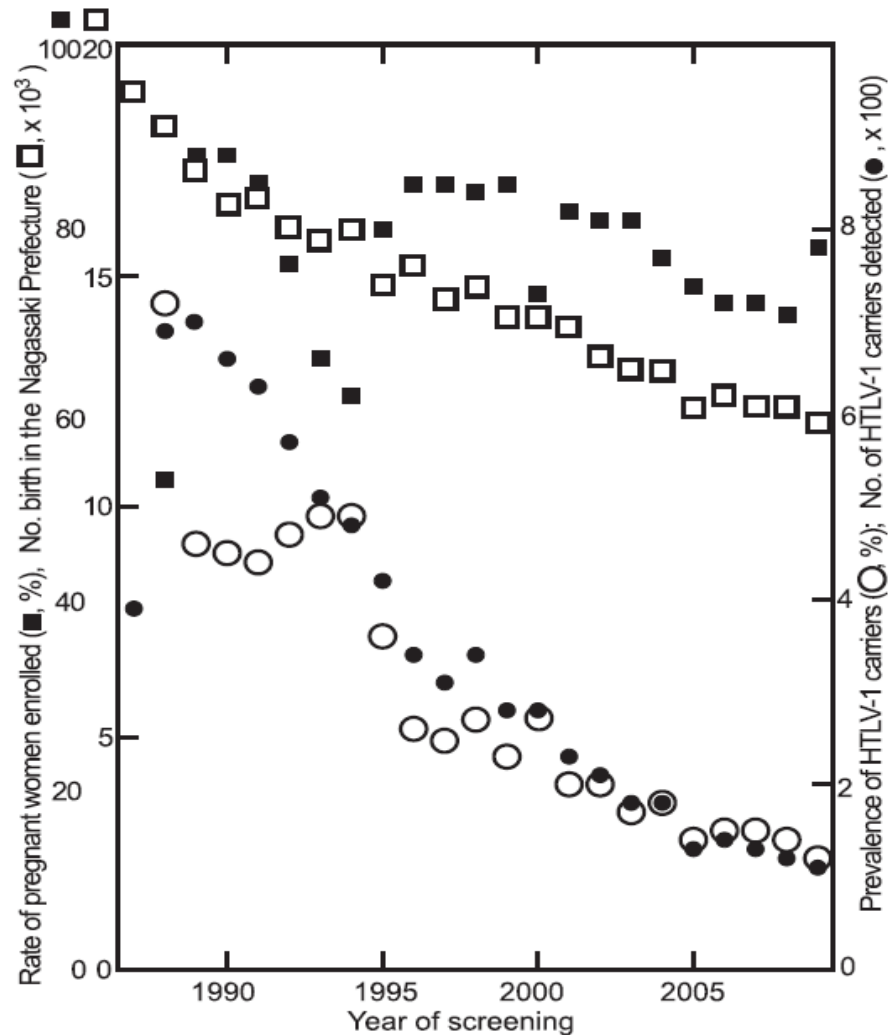
| Feeding method | Tested No. cases | Infected | | P Chi squared test |
|-----------------|---------------------|-----------|---------------|------------------------|
| | | No. cases | Incidence (%) | |
| Bottle-feeding | 1,152 | 29 | 2.5 | — ^{b)} |
| Breast-feeding | | | | |
| <6 months | 202 | 15 | 7.4 | <0.001 — ^{b)} |
| ≥ 6 months | 365 | 74 | 20.3 | <0.001 <0.001 |

Prevenção da transmissão do HTLV-1 pelo leite materno: Benefício da triagem sorológica

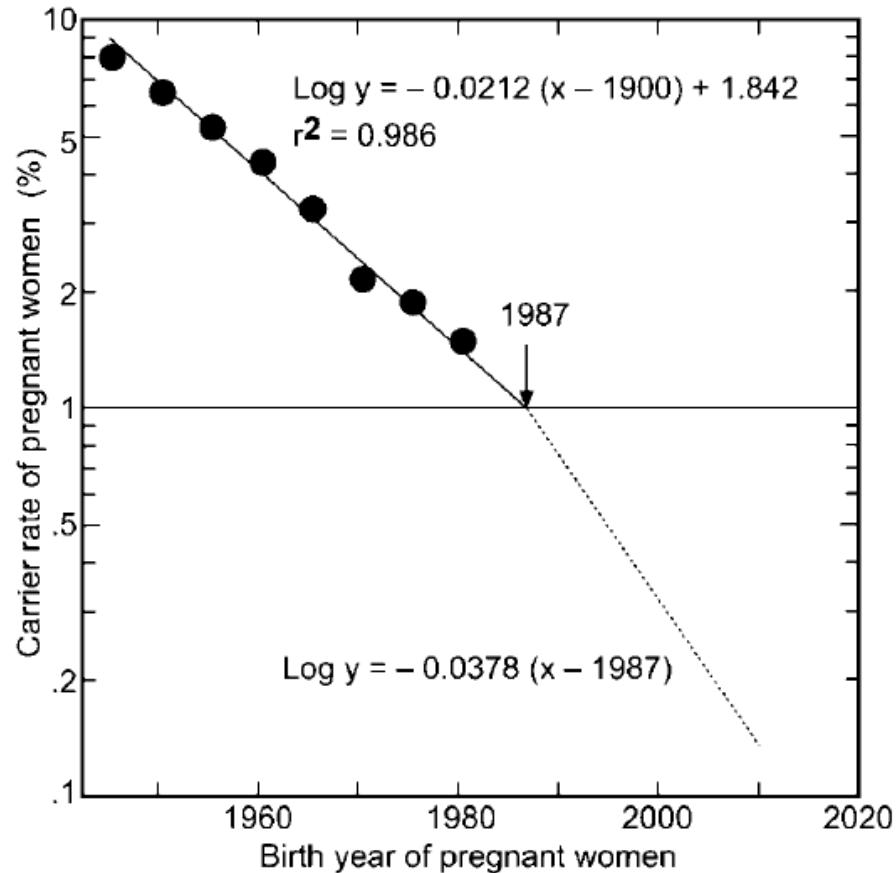
Table 5. Summary of APP Nagasaki: Screening and prospect

| | Estimated | No. cases | Calculated |
|--|-----------|-----------|------------|
| Total pregnancies in the Nagasaki Prefecture (1988–2006) | | 281,324 | |
| Screened by APP Nagasaki | | 208,463 | 74% |
| Positives | | 7,265 | 3.5% |
| Bottle-fed | | 6,500 | 90% |
| Estimated infection, without intervention ^{a)} | 24% | | |
| with bottle-feeding ^{b)} | 2.5% | | |
| Estimated reduction by APP Nagasaki | | | |
| Infection ^{c)} | 20% | 5,200 | |
| ATL incidence in future ^{d)} | 5% | 260 | |

Projeção do efeito de coorte nas mulheres grávidas ao longo dos anos: Coorte de Nagasaki



Projeção do efeito de coorte nas mulheres grávidas ao longo dos anos: Coorte de Nagasaki



Fatores de risco em mulheres grávidas no estado de Mato Grosso

116.689 testadas entre 2002-2005: **Prevalência: 153 (0.13%)**

Provável modo de transmissão:

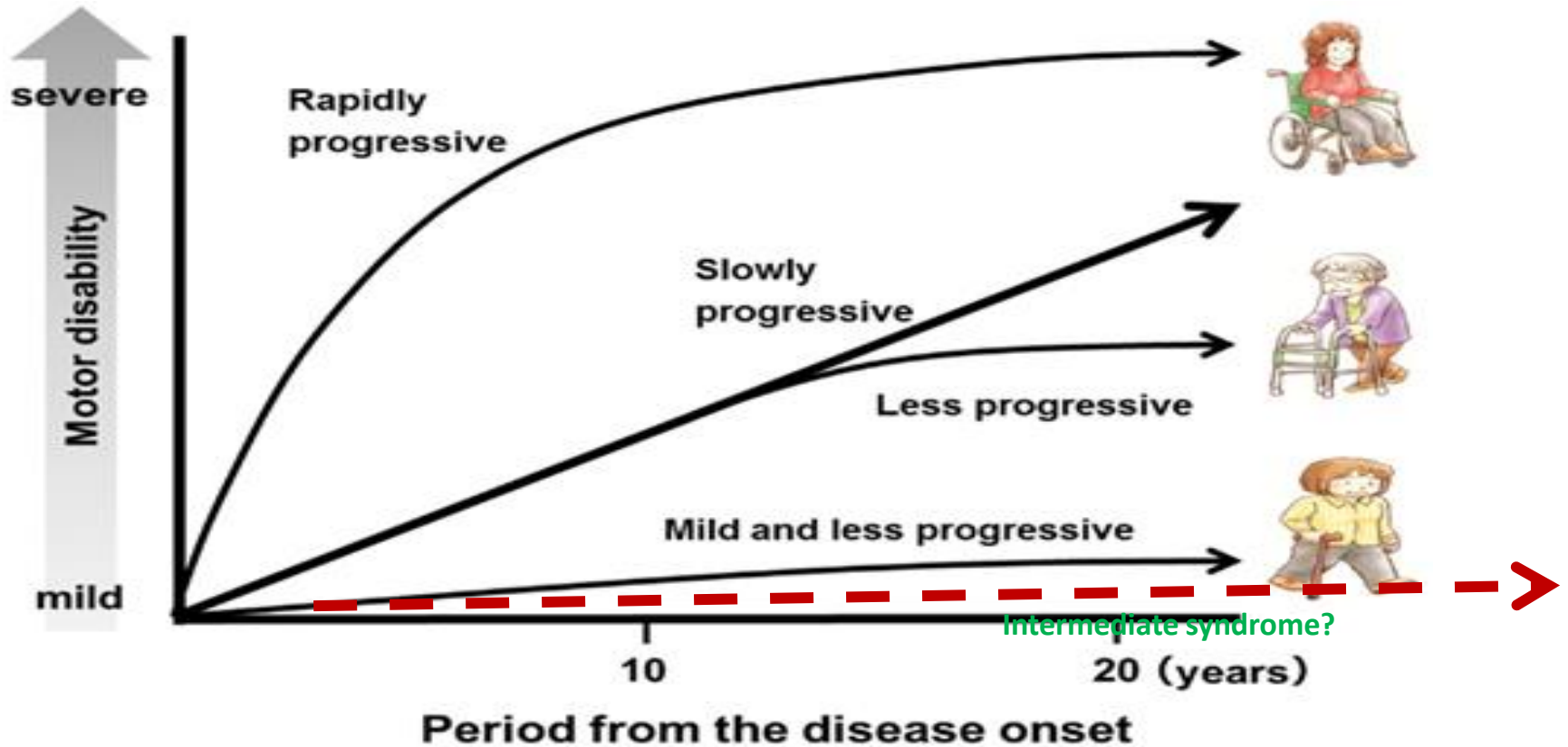
- Mãe infectada: 41%
- Parceiro com HTLV: 26%
- Transfusão: 13,1%
- Desconhecido: 15%
- UDI: 5%

Patogenia

Cerca de 1%-5% dos indivíduos infectados podem desenvolver doenças associadas ao HTLV-1:

- ATL: Leucemia de células T do adulto
- HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1
- Além de outras doenças de caráter inflamatório

Types of the HAM/TSP progression



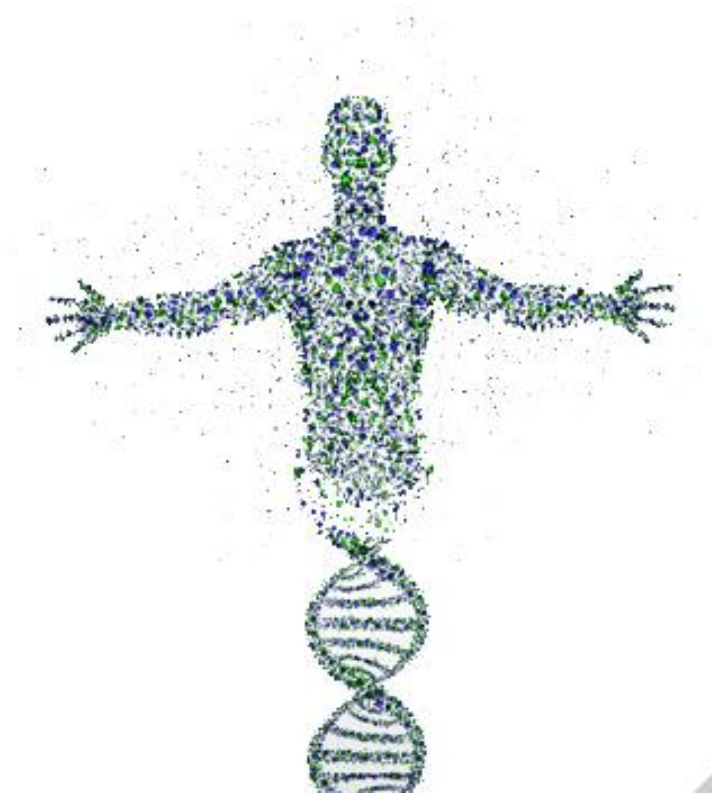
Risk Factors Predisposing to HAM/TSP

- HTLV-1 proviral load (PVL)
- Virus diversity
- Host genetics (HLA, and genetic polymorphism)
- Other risk factors (age, gender, and route acquisition)

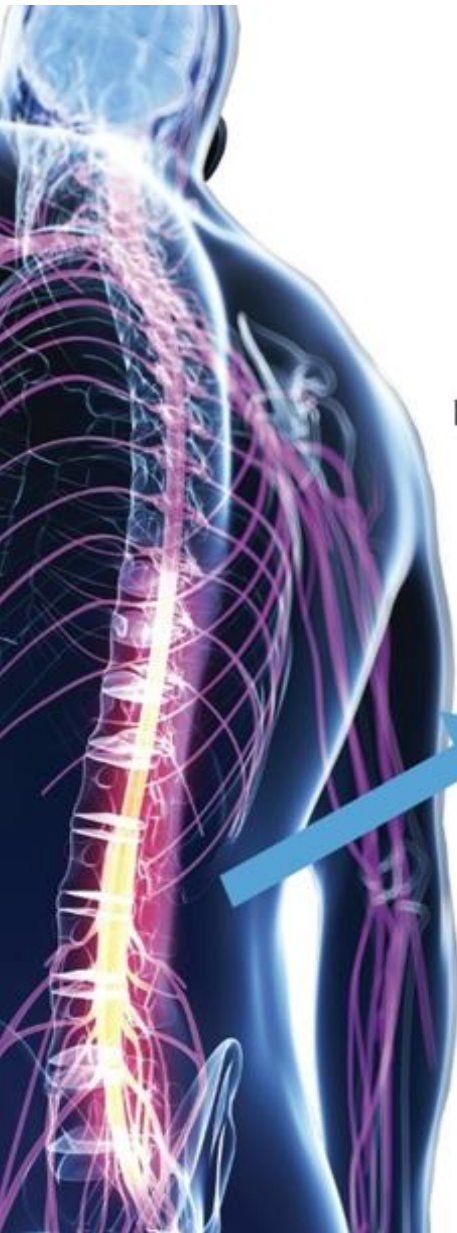


Host response to HTLV-1

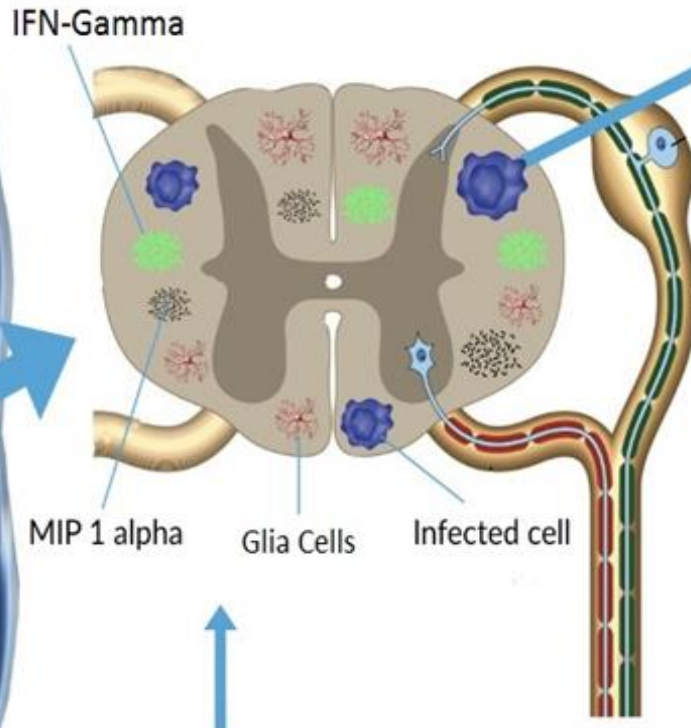
- Inflammation
- Cytotoxic T lymphocytes
- T helper cells
- Regulatory T cells
- Natural killer cells
- Antibody response



HYPOTHESIS

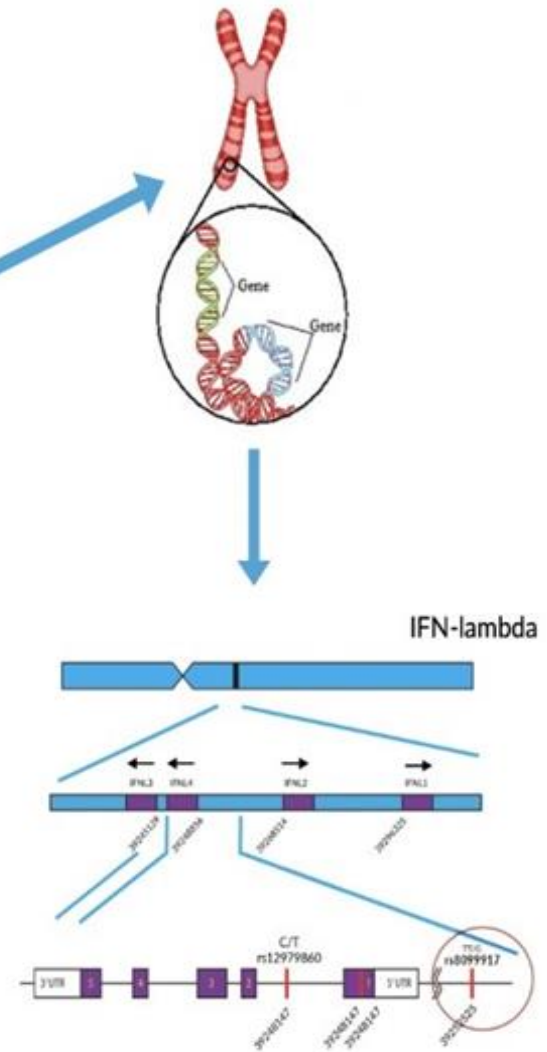


Thoracic Spinal Cord

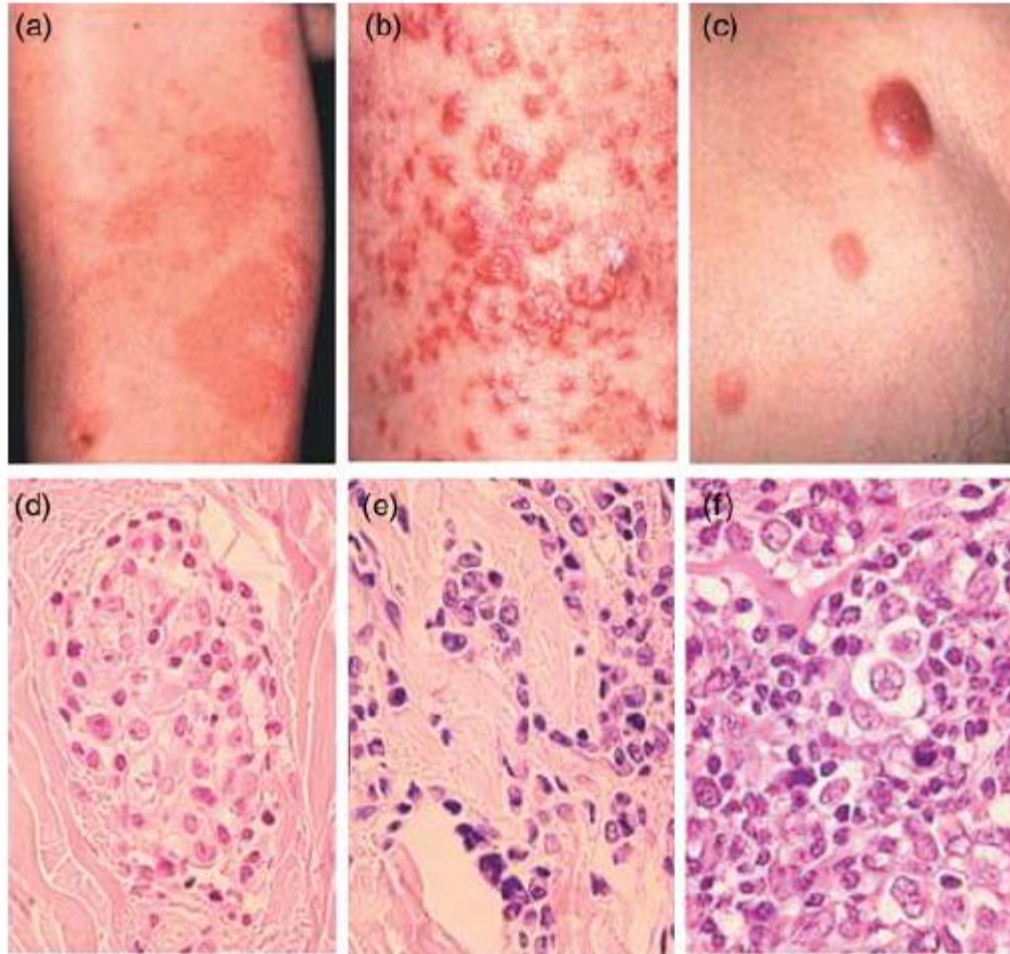


PBMC Basal Proliferation
HTLV-1 Proviral Load

Chromosome 19q13



Achados clínicos e histopatológicos da ATL



Dermatite infectiva do adulto

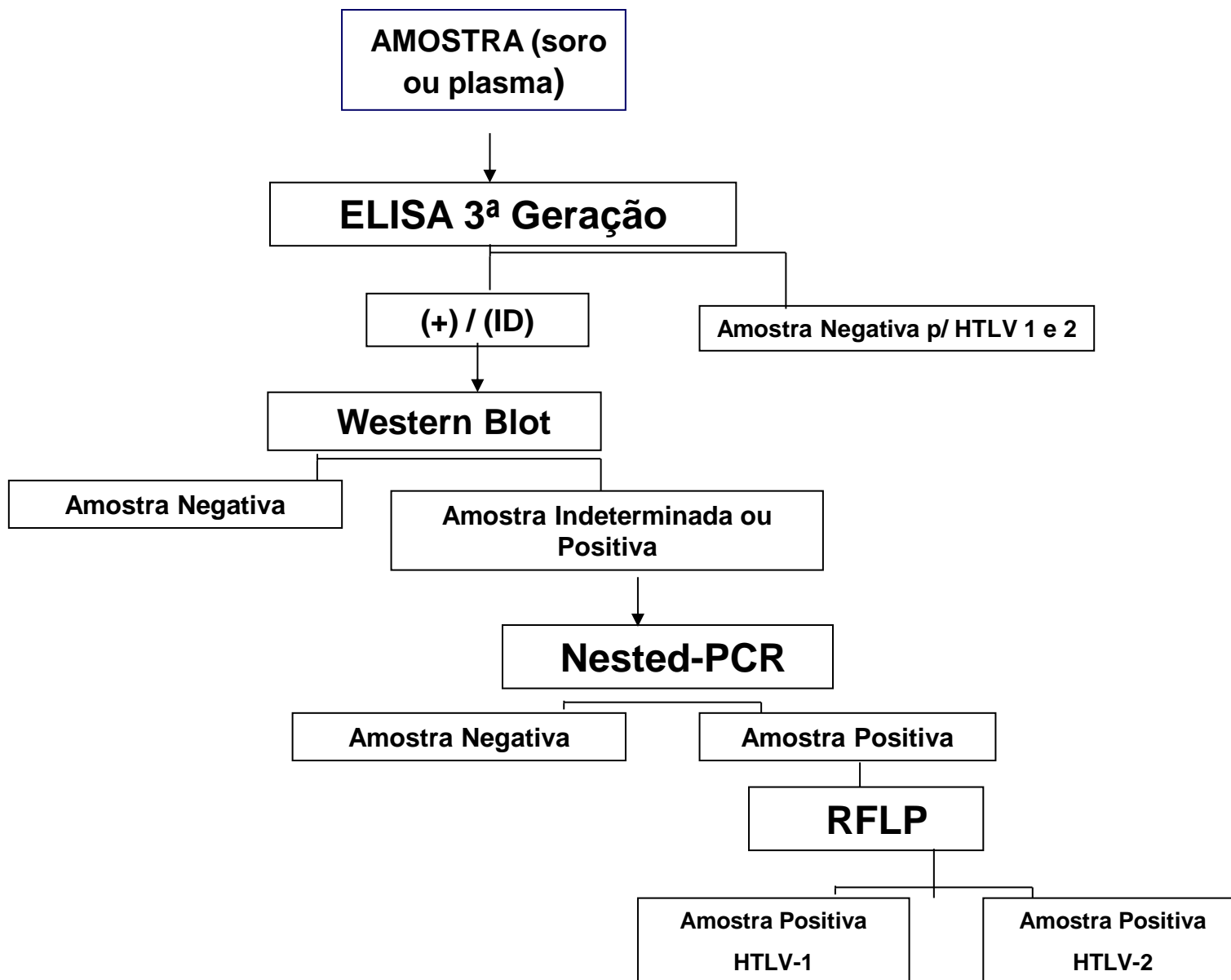


Figure 1. Case 2. infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) - Erythematous scaly lesions on face and scalp.

Derivative infectiva no adulto: Uma nova síndrome associada ao HTLV-1?



Fluxograma de Diagnóstico HTLV (IIER/IMTSP)



DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Métodos de Triagem

Ensaio imunoenzimático (1^a, 2^a e 3^a geração)

Aglutinação de partículas (látex/ gelatina)

- Métodos Complementares/Confirmatórios

Western Blot (WB)

Imunofluorescência Indireta (IFI)

- Testes de Biologia Molecular

PCR

Agradecimentos

IMTSP/FMUSP/LIM56

- Augusto C. Penalva de Oliveira
- Jerusa Smid
- Jorge Casseb
- Michel Haziot
- Serviço de coleta do IIER
- Hospital Dia e OS
- Arquivo médico
- Enfermagem
- Grupo de Neurociências do IIER

- Arthur Paiva
- Tatiane Assone
- Alberto Duarte
- Grupo de imunovirologia

www.htlv.com.br

www.napretrovirus.com.br

