

**CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO**  
**IMT5124 - Seminários sobre vírus persistentes de importância em saúde pública - Immunovirologia**  
**Faculdade de Medicina/Inst. Medicina Tropical - USP - 2021**

## **Vírus de linfotrópico de células T humanas (HTLV)**

Jorge Casseb  
Professor Associado  
Faculdade de Medicina/Instituto de Medicina Tropical/Universidade de São Paulo

Setembro de 2021

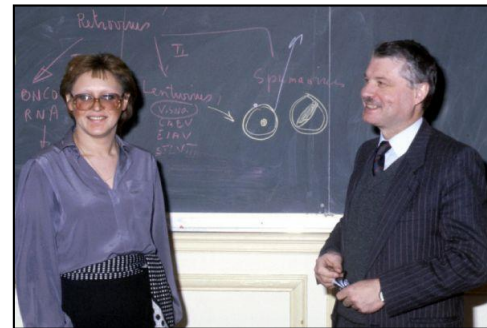
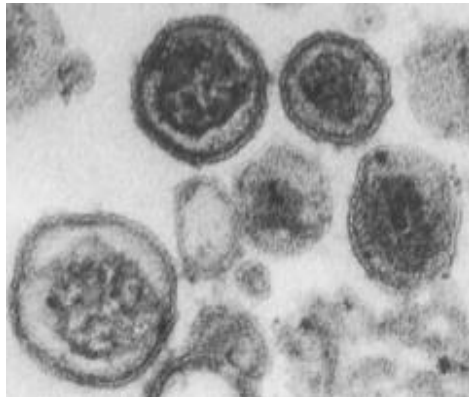
# Roteiro

- Introdução
- Descoberta
- Classificação e cronologia
- Disseminação
- Epidemiologia/transmissão
- Diagnóstico
- Aspectos clínicos
- Perspectivas

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

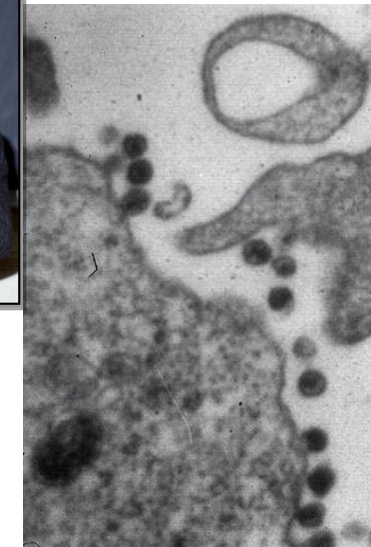


Robert Gallo

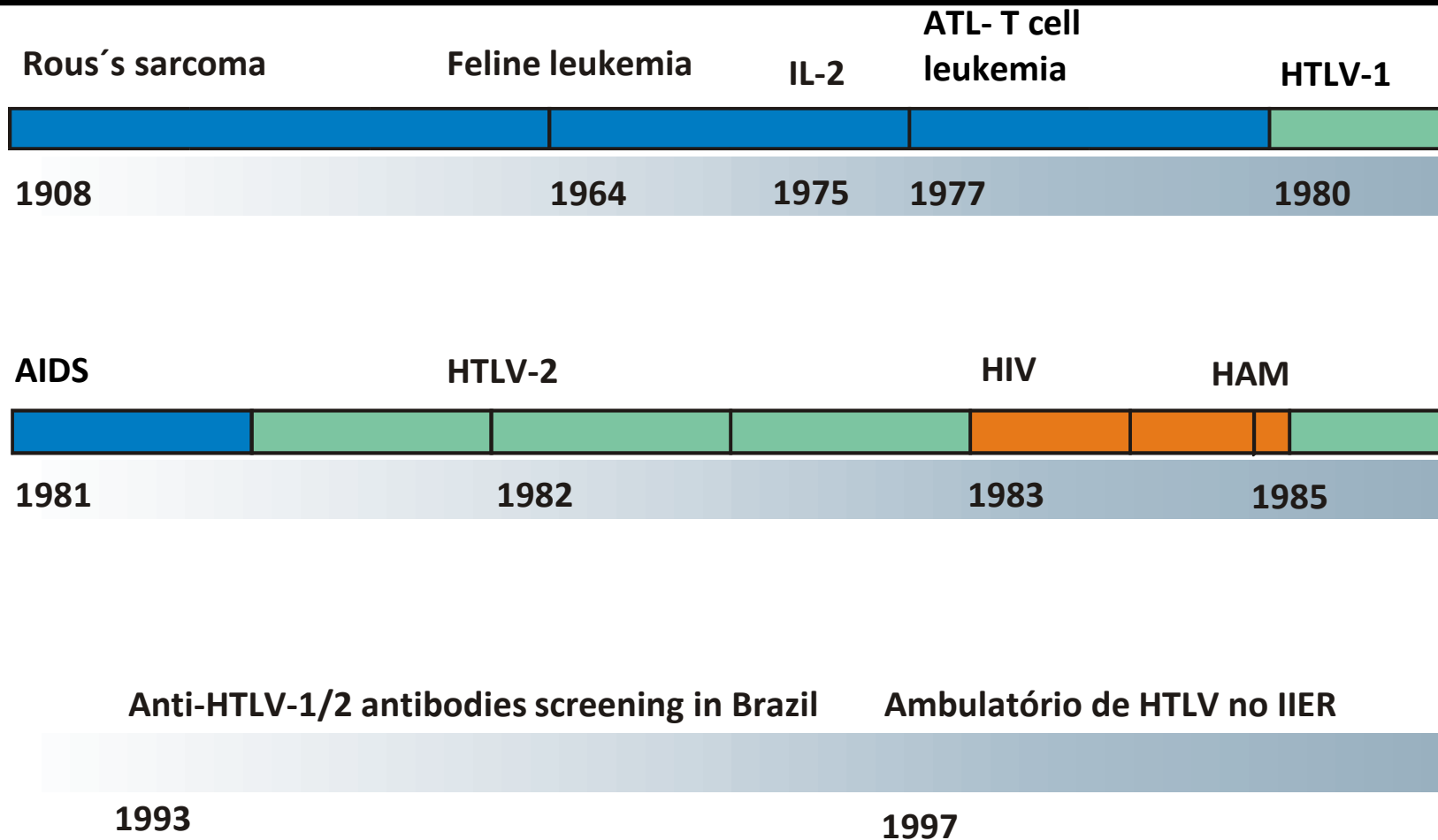


1983 | HIV discovery

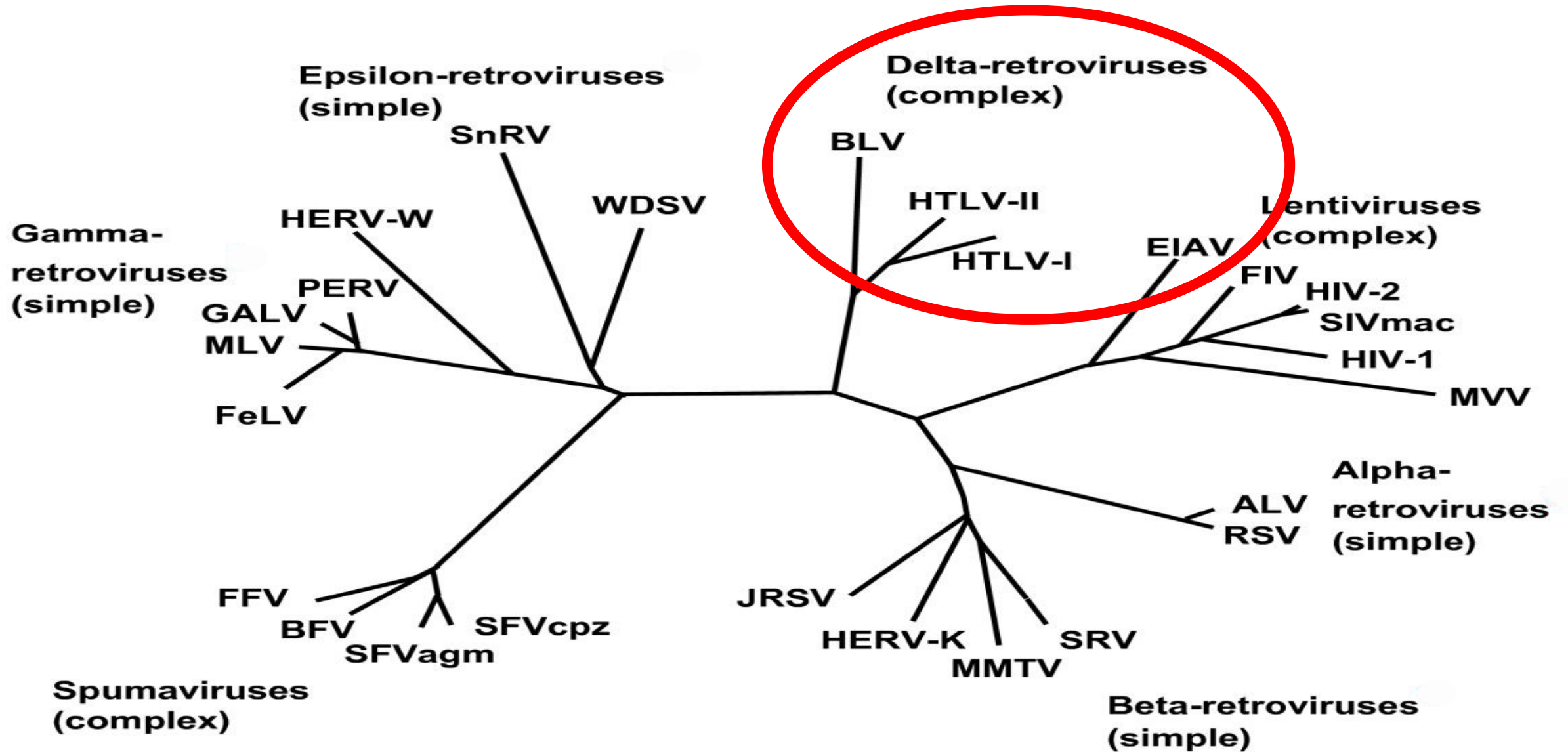
F Barre-Sinoussi, J Chermann,  
L Montagnier, others



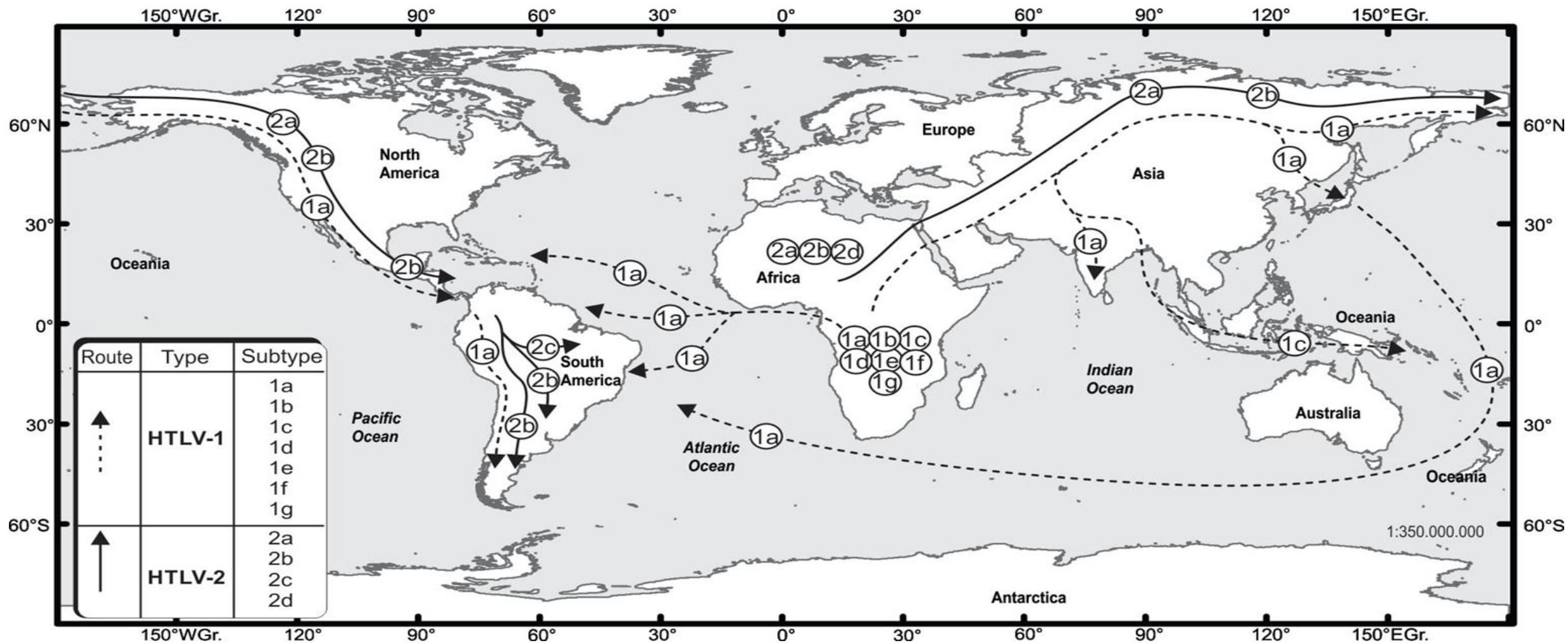
# CRONOLOGIA DA EVOLUÇÃO DOS RETROVÍRUS



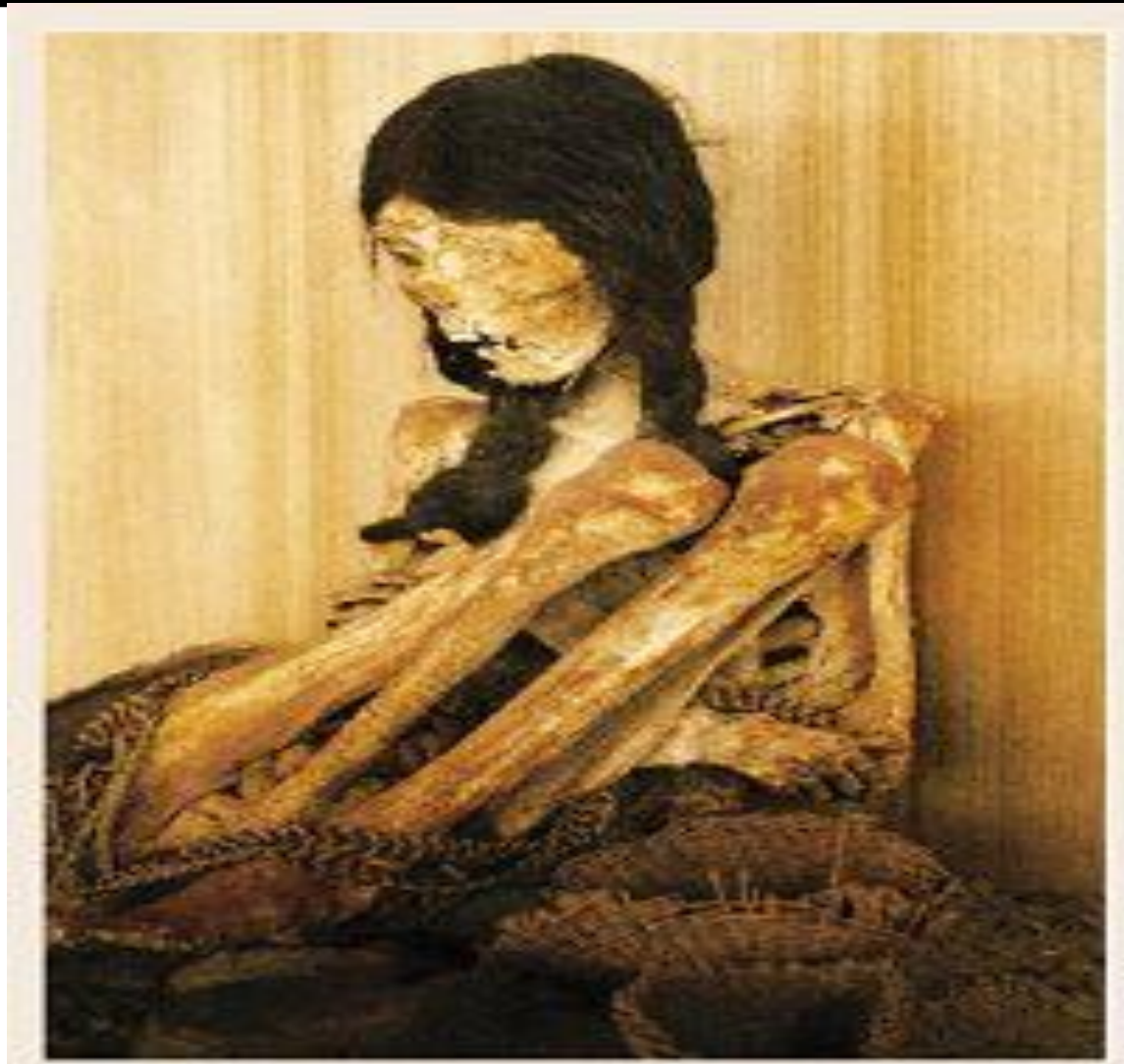
# Árvore filogenética da família *retroviridae*



# Disseminação do HTLV-1 e HTLV-2 pelo mundo



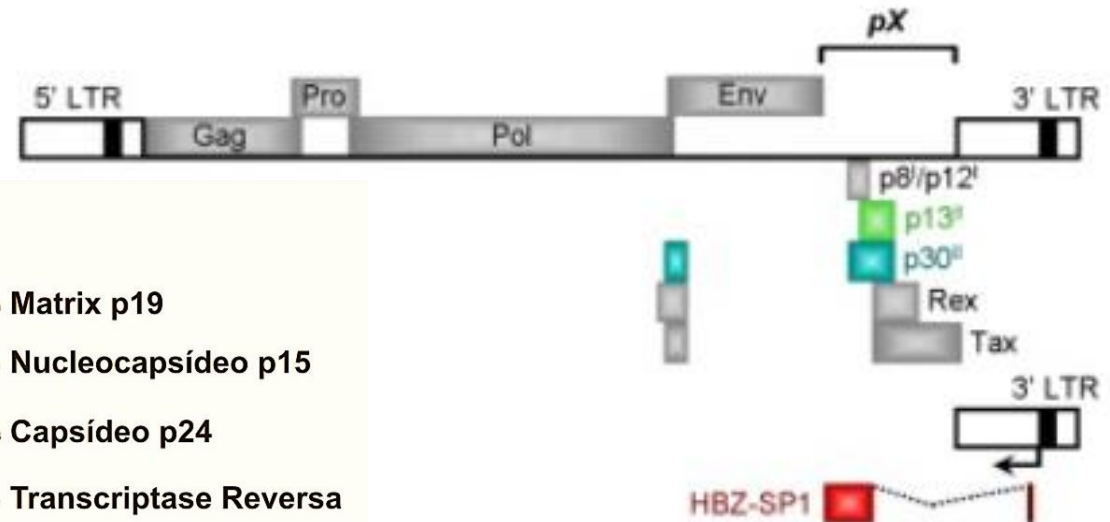
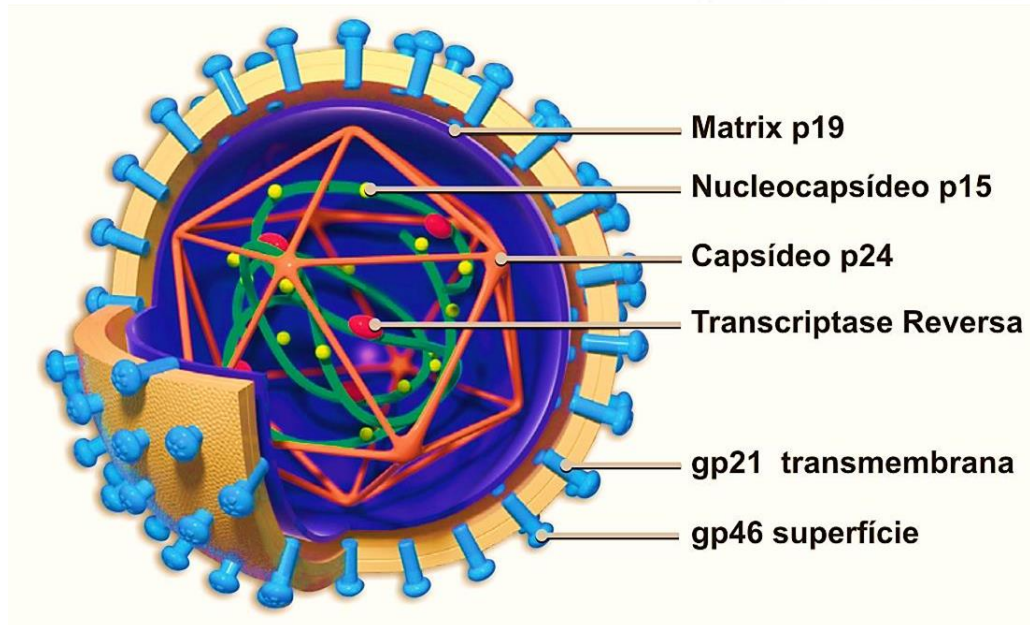
# Múmia chilena revela presença do HTLV-1 nos Andes há mais de 1500 anos



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

# Vírus Linfotrófico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1)

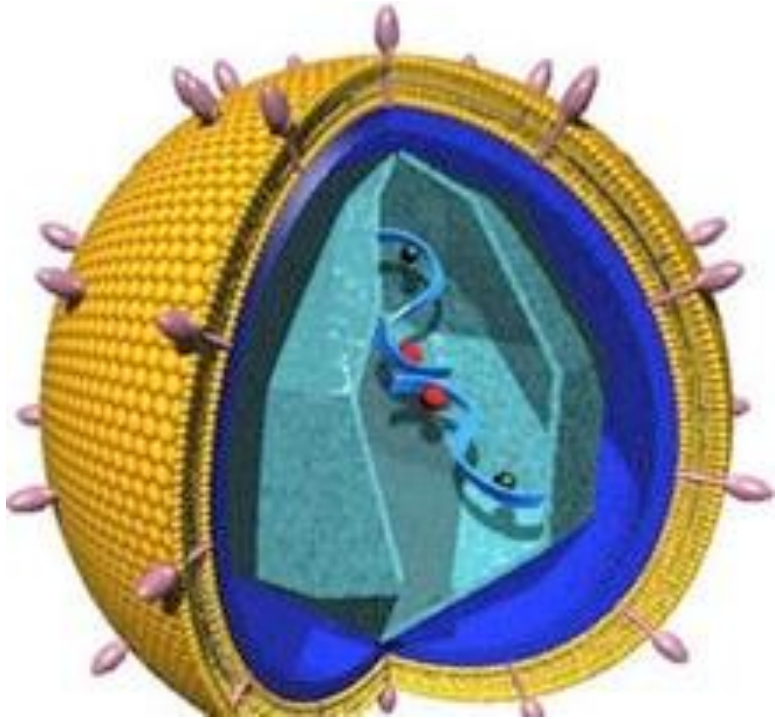
Família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Deltaretrovirus*;



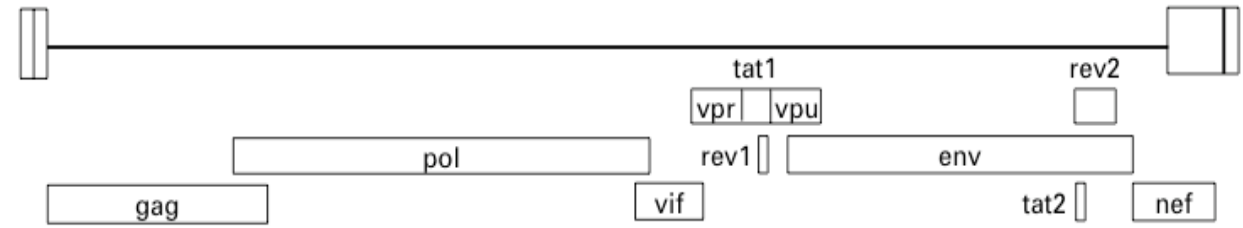
Harrod; *Retrovirology* (2019)



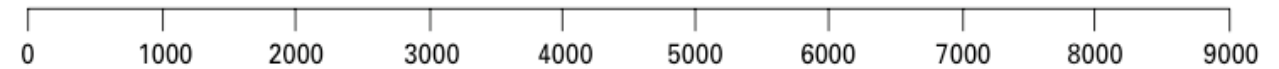
# Evolução dos Retrovírus



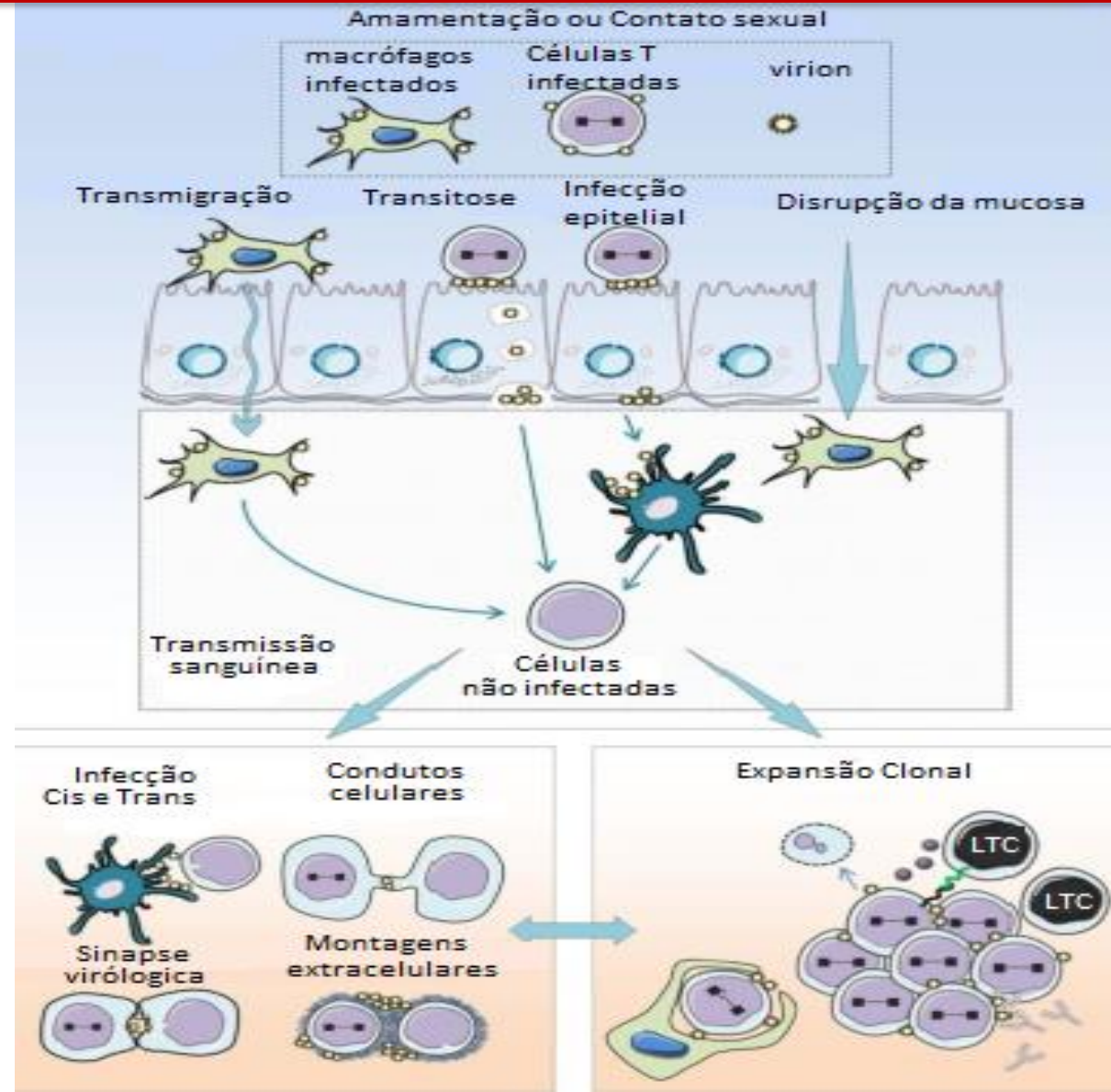
A) HIV-1



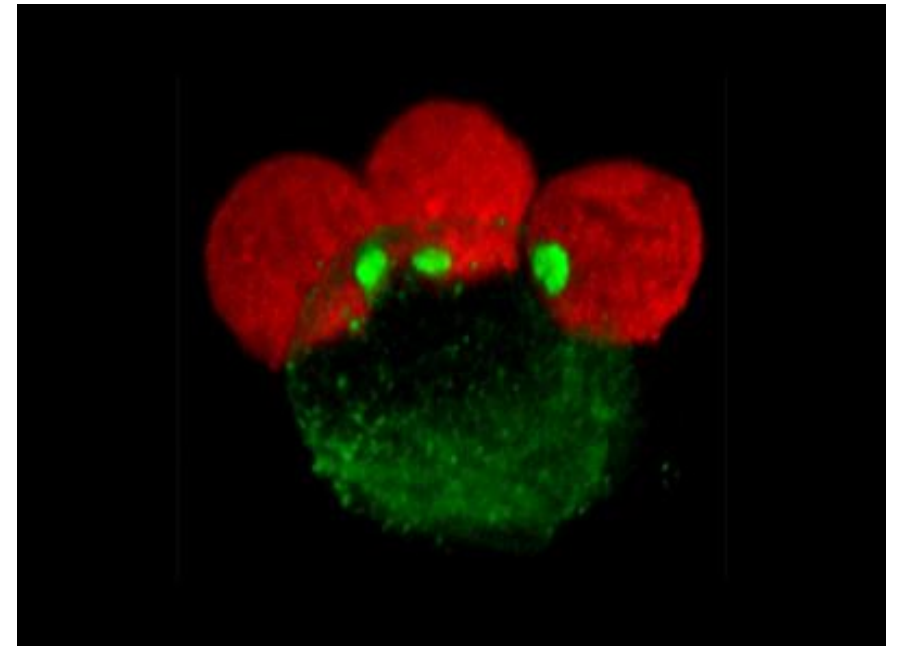
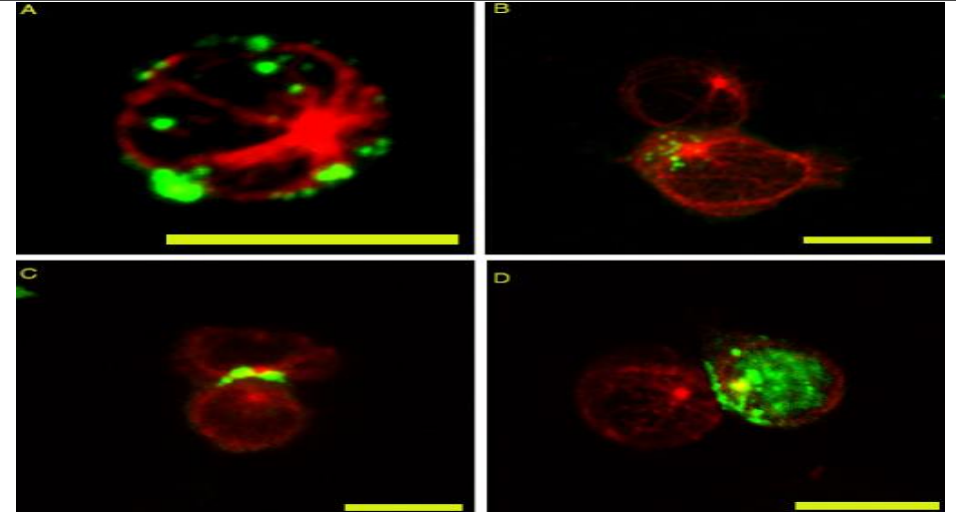
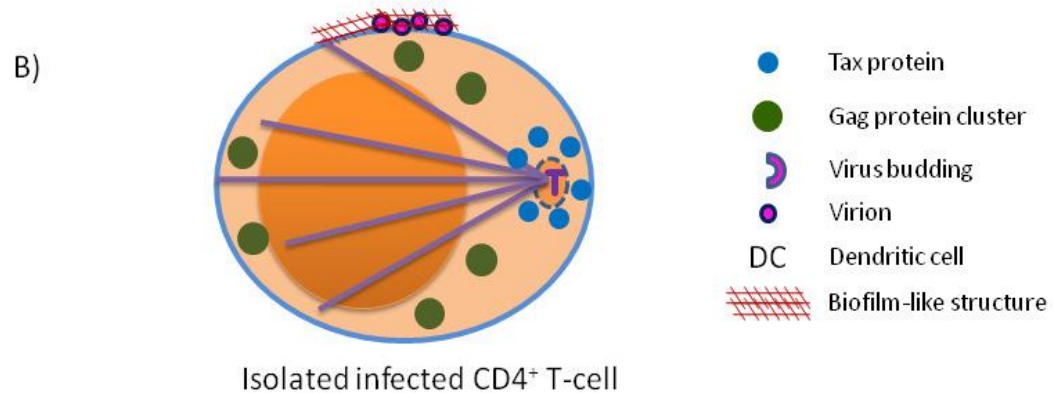
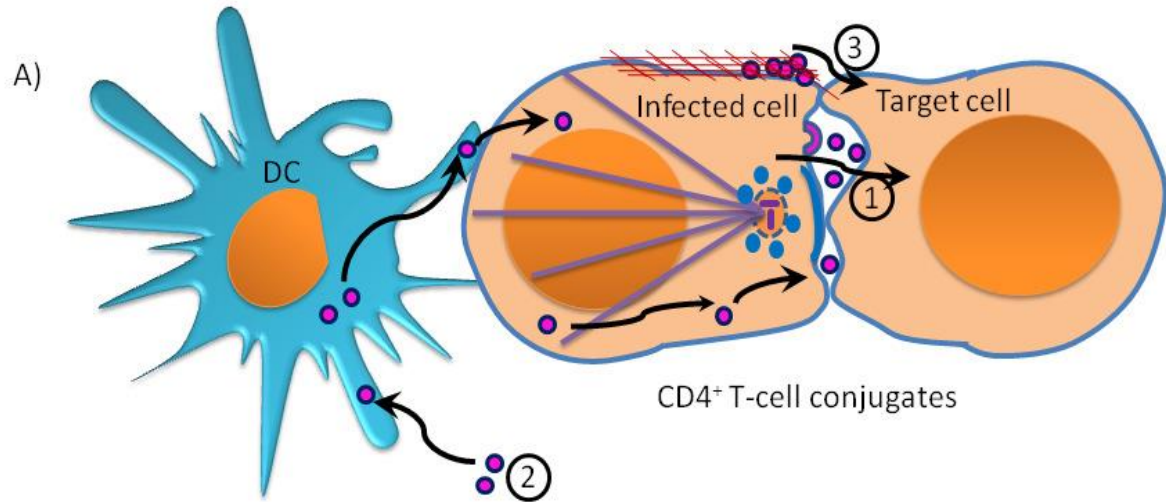
B) HTLV-1



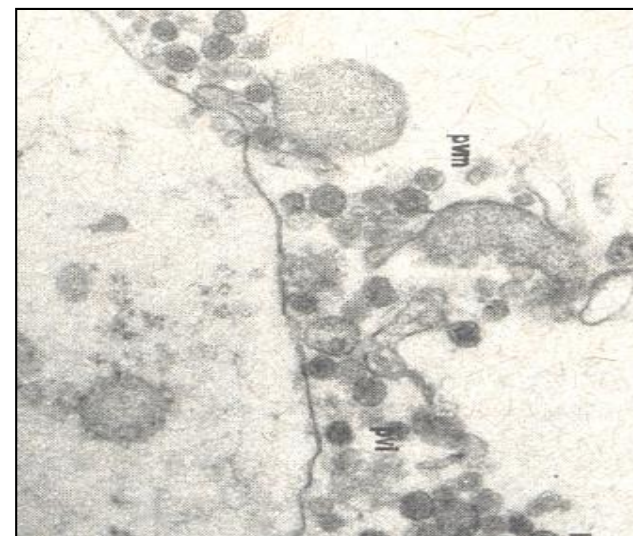
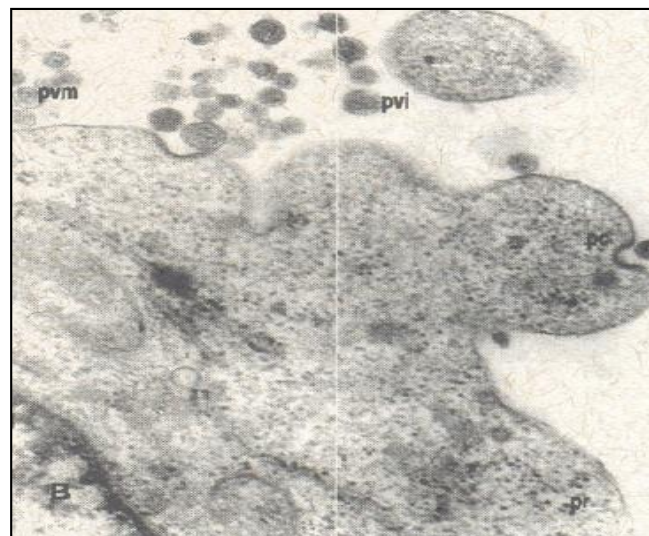
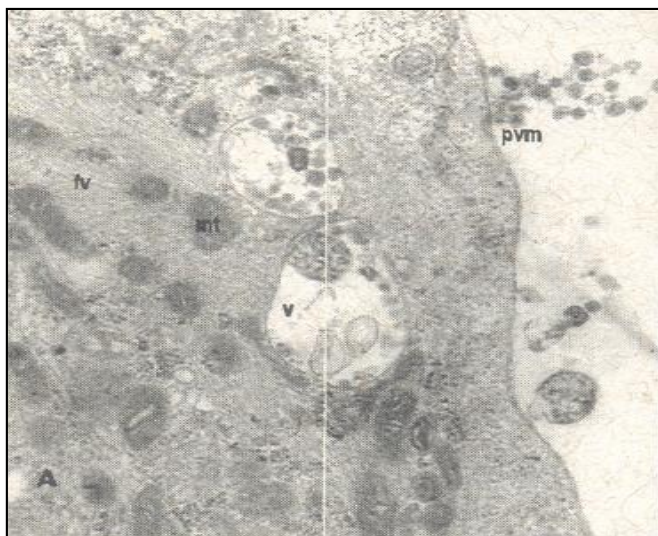
# Infecção e Replicação



# TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA DO HTLV

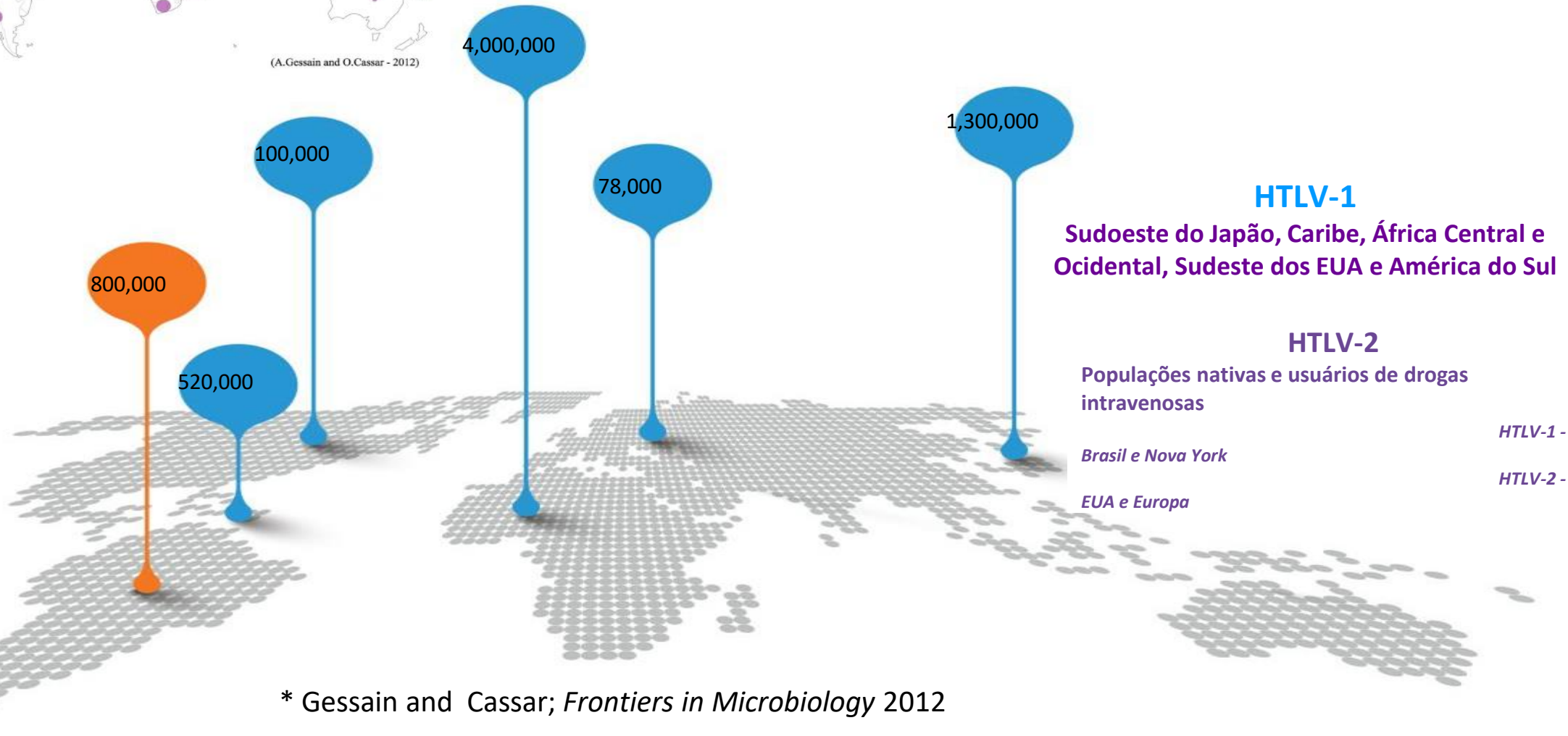
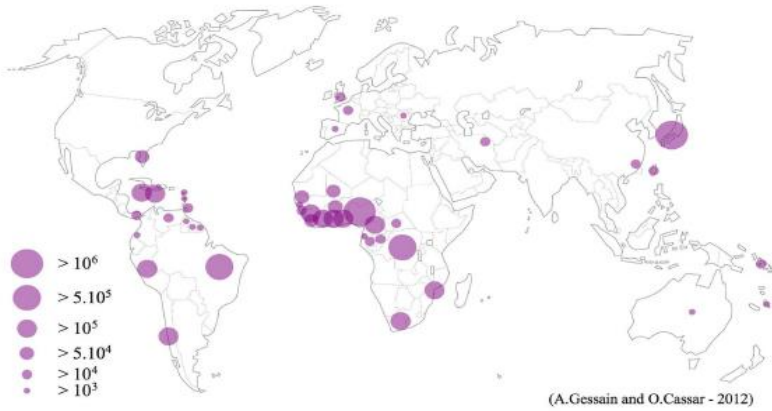


# Partícula viral infectando uma célula: Brotamento



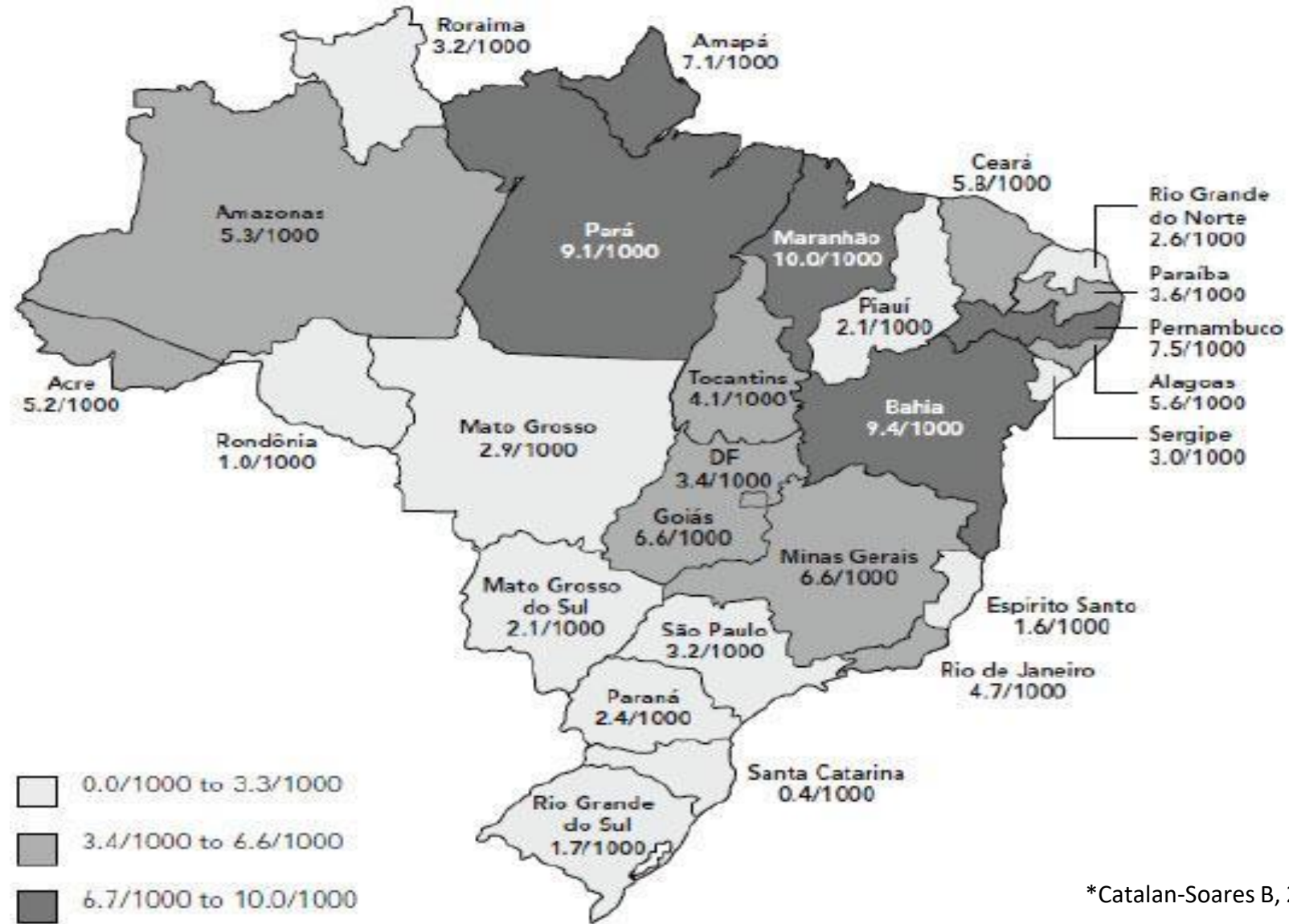
*(Microfotografia de autoria de Olga Pfeilsticker, ICB, UFMG).*

# 5-10 milhões de pessoas vivendo com HTLV no mundo



\* Gessain and Cassar; *Frontiers in Microbiology* 2012

# Prevalência no Brasil



# Estimativa de pessoas vivendo com HTLV no Brasil - projeção 2020

| Regiões e Unidades Federadas | População <sup>1</sup> | Taxa de prevalência <sup>2</sup><br>HTLV (por 1.000) | Infectados estimados<br>HTLV+ | HAM/TSP       |
|------------------------------|------------------------|--|-------------------------------|---------------|
| <b>Norte</b>                 | <b>16.460.116</b>      |  | <b>111.611</b>                | <b>5.579</b>  |
| Acre                         | 834.193                | 5,2  | 4.338                         | 217           |
| Amazonas                     | 4.085.291              | 5,3  | 21.652                        | 1.082         |
| Pará                         | 8.397.604              | 9,1  | 76.418                        | 3.821         |
| Amapá                        | 803.798                | 7,1  | 5.707                         | 285           |
| Roraima                      | 526.394                | 3,2  | 1.684                         | 84            |
| Rondônia                     | 1.812.836              | 1,0  | 1.812                         | 90            |
| <b>Nordeste</b>              | <b>57.379.638</b>      |  | <b>396.567</b>                | <b>19.726</b> |
| Maranhão                     | 7.014.063              | 10,0   | 70.140                        | 3.507         |
| Piauí                        | 3.222.300              | 2,1  | 6.767                         | 338           |
| Ceará                        | 9.045.382              | 5,8  | 54.463                        | 2.623         |
| Rio Grande do Norte          | 3.519.406              | 2,6  | 9.150                         | 457           |
| Paraíba                      | 4.033.959              | 3,6  | 14.520                        | 726           |
| Pernambuco                   | 9.496.670              | 7,5  | 71.225                        | 3.561         |
| Alagoas                      | 3.381.714              | 5,6  | 18.937                        | 947           |
| Sergipe                      | 2.296.776              | 3,0  | 6.893                         | 344           |
| Bahia                        | 15.369.368             | 9,4  | 144.472                       | 7.223         |
| <b>Sudeste</b>               | <b>87.180.141</b>      |  | <b>369.621</b>                | <b>18.481</b> |
| São Paulo                    | 45.233.354             | 3,2  | 144.746                       | 7.237         |
| Minas Gerais                 | 21.165.311             | 6,6  | 139.691                       | 6.984         |
| Rio de Janeiro               | 16.753.046             | 4,7  | 78.739                        | 3.937         |
| Espirito Santo               | 4.028.430              | 1,6  | 6.445                         | 322           |
| <b>Centro-Oeste</b>          | <b>17.509.514</b>      |  | <b>66.789</b>                 | <b>3.339</b>  |
| Distrito Federal             | 3.059.587              |  |                               |               |
| Mato Grosso                  | 3.358.430              | 2,9  | 9.739                         | 487           |
| Mato Grosso do Sul           | 2.724.561              | 2,1  | 5.721                         | 286           |
| Tocantins                    | 1.556.638              | 4,1  | 6.382                         | 319           |
| Goiás                        | 6.810.298              | 6,6  | 44.947                        | 2.247         |
| <b>Sul</b>                   | <b>29.705.699</b>      |  | <b>49.326</b>                 | <b>2.466</b>  |
| Paraná                       | 11.351.574             | 2,4  | 27.243                        | 1.362         |
| Santa Catarina               | 7.013.769              | 0,4  | 2.805                         | 140           |
| Rio Grande do Sul            | 11.340.356             | 1,7  | 19.278                        | 964           |
| <b>Total</b>                 | <b>208.235.108</b>     |  | <b>993.913</b>                | <b>49.591</b> |

Fonte: 1. IBGE, Estimativa populacional (IBGE, 15.11.2017);, 2. Catalan-Soares et al, 2005.

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

---

- **Métodos de Triagem**

  - Ensaio imunoenzimático ( 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> , 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> geração)

  - Cheminullescência

  - Aglutinação de partículas (látex/ gelatina)

- **Métodos Complementares/Confirmatórios**

  - Western Blot (WB 2.4)

  - Immuno-Blot (INNO-LIA)

- **Testes de Biologia Molecular**

  - PCR-nested

  - PCR em tempo real



## ELISA para HTLV-1/2

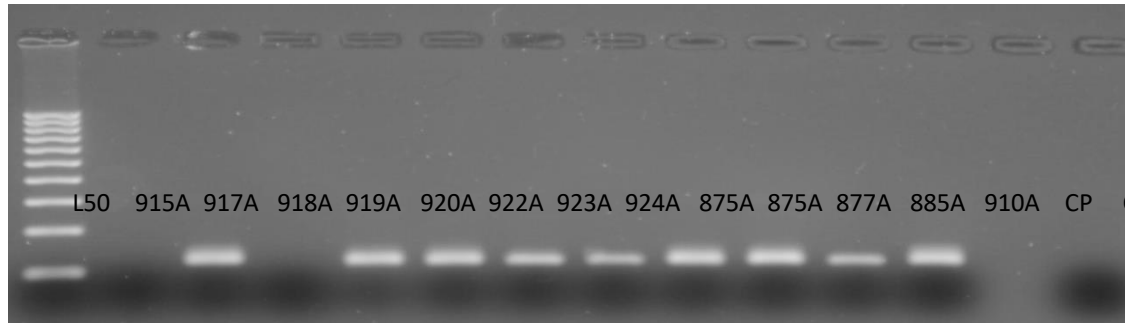


## Western-Blot HTLV-1/2



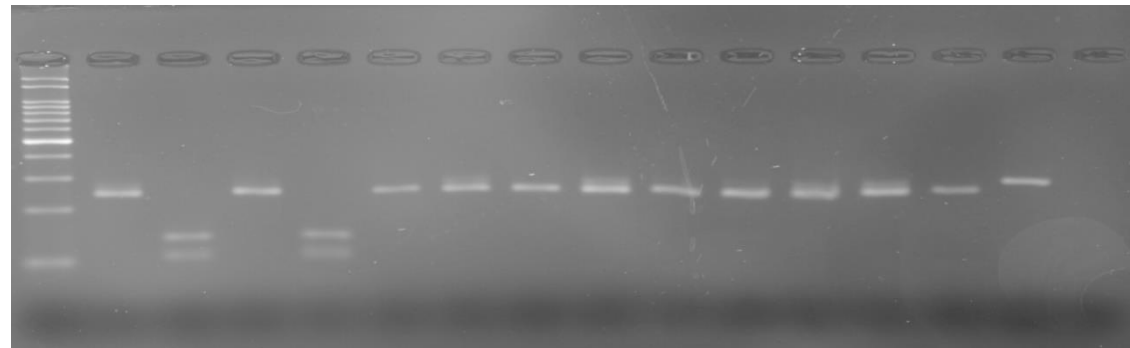
## Nested PCR HTLV-1/2

L100 914A 915A 916A 917A 918A 919A 920A EX21A 848A 920A CP N



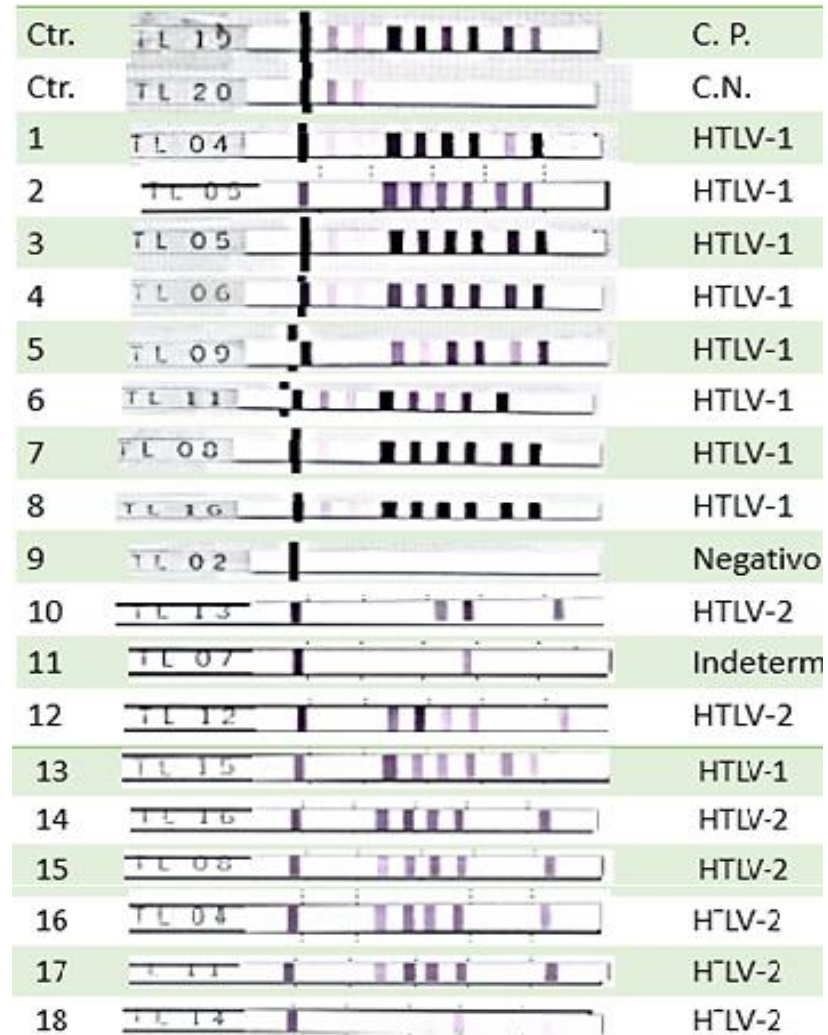
L50 915A 917A 918A 919A 920A 922A 923A 924A 875A 875A 877A 885A 910A CP CN

Diferenciação e confirmação de infecção pelo HTLV-1 ou HTLV-2 por RFLP

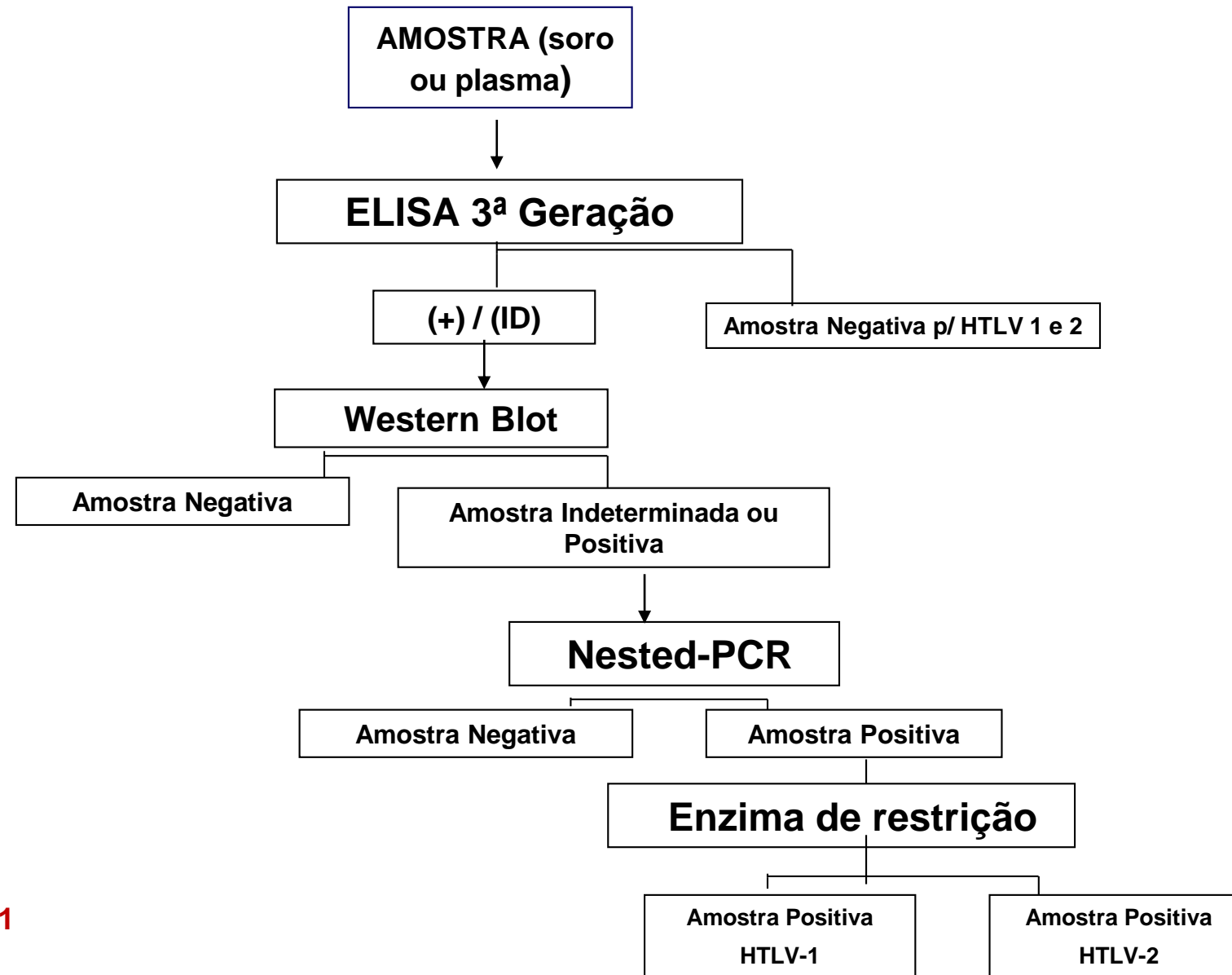




# Mundo real: Teste anti-HTLV (Innolia)

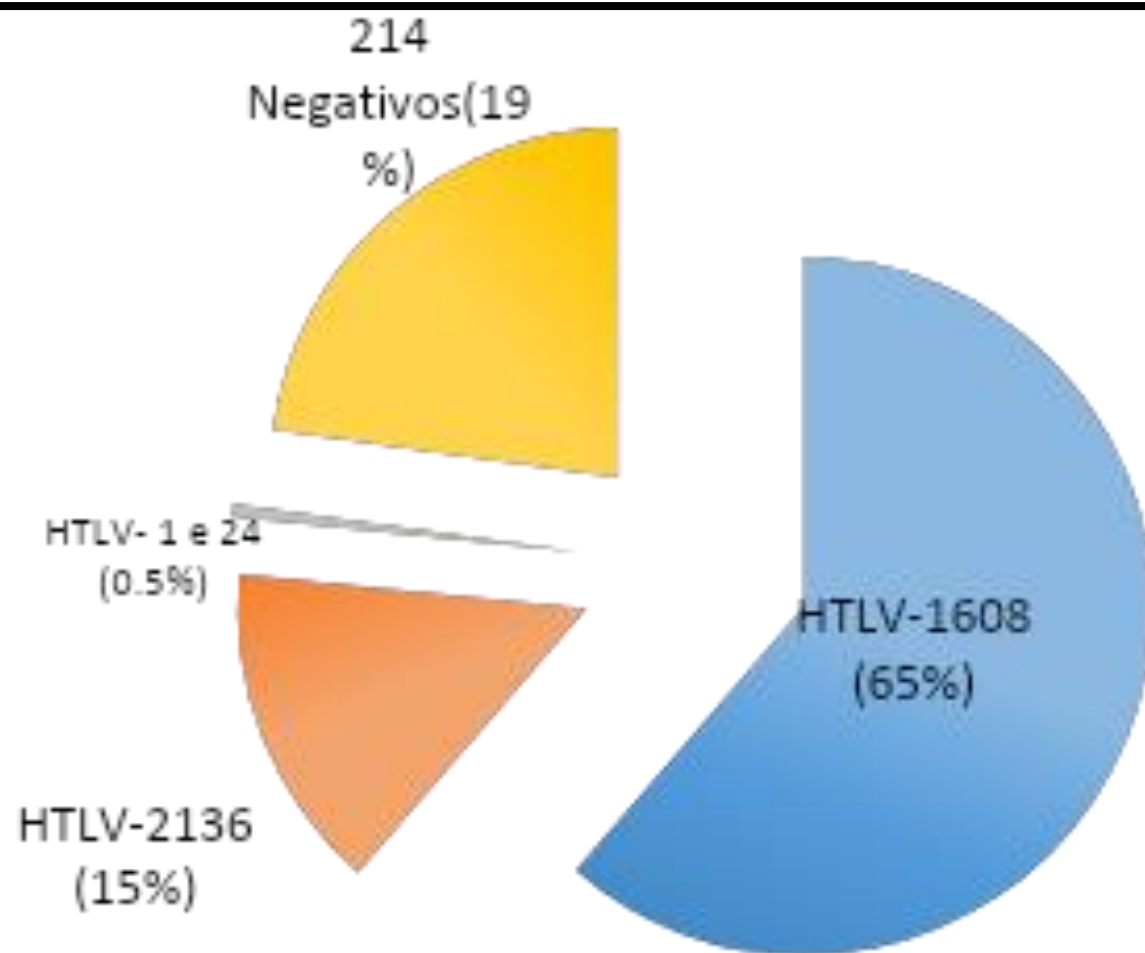


# Fluxograma de Diagnóstico HTLV



Fonte: IIER/FM/USP, 2021

## Distribuição HTLV-1 e HTLV-2

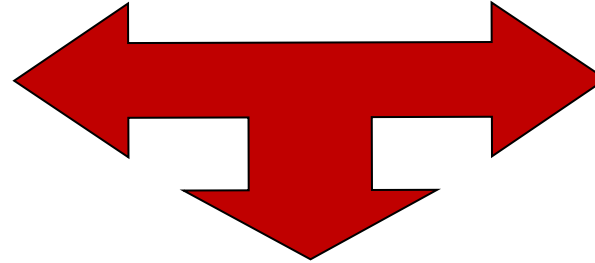


# TRANSMISSÃO

---

## SANGUÍNEA

- Transfusão produtos celulares infectados;
- Agulhas contaminadas.



## SEXUAL

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

## VERTICAL

- Amamentação;
- Transplacentária.

## TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL

---

**Transplacentária / amamentação : 5-25%**

- **162 crianças, 28 (17%) tornam-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;**

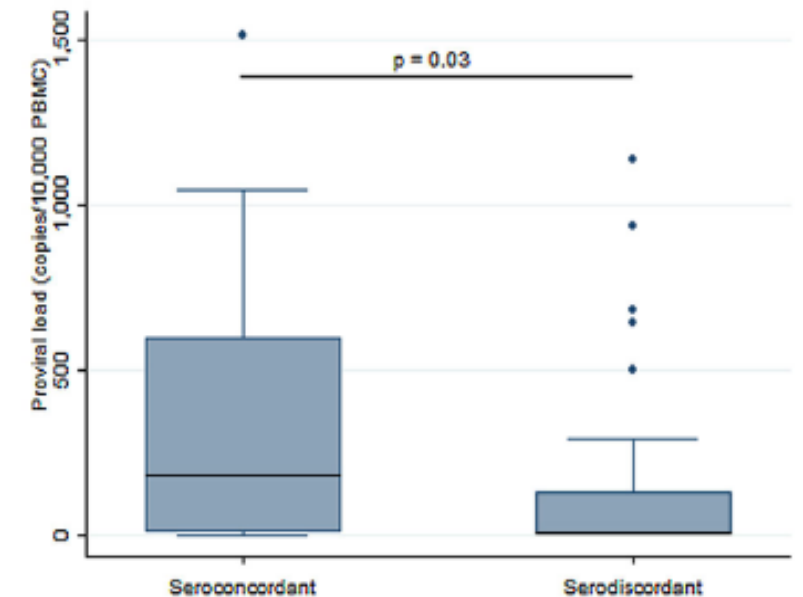
## Multivariate analysis of HTLV-1 seropositive predictors among vertically exposed children

| Variables                     | OR    | IC <sub>95%</sub> | <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   |



# HTLV sexual transmission mean of 25 years of cohabitation

Forty-three serodiscordant couples were formed from 16 men and 27 women. The rate of seroconcordance was 46.9%. The HTLV-1 proviral load was compared between 19 and 37 seroconcordant and serodiscordant couples, respectively, and the concordant couples showed higher proviral loads ( $P = 0.03$ ). There were no differences between the groups according to age, relationship length, having a mother or sibling with HTLV-1, race, ethnicity, nationality, education, history of blood transfusion, HAM/TSP, ALT, or hepatitis C virus status. In multivariate analysis, relationship time was shown associated with occurrence of seroconcordance status. The apparent association between high circulating levels of provirus and seroconcordance rate among couples suggests that proviral loads contribute markedly to the risk of sexual transmission, regardless of gender index.



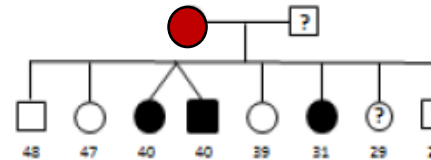
The study group contained 107 individuals with stable sexual partners whose spouses were also serologically tested, resulting in a total of 46 men and 61 women with their respective partners. Among the 46 men, 30 (65.2%) of their wives were positive for HTLV-1; among the 61 women 34 (55.7%) of their husbands were positive. Taken together, they indicated a 46.9% rate of seroconcordance between the evaluated couples.

| Variáveis                      | OR   | IC <sub>95%</sub> | <i>p</i> |
|--------------------------------|------|-------------------|----------|
| Tempo de relacionamento (anos) | 1,10 | 1,01 - 1,19       | 0,031    |

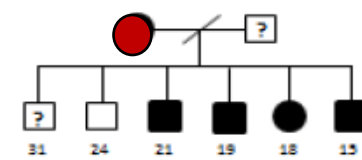
# Hereditogramas de núcleos familiares com filhos soropositivos para HTLV-1



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



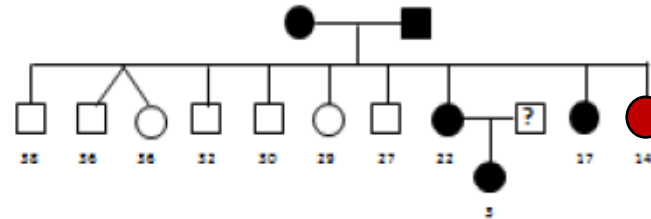
B – Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo. Sobrinha faleceu com ATL.



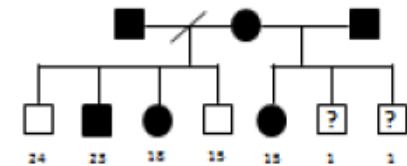
C – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo filha de japoneses.



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



E' SÓ SEGUIR O  
FIO DA MEADA  
QUE E' HTLV-1

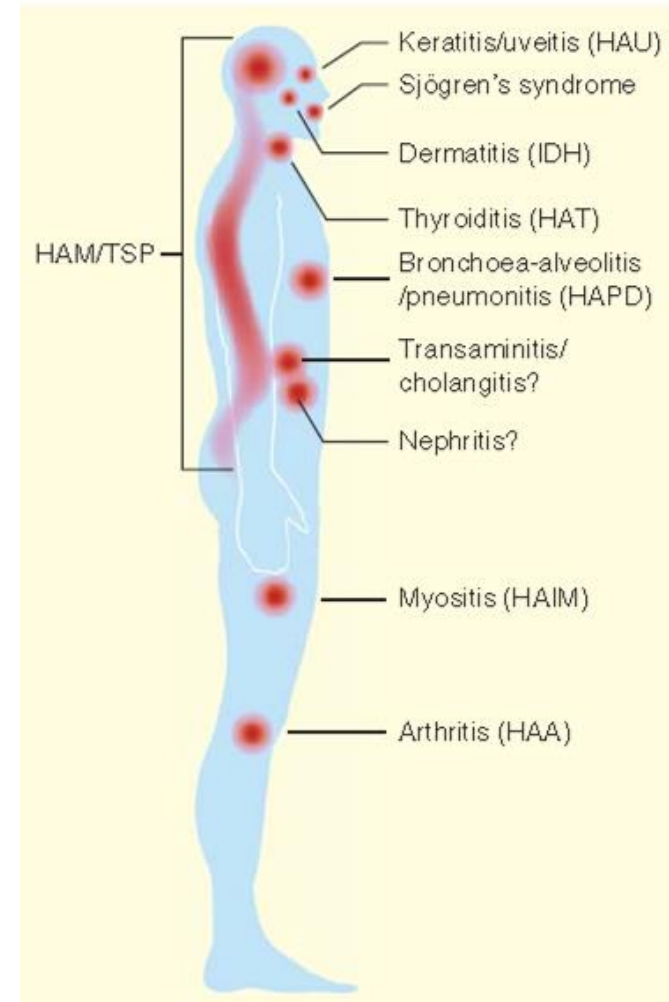


NdNl

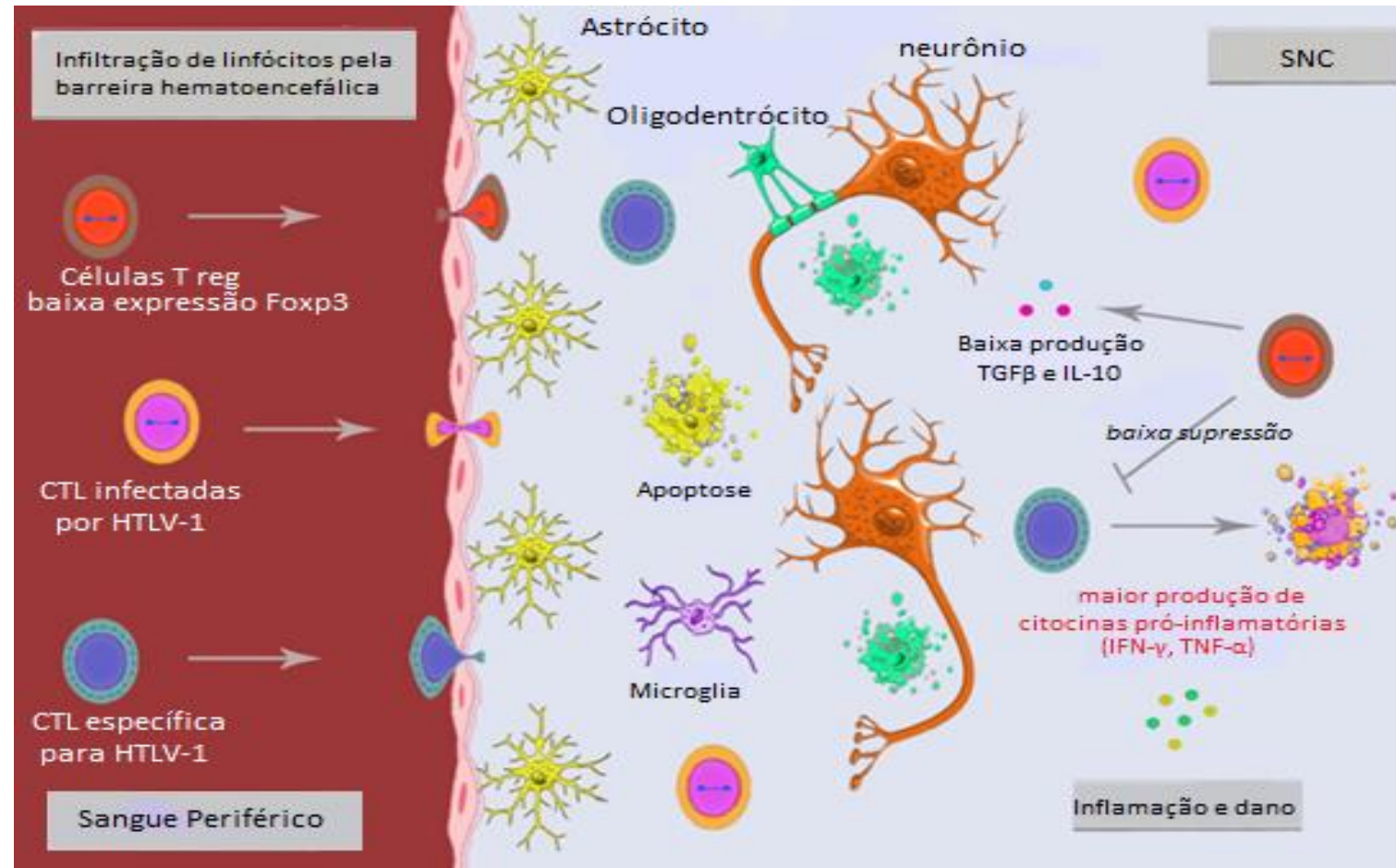
# Manifestações clínicas associadas ao HTLV-1

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

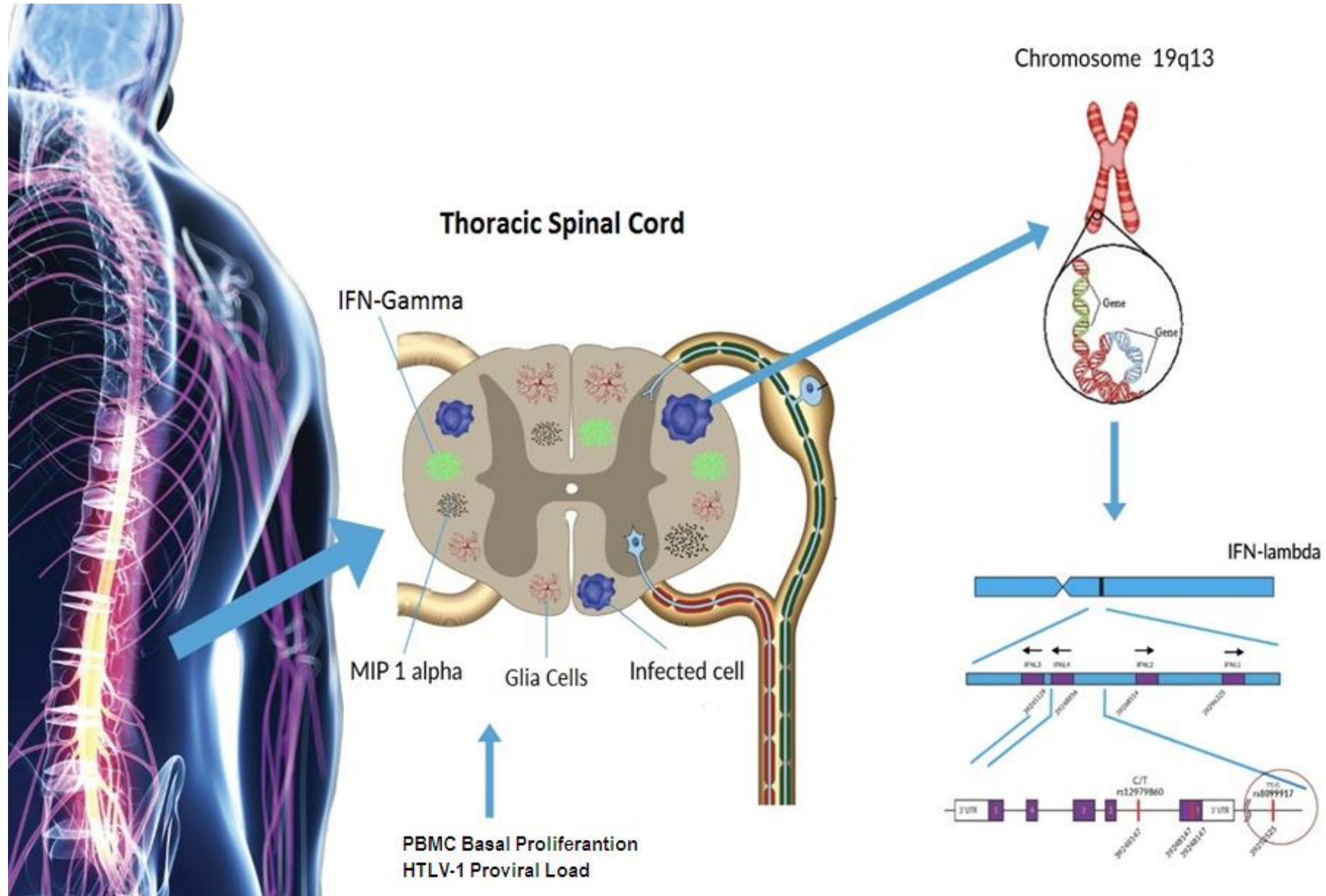
Cerca de 1%-5% dos indivíduos infectados podem desenvolver doenças associadas ao HTLV-1



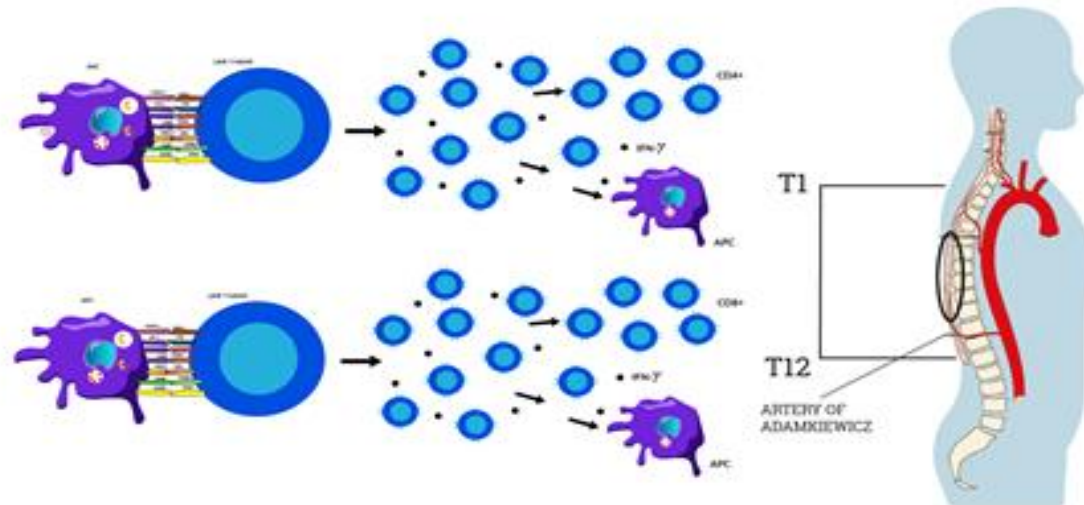
# Patogênese de HAM



# HYPOTHESIS



# Papel das moléculas de adesão e a anatomia da coluna no desfecho da HAM



## **Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)**

---

**Leucemia com linfócitos circulantes anormais (células em flor)**

**Linfadenopatia periférica generalizada**

**Hepatomegalia e testes de função hepática anormais**

**Esplenomegalia**

**Lesões líticas nos ossos**

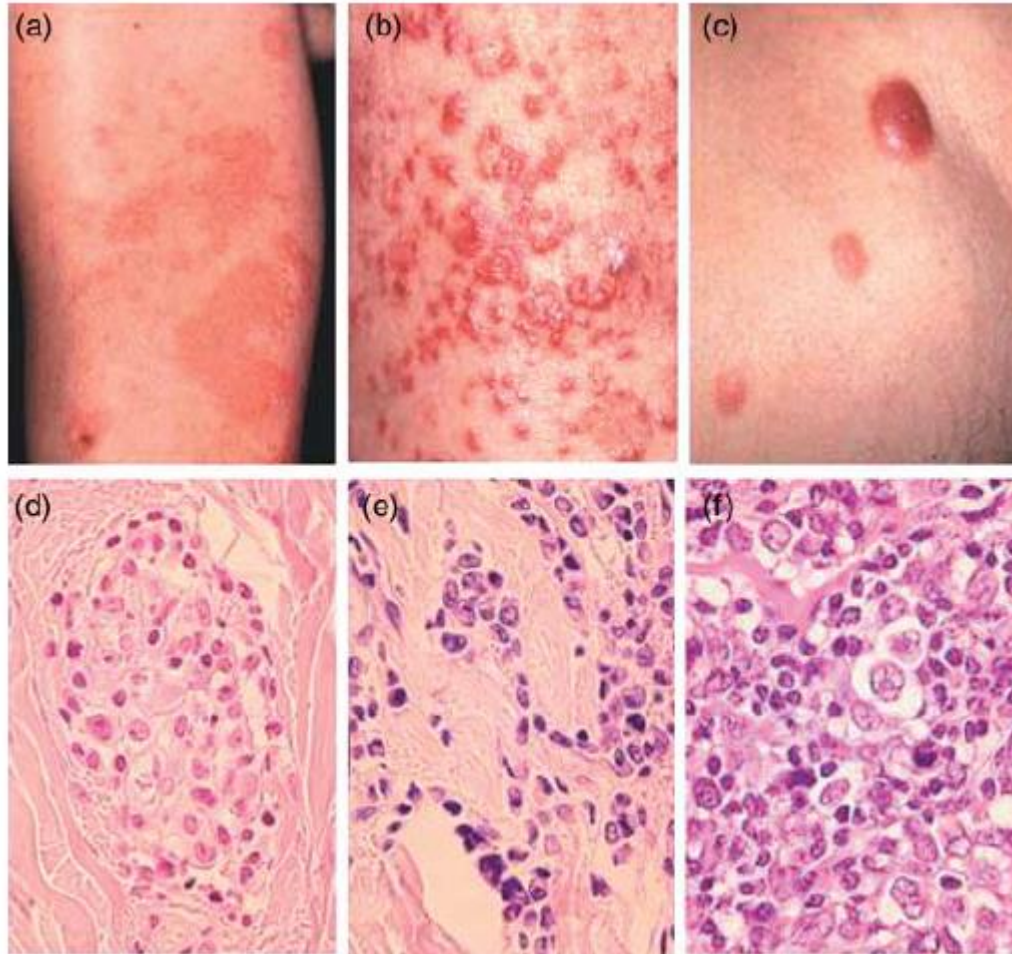
**hipercalcemia**



# Achados clínicos e histopatológicos da ATL



FIGURA 2: Forma crônica de leucemia/linfoma de células T do adulto com pápulas disseminadas. Adolescente que teve dermatite infecciosa associada ao HTLV-I até os 12 anos de idade



# Identificação da HAM em 1985 (A. Gessain – Inst. Pasteur e Prof. Osame – Japão)

## DISEASE DISTRIBUTION IN JAPAN



## 2. The History of Discovery and Clinico-epidemiology of HTLV-I-Associated Myelopathy (HAM)

Mitsuhiro OSAME and Akihiro IGATA

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

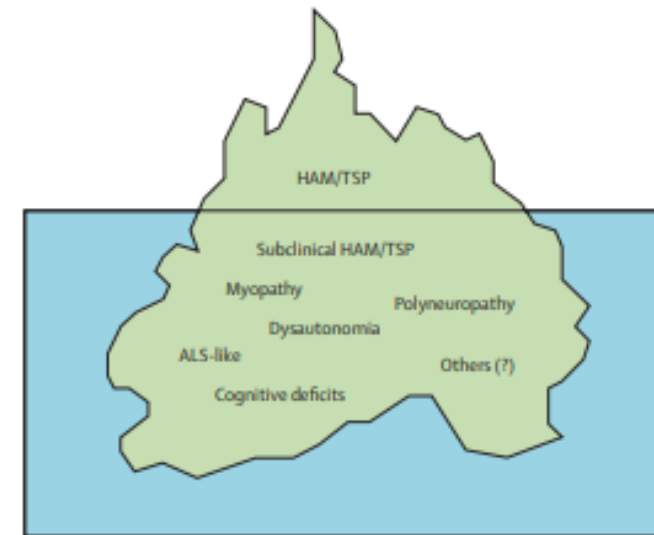


# Estadiamento clínico de pacientes infectados pelo com HTLV-1

---

- I. HAM
- II. Possivelmente HAM(30%)
- III. Assintomáticos

Castro-Costa CM. Arq Neuropsiquiatr (2005)



Neurologic abnormalities in HTLV-I- and HTLV-II-infected individuals without overt myelopathy

Neurology® 2009;73:781-789



# **Características da mielopatia associada ao HTLV-1**

---

**Paraparesia espástica crônica e lentamente progressiva  
Hiperreflexia em 4 membros ou MMII, com clonus e sinal de Babinski**

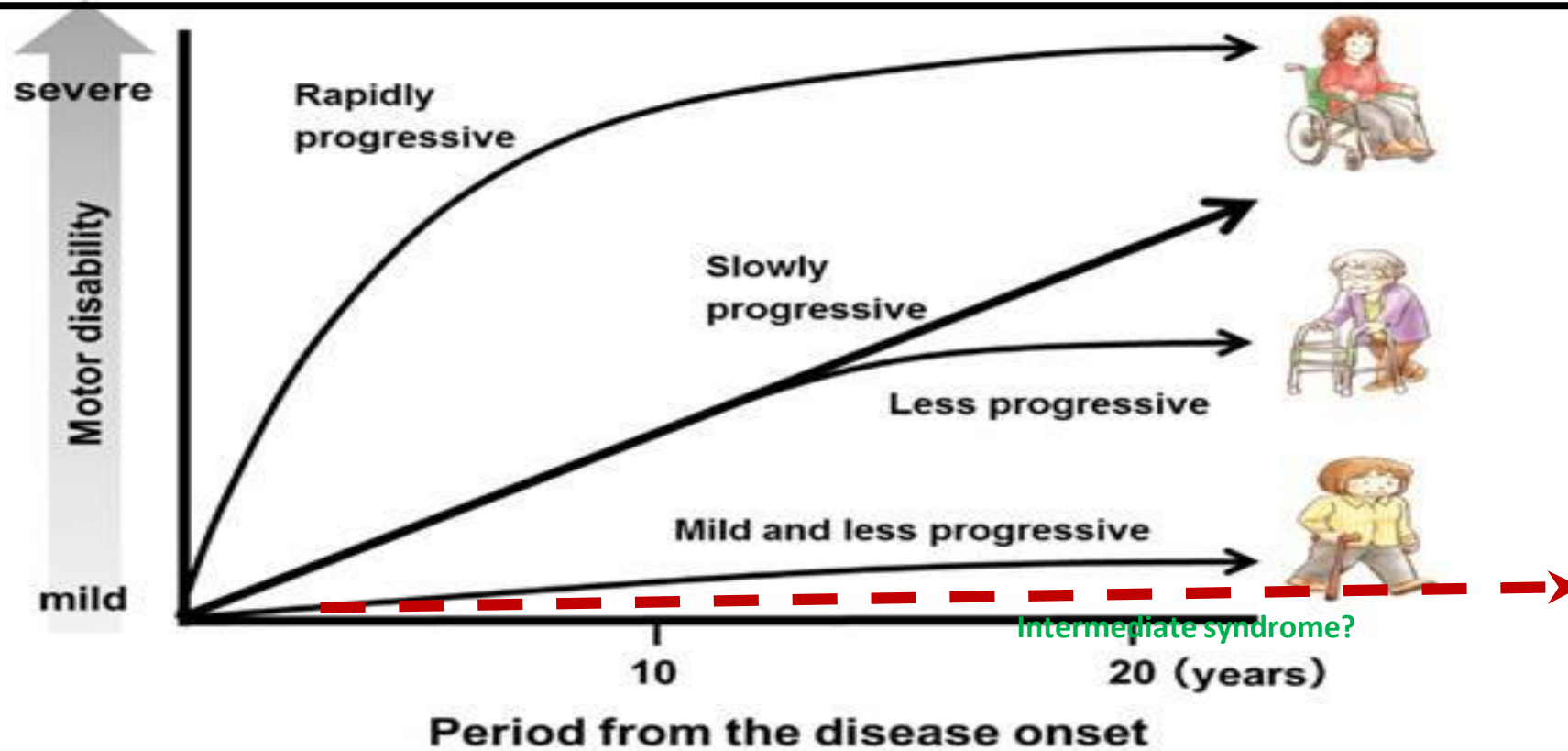
**Incontinência urinária e impotência sexual**

**Perturbações sensórias como parestesias, e queimação nos membros inferiores**

**Sensibilidade vibratória alterada**

**Dor lombar**

## Types of the HAM/TSP progression



# Dermatite Associada ao HTLV-1



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

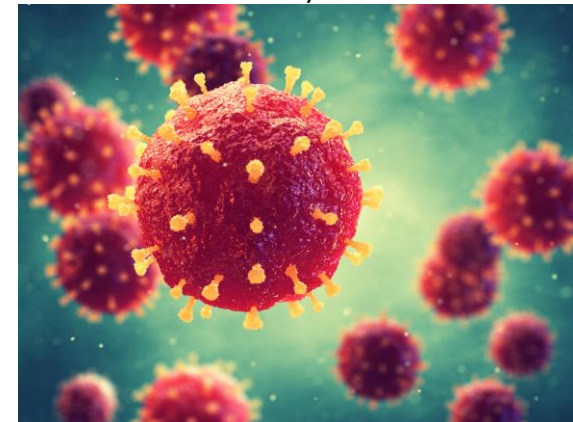


Figure 1. Case 2. infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) - Erythematous scaly lesions on face and scalp.

# Carga Proviral

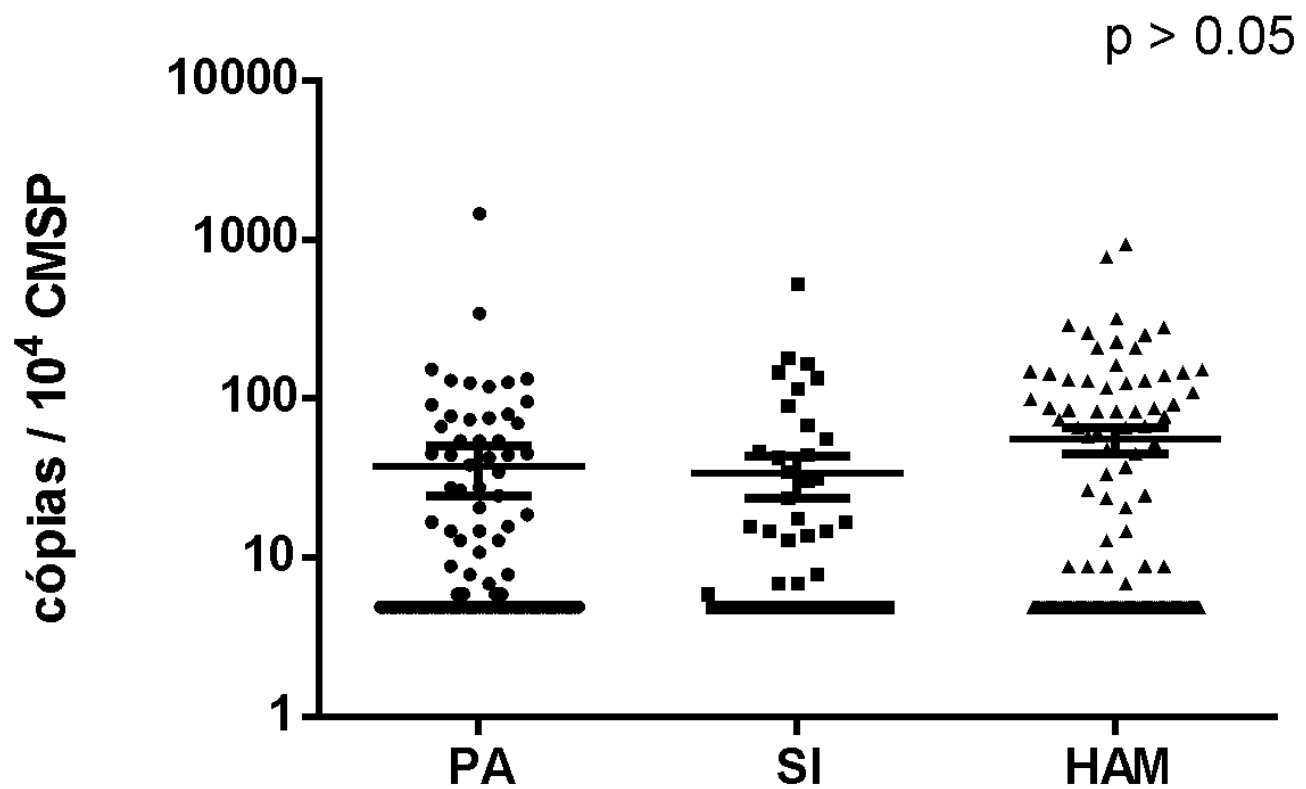
---

- **Amplamente utilizada como o principal marcador de prognóstico relacionado ao vírus;**
- **Diversos estudos descreveram a CPV dos pacientes com HAM superior ao de PA;**  
(Rafatpanah H, *et al* 2017; Best I, *et al* 2006);
- **A CPV do HTLV-1 em pacientes com outras anormalidades neurológicas que não preenchem os critérios clínicos de HAM;** (Silva MT, *et al* 2007; de Souza JG *et al* 2011)
- **Correlação com HAM e tempo de progressão da doença.**  
(Nagai M, *et al* 1998; Furtado MoS *et al* 2012)

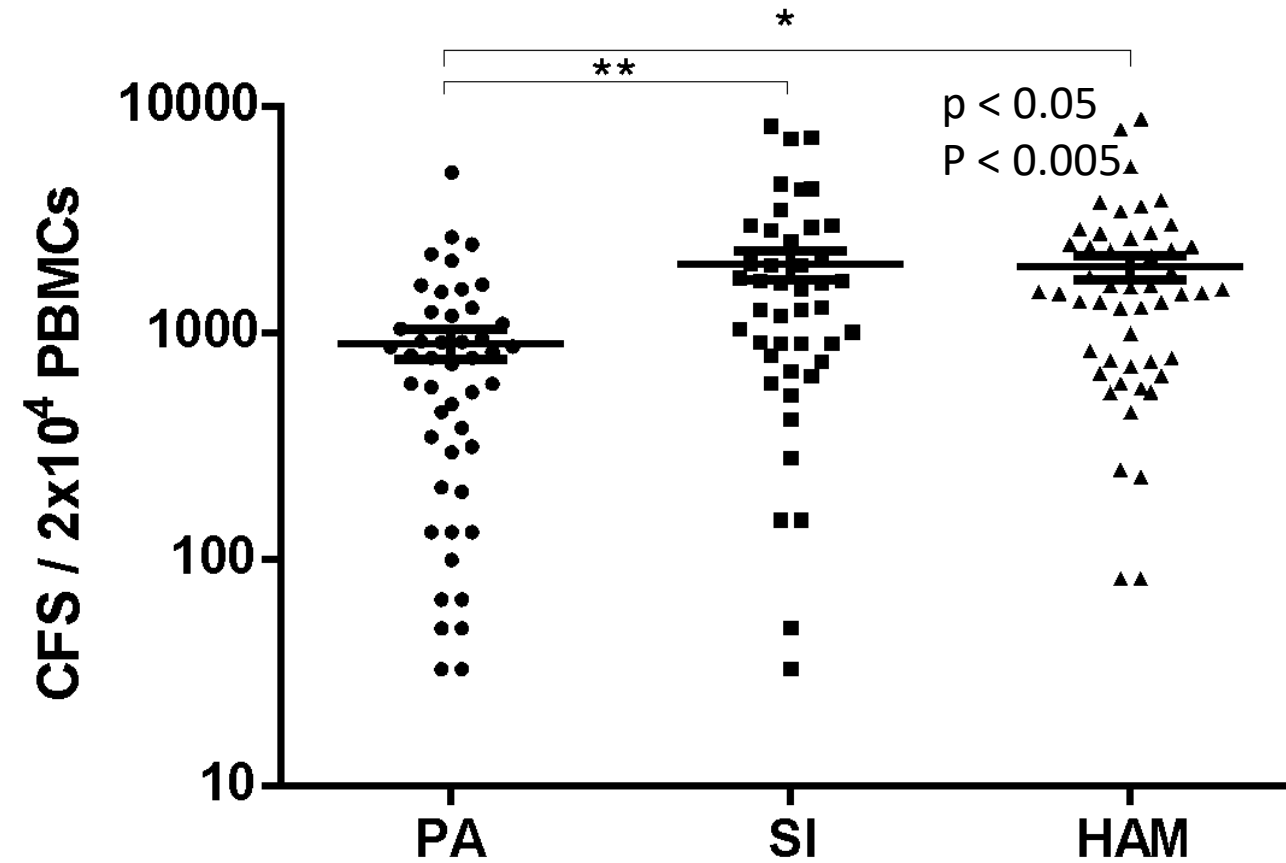




## Carga proviral de HTLV-1 (n=310)



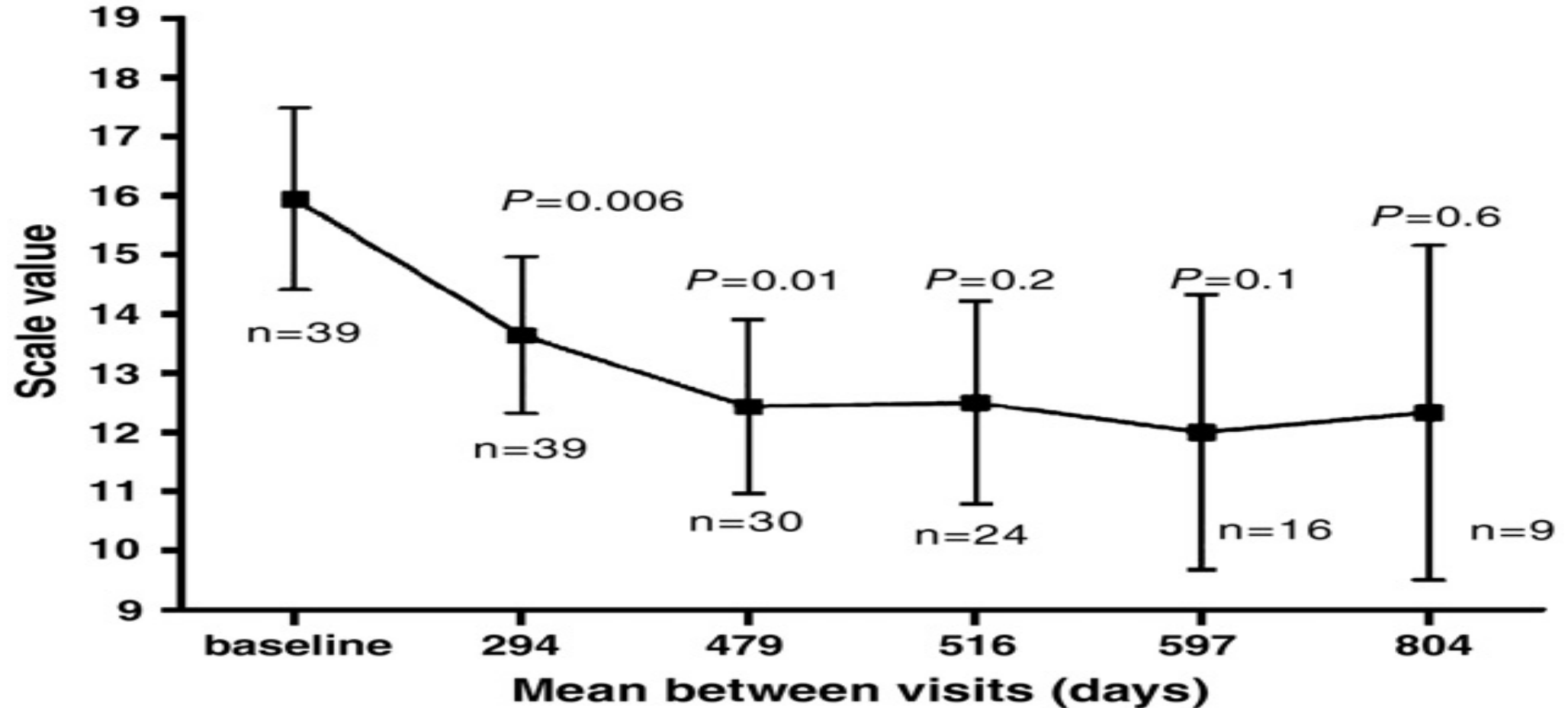
# IFN-gama : Melhor marcador?



# TERAPIAS ANTI-HAM

| <b>TERAPIAS</b>   | <b>BIBLIOGRAFIA</b>   |
|---|-----------------------|
| <b>Corticoterapia</b>   | [5, 6, 13, 14, 31-33] |
| <b>Interferon <math>\alpha</math></b>   | [5, 32, 34-36]        |
| <b>Antiretrovirais</b>  | [37-40]               |
| <b>Azatioprina, ciclosporina , Ciclofosfamida</b>   | [32, 41]              |
| <b>Imunoglobulina endovenosa</b>  | [42, 43]              |
| <b>Anticorpos monoclonais (Anti-TNF <math>\alpha</math>, Anti- CD25, Anti moléculas de adesão).</b> | [44, 45]              |
| <b>Pentoxifilina</b>  | [46, 47]              |
| <b>Vitamina C</b>   | [48]                  |
| <b>Danazol</b>  | [32, 42, 43, 49]      |
| <b>Chá Verde</b>  | [50]                  |
| <b>Lactobacillus Vivos</b>  | [51]                  |
| <b>Plasmaférese</b>   | [52]                  |

## Solumedrol (1g/ev) e melhora de 25% na incapacidade física



## Possibilidade de uso de prednisona (5mg oral/dia)

- Avaliamos 39 pacientes com HAM, a maioria com previamente venoso com regime de metilprednisolona, para uso de 5 mg de prednisona;
- A dose oral foi eficaz em 34 pacientes (87,18%), mantendo-se ou mesmo ou melhorando na escala neurológica;
- Nenhum apresentou efeitos colaterais com uso de prednisona oral;
- e apenas os 5 pacientes que pioraram retornaram ao uso de metilprednisolona EV.

## Prevenção - Japão

---

- >1.2 milhões de portadores, com 800 casos de ATL/ano;
- Risco de ATL em homens: 6.6% e 2.1% nas mulheres;
- HAM: 2% a 0.25% ao longo da vida;
- Haziot et al. 2019: No Inst. Emilio Ribas foi descrita um padrão intermediário entre HAM e assintomáticos, denominado como síndrome intermediária

### Evolução:

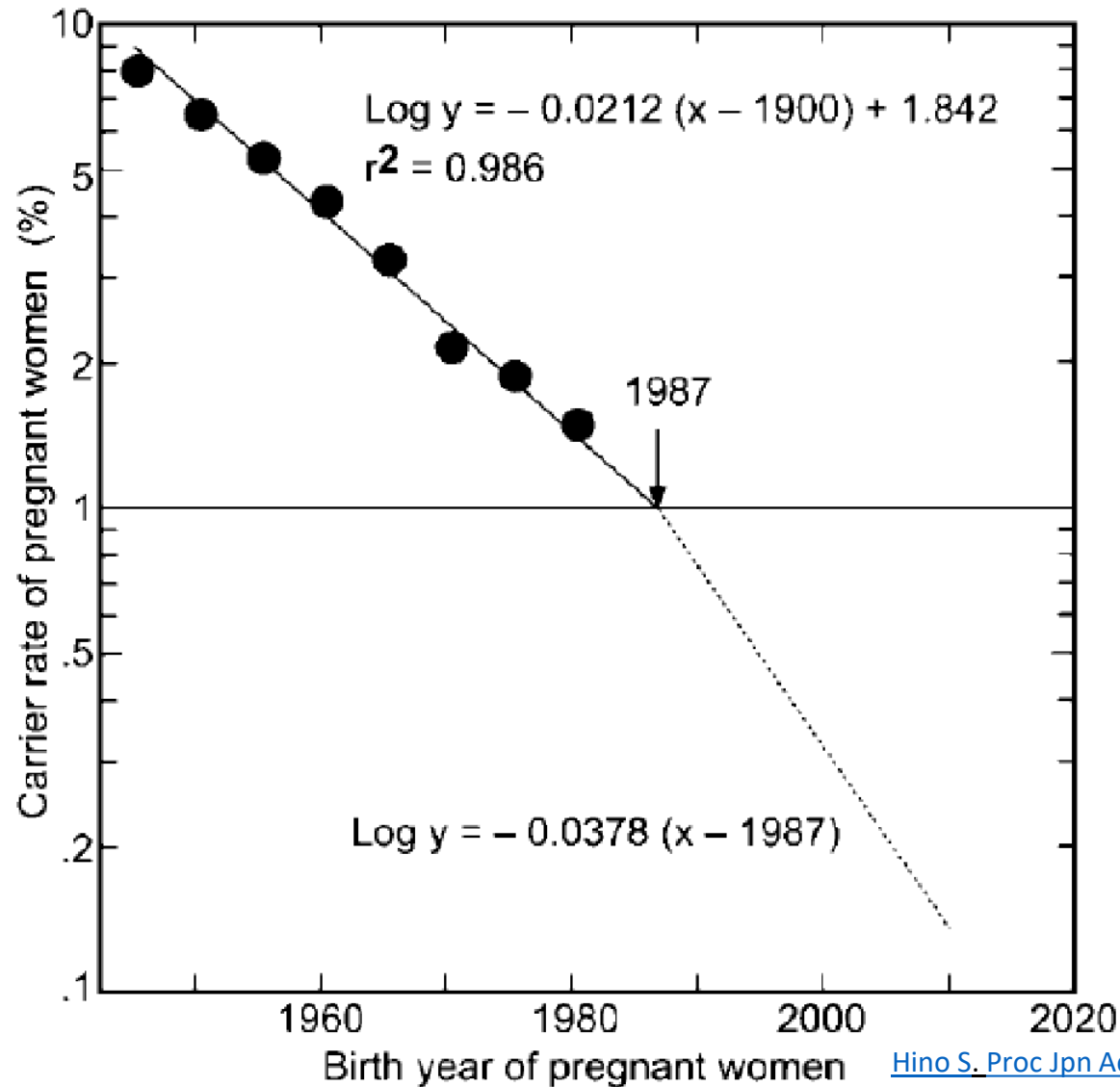
- Prevalência de HTLV-1 na década de 80: 20-30% da população de Okinawa
- Prevalência nos anos 2018: 4% após triagem em banco de sangue; aconselhamento do (a) parceiro (a); Triagem no Pré-natal?

## Por que realizar triagem sorológica para HTLV e aconselhamento no pré-natal?

---

- Identificar portadoras assintomáticas e possibilidade de investigar seus pais/mães/parentes;
- Evitar amamentação materna pelas mães portadoras (adoção de fórmula ou redução do tempo de amamentação <6 meses);
- No Brasil, 3 milhões de parturientes por ano x 0.2% são HTLV-1: Aproximadamente 6000 crianças infectadas/ano

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





# NAP: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Retrovírus Universidade de São Paulo

## Agradecimentos



IMTSP/FMUSP/Dermatologia/LIM56

- Alberto Duarte
- Ana Carolina de Oliveira
- Arthur Paiva
- Beatriz Pelegrina
- Biatriz Del Vecchio
- Carolina F. Gualqui
- Claudete Ferreira
- Gabriela Prates
- George G. Souza
- Mariana Monteiro
- Mônica Meleiro
- Rosana
- Larissa Curval
- Lucas Cerqueira
- Patrícia Cordeiro
- Pedro Leite Jr
- Tatiane Assone
- Victor A. Folgosi
- Noemia Orii
- Eduardo Martins
- Tatiane Mitiko
- Maira Pedreschi

Suporte: Edna Reis; Luiza Carlos;  
Cristina; Lucio; Silvinha;  
Adriana; Daniel..



[www.sites.usp.br/retrovirus](http://www.sites.usp.br/retrovirus)  
[www.napretrovirus.com.br](http://www.napretrovirus.com.br)  
[www.htlv.com.br](http://www.htlv.com.br)

