

**AULA MINISTRADA : SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO EM IST/AIDS
TEMA : 20º Reunião Clínica da Pediatria do CRT DST/Aids - HTLV**

Vírus de linfotrópico de células T humanas (HTLV): Um vírus negligenciado

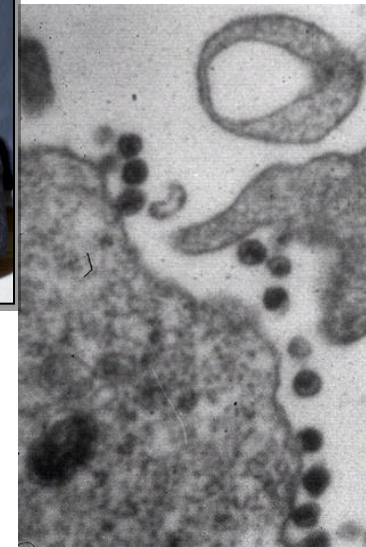
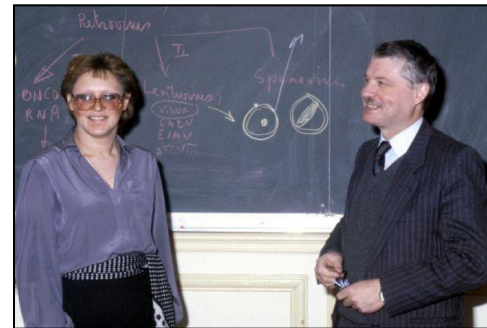
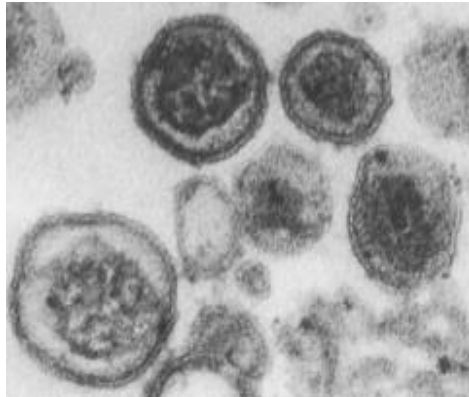
Jorge Casseb
Professor Associado
FMUSP/ IMT

14 de outubro de 2020

Roteiro

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

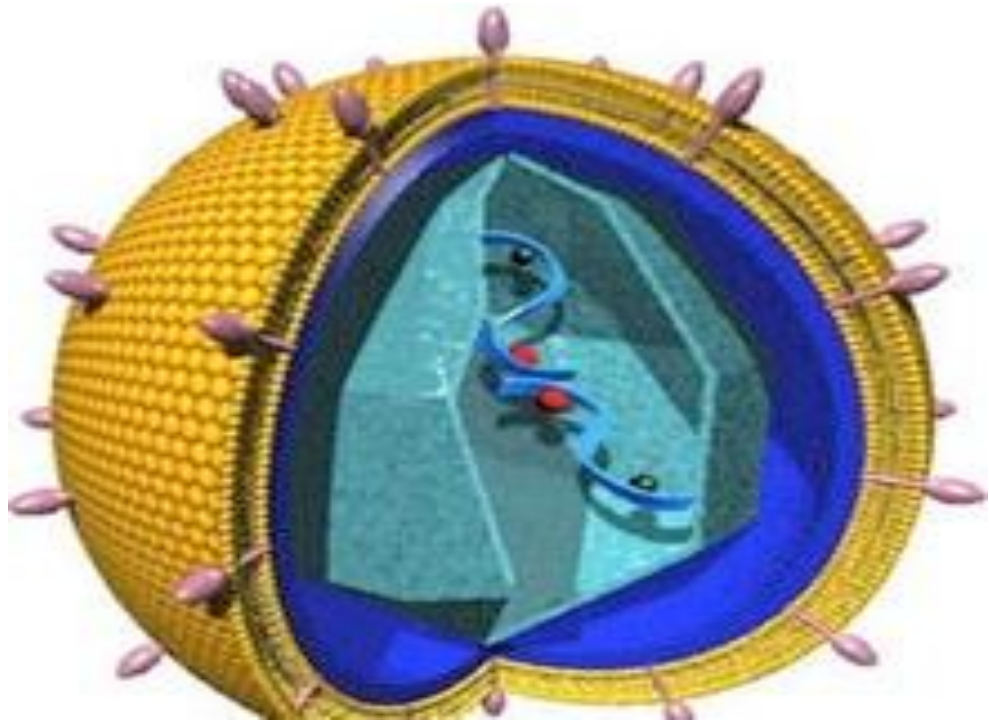
Descoberta do Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas 1 e 2, os primeiros retrovírus humanos identificados



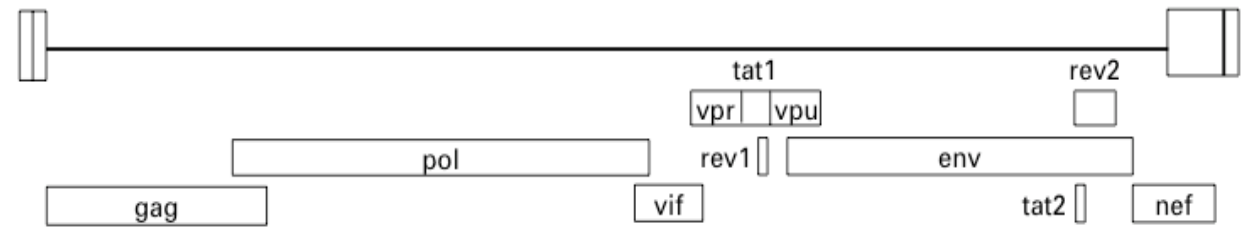
1983 | HIV discovery

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

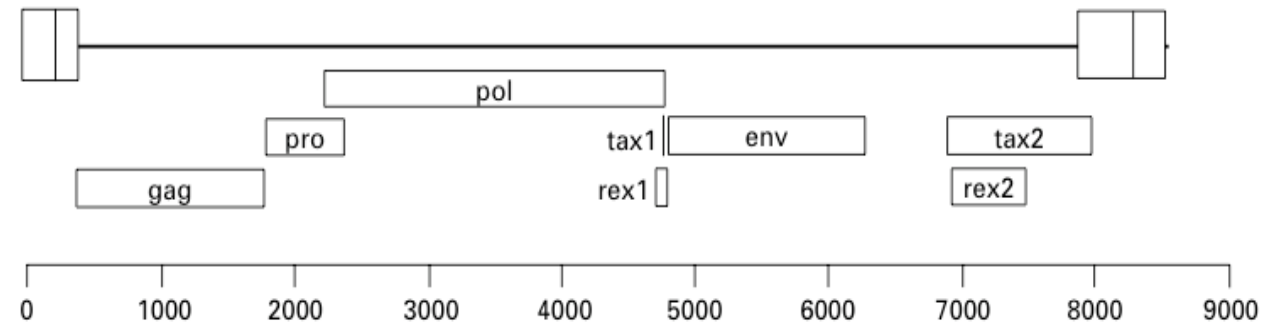
Malta CR



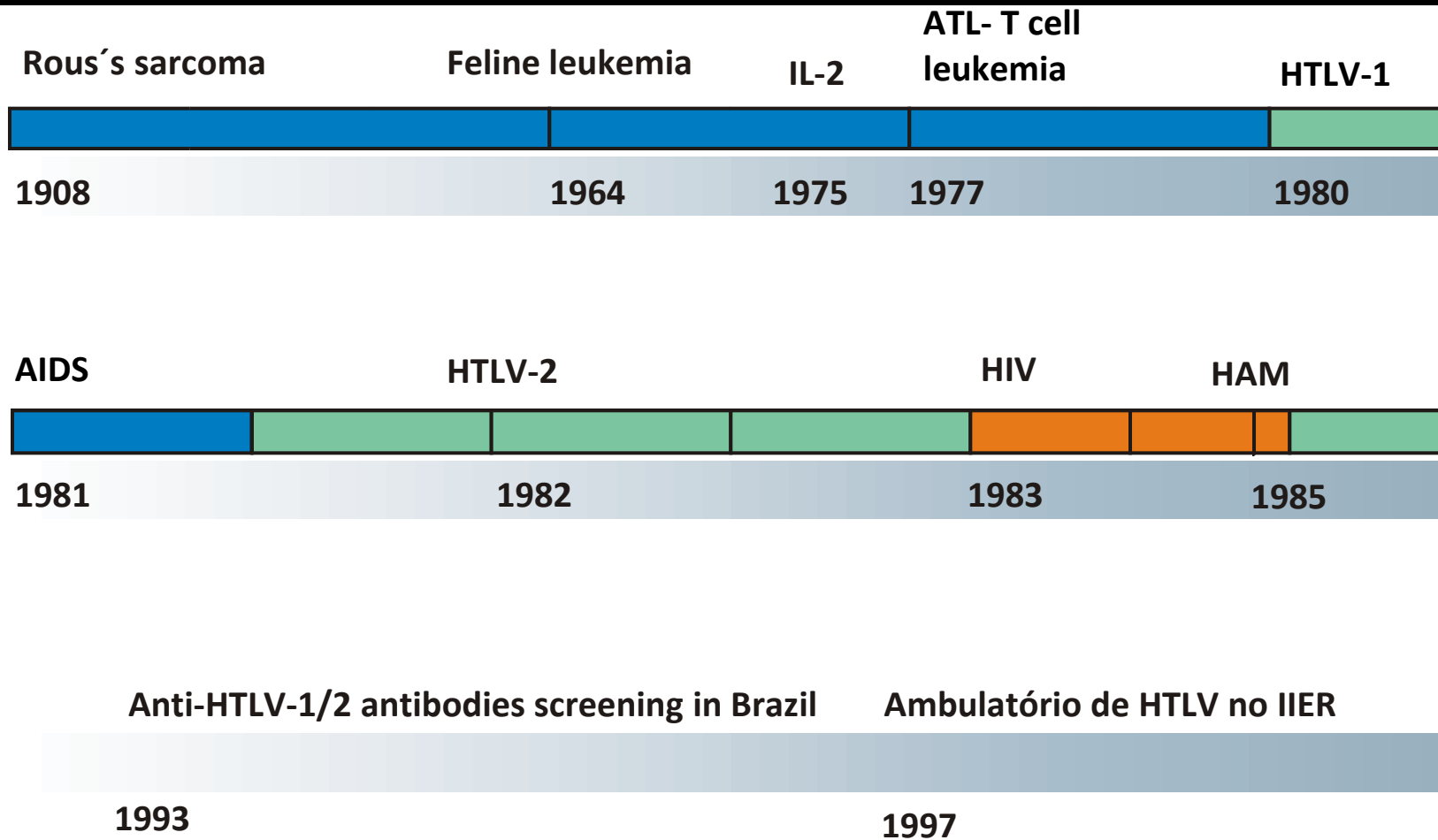
A) HIV-1



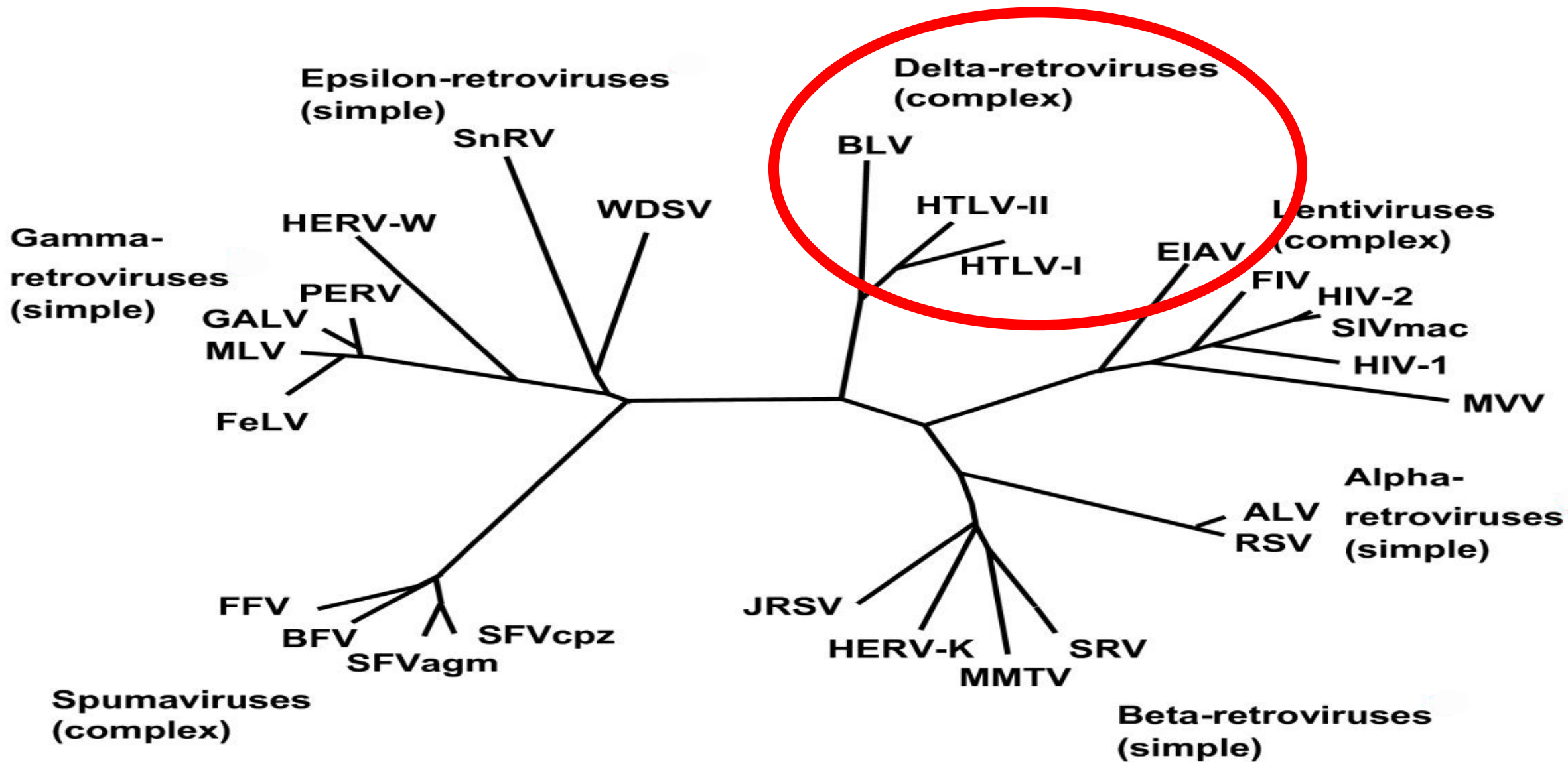
B) HTLV-1



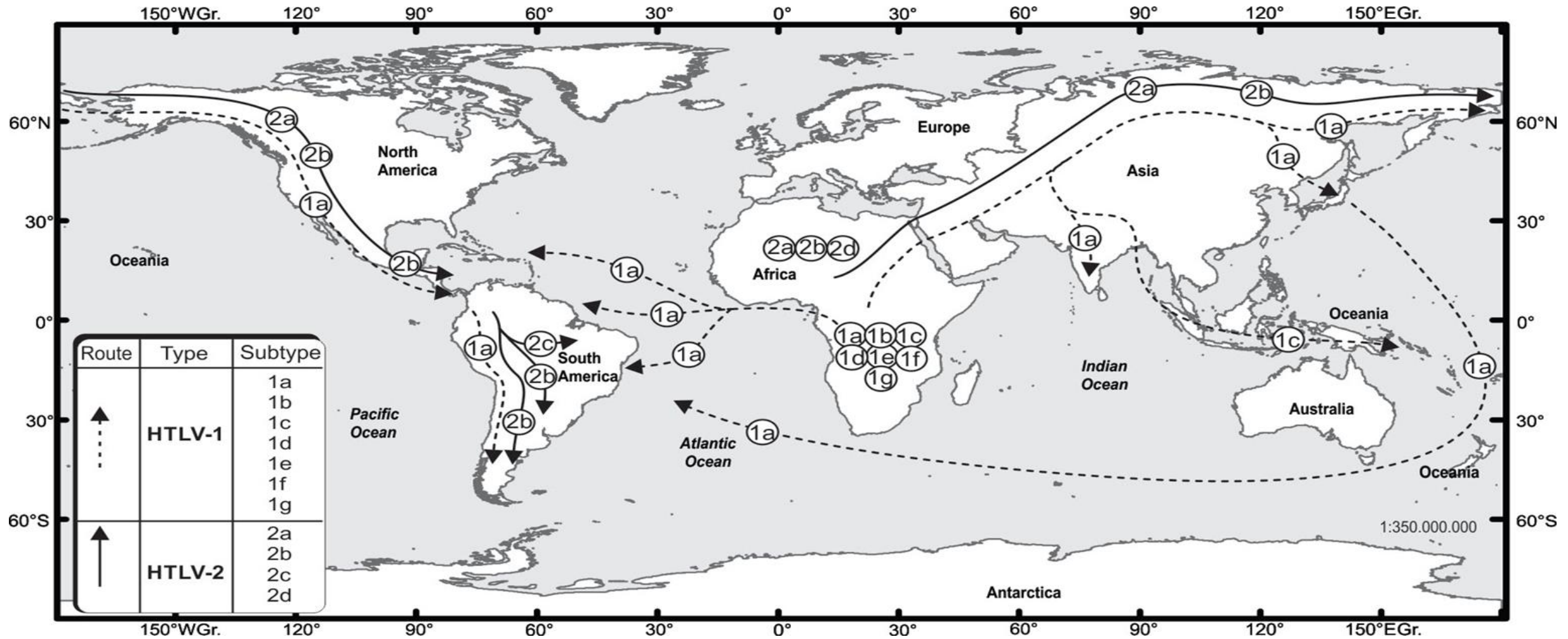
CRONOLOGIA DA EVOLUÇÃO DOS RETROVÍRUS



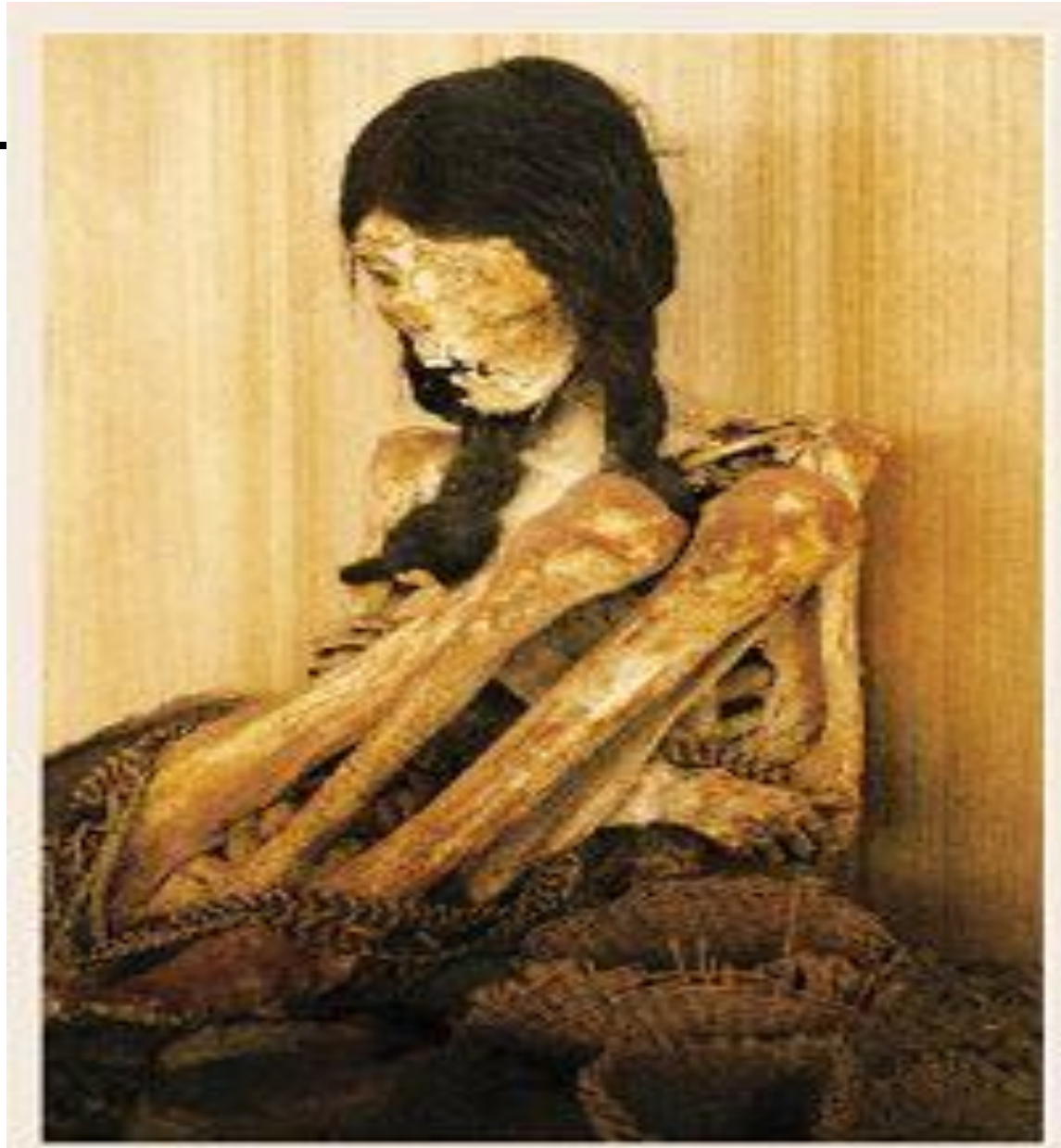
Árvore filogenética da família *retroviridae*



Disseminação do HTLV-1 e HTLV-2 pelo mundo

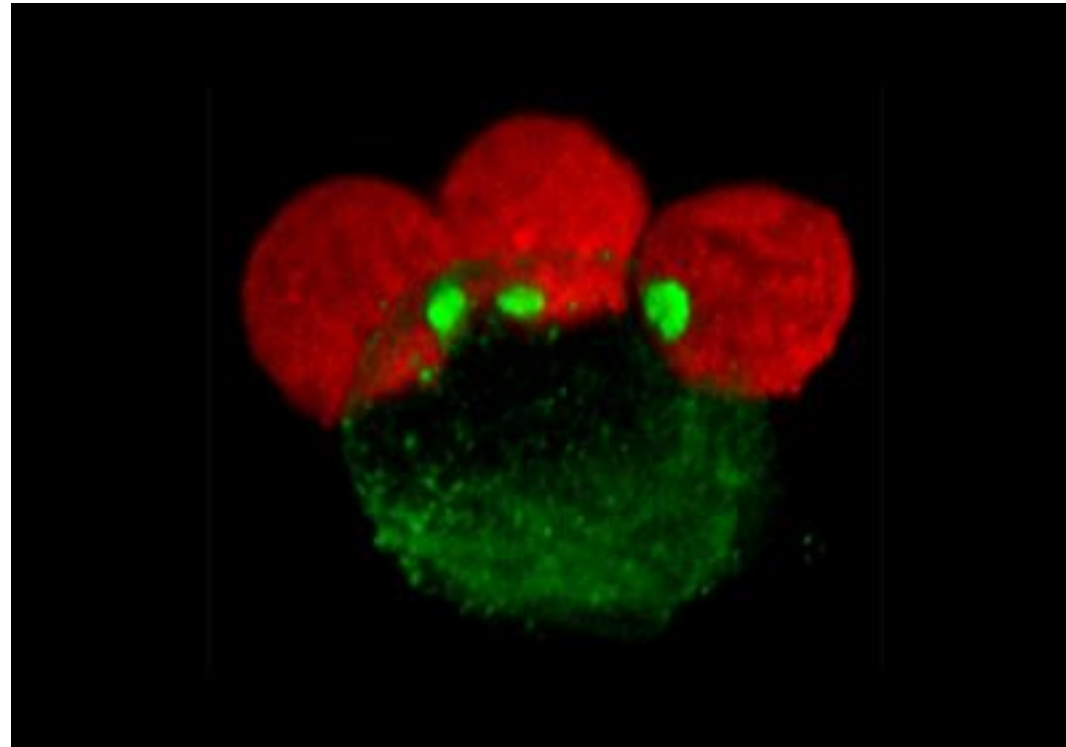


Múmia chilena revela presença do HTLV-1 nos Andes há mais de 1500 anos

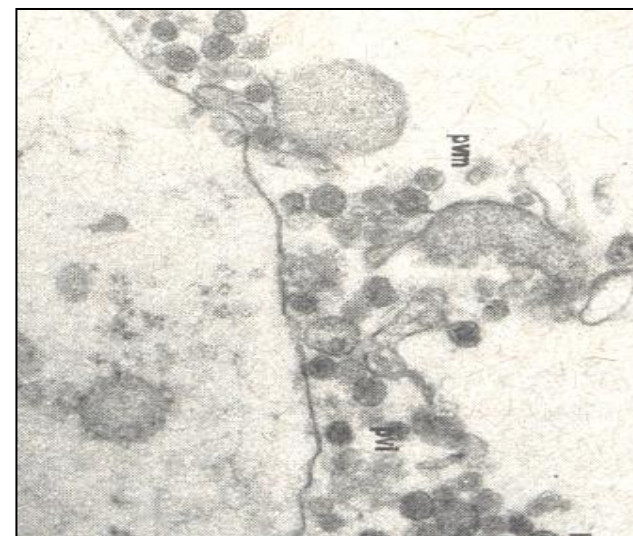
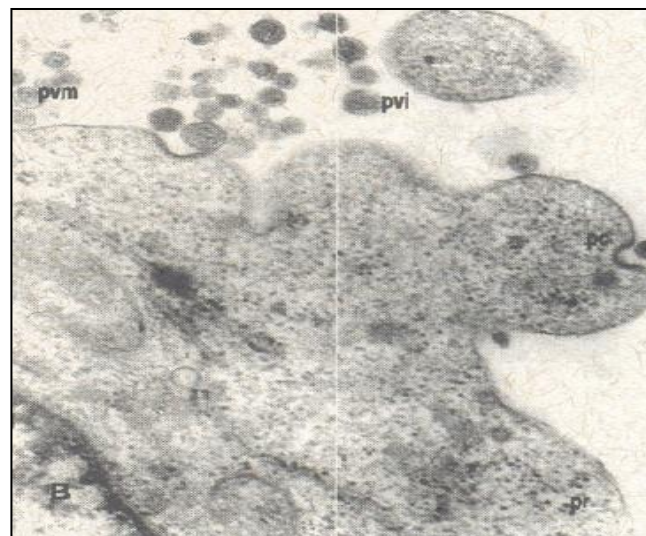
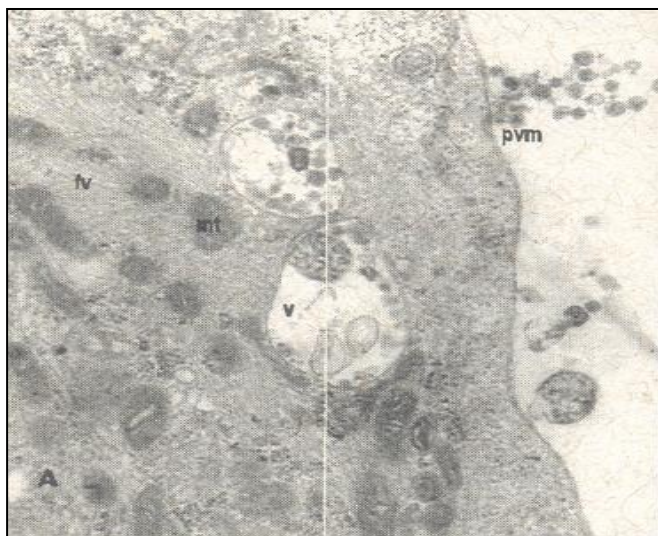


**Novak K., Nature Medicine,
vol 5, pg 1357 (1999)*

Partícula viral infectando uma célula

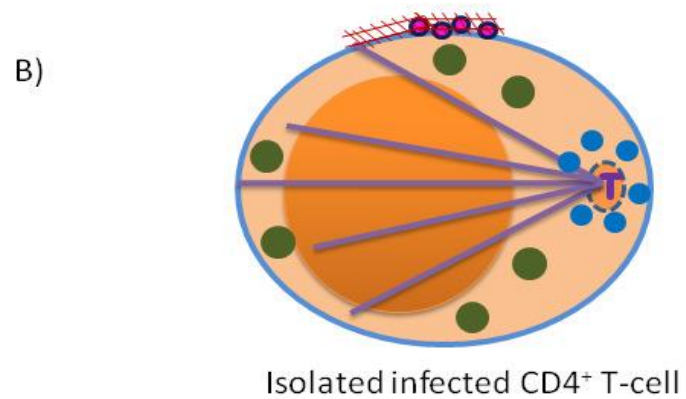
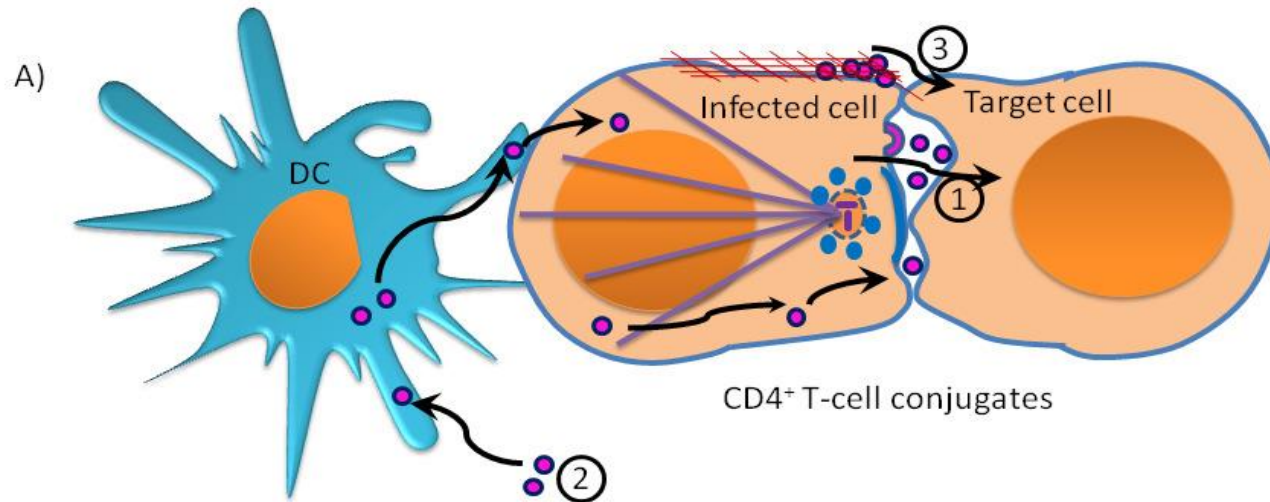


Partícula viral infectando uma célula: Brotamento

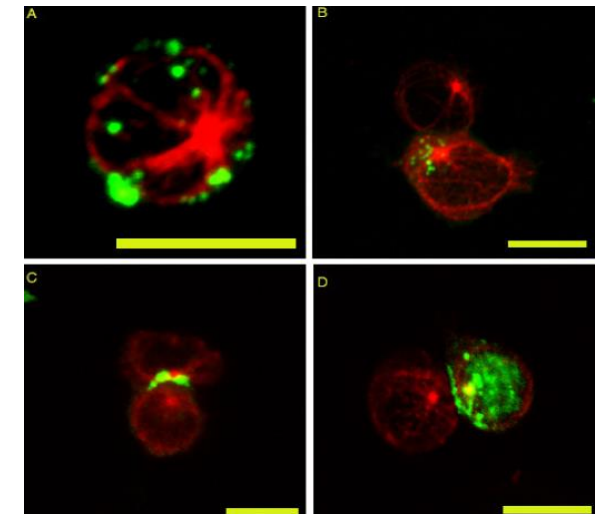


(Microfotografia de autoria de Olga Pfeilsticker, ICB, UFMG).

TRANSMISSÃO CÉLULA-CÉLULA DO HTLV



- Tax protein
- Gag protein cluster
- ☪ Virus budding
- Virion
- DC Dendritic cell
- ▨ Biofilm-like structure



DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **Métodos de Triagem**

 - Ensaio imunoenzimático (1^a, 2^a , 3^a, 4^a 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

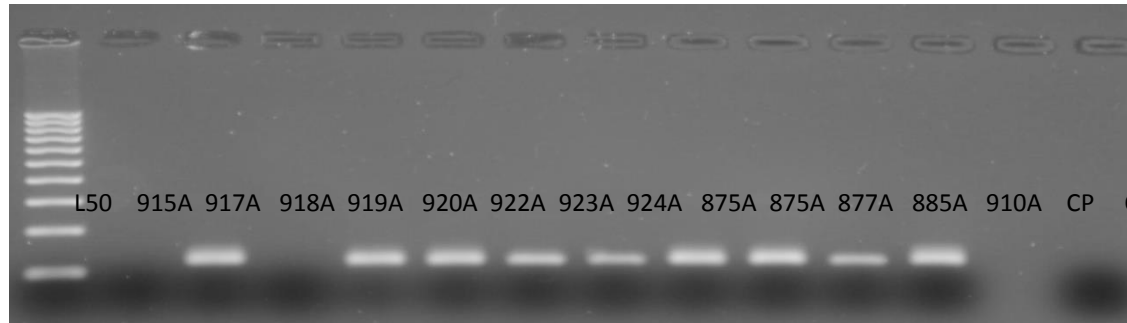


Western-Blot HTLV-1/2



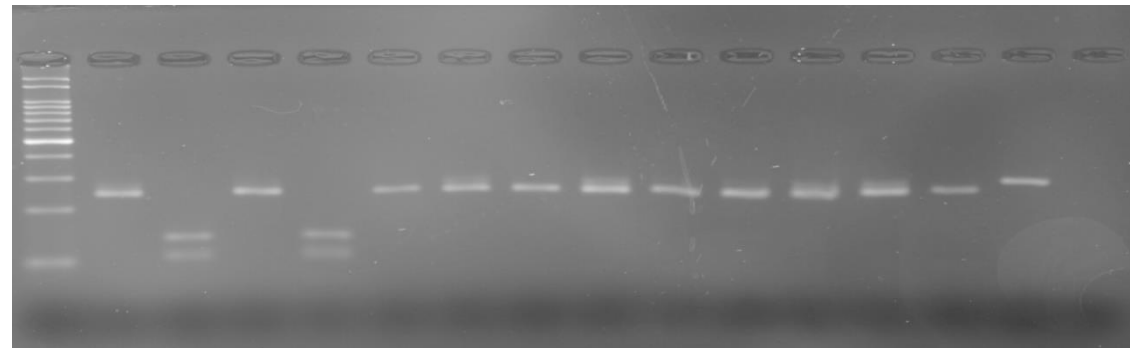
Nested PCR HTLV-1/2

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

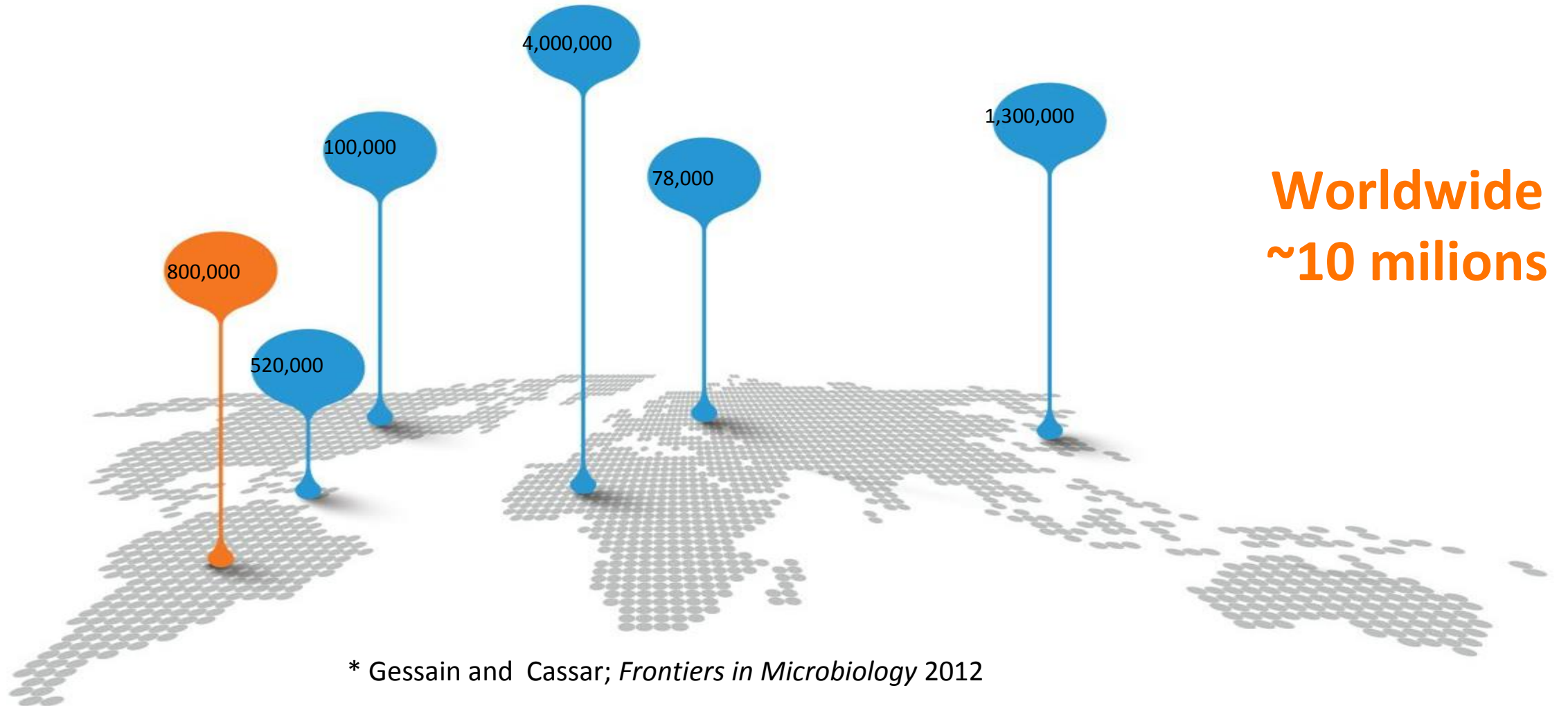


L50 915A 917A 918A 919A 920A 922A 923A 924A 875A 875A 877A 885A 910A CP CN

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



Epidemiology



* Gessain and Cassar; *Frontiers in Microbiology* 2012

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

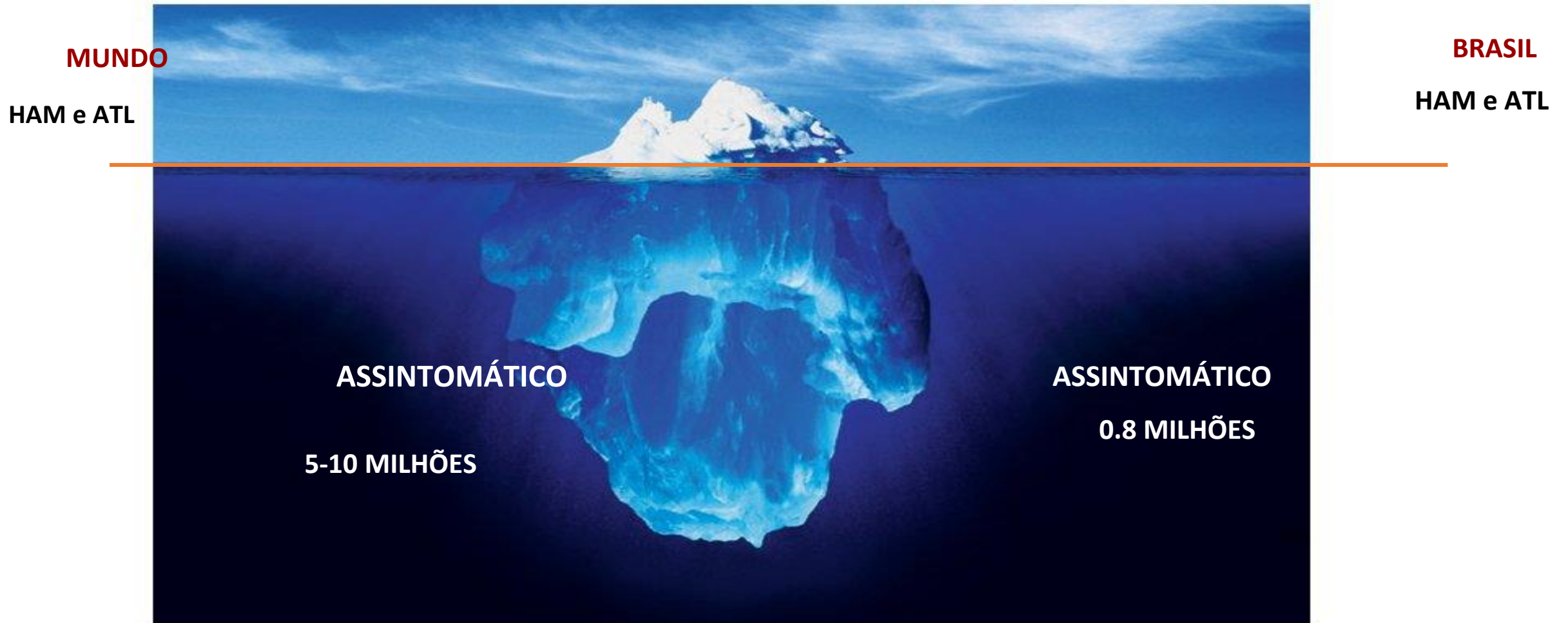
Brasil e Nova York

EUA e Europa

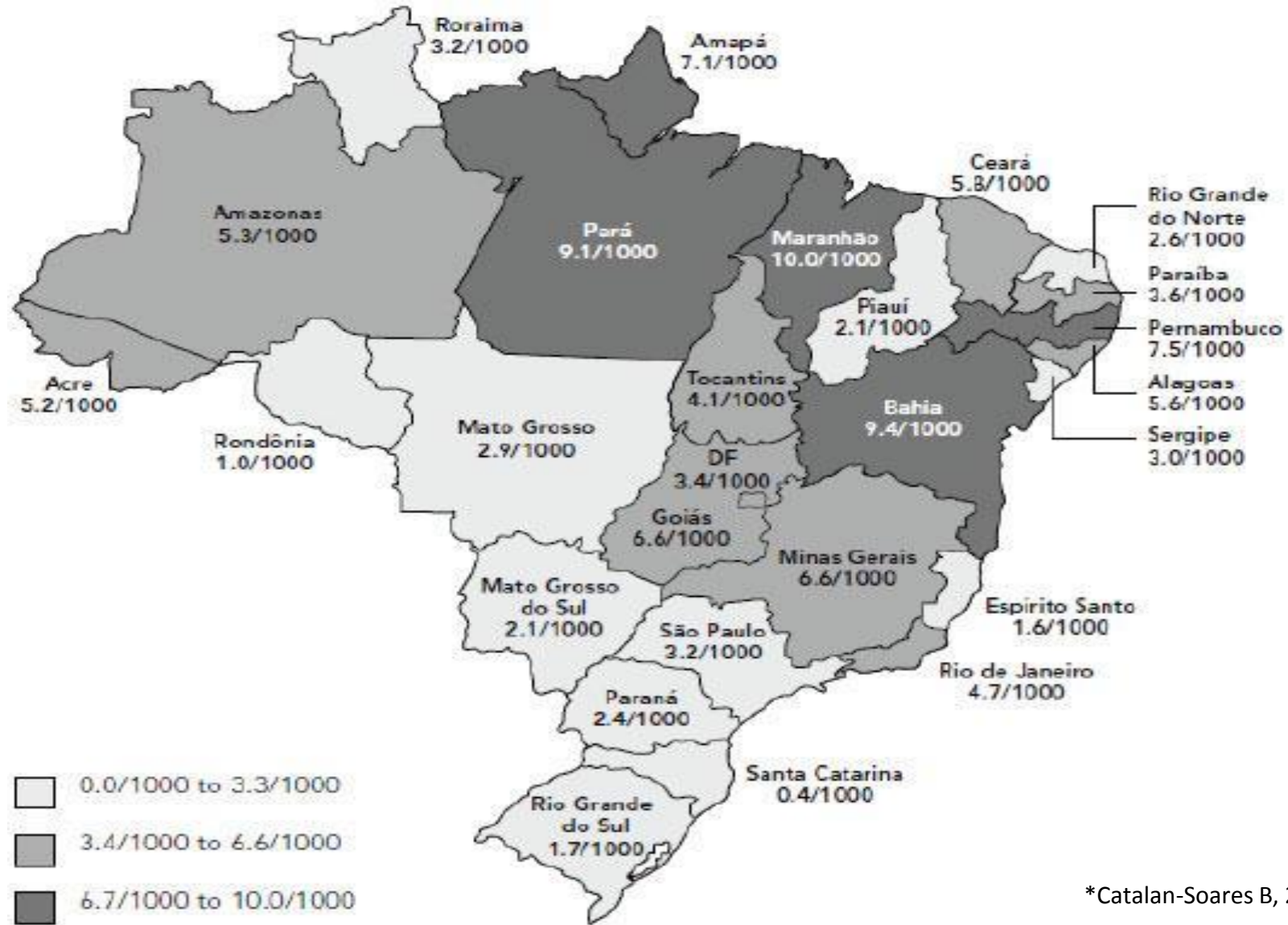
HTLV-1 -

HTLV-2 -

ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PESSOAS INFECTADAS PELO HTLV-1 NO BRASIL E NO MUNDO



Prevalência no Brasil



Distribuição nacional das taxas de prevalência de infecção pelo HTV-1

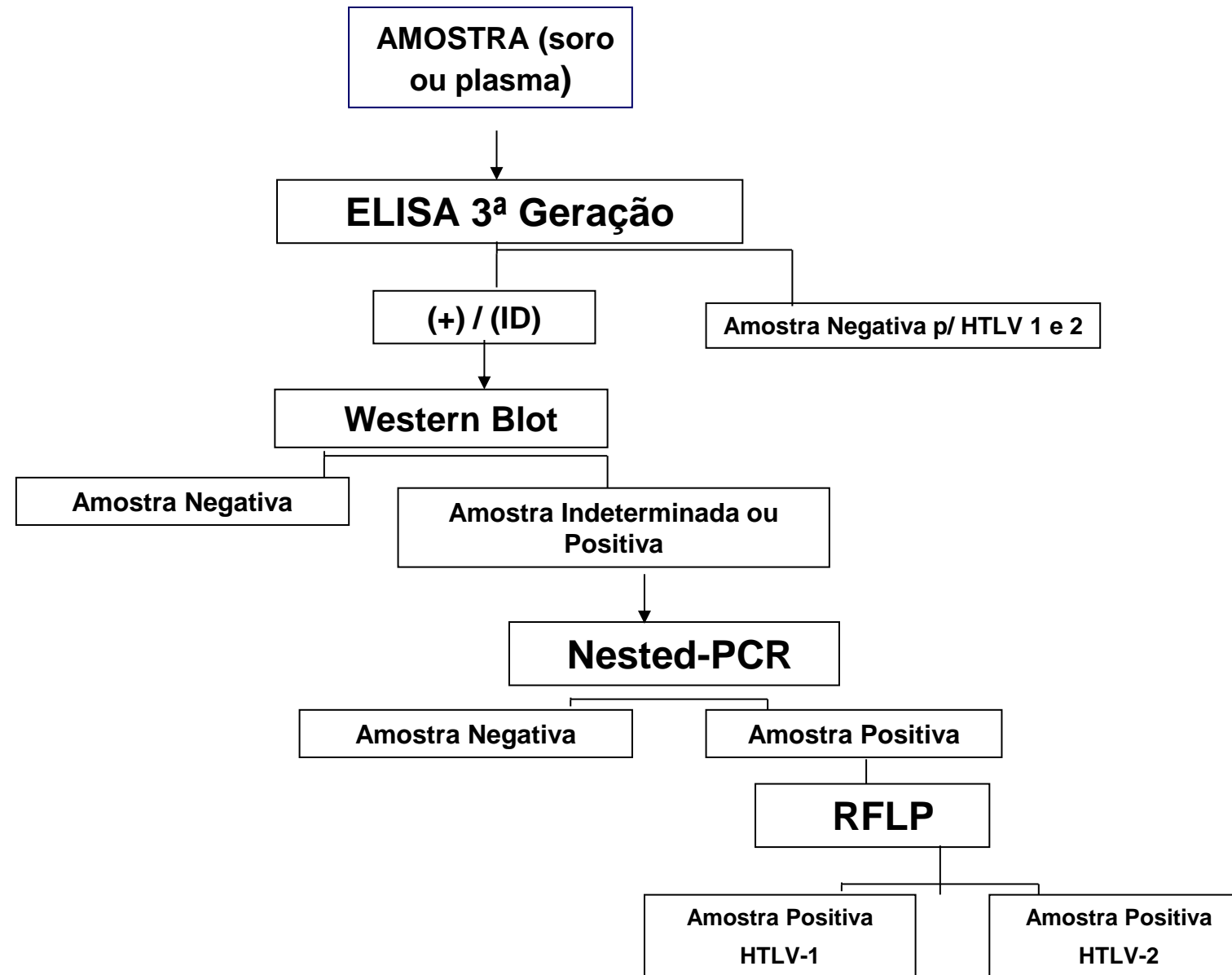
Regiões e Unidades Federadas	População ¹	Taxa de prevalência ² HTLV (por 1.000)	Infectados estimados HTLV+	HAM/TSP
Norte	16.460.116		111.611	5.579
Acre	834.193	5,2	4.338	217
Amazonas	4.085.291	5,3	21.652	1.082
Pará	8.397.604	9,1	76.418	3.821
Amapá	803.798	7,1	5.707	285
Roraima	526.394	3,2	1.684	84
Rondônia	1.812.836	1,0	1.812	90
Nordeste	57.379.638		396.567	19.726
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
Sudeste	87.180.141		369.621	18.481
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
Centro-Oeste	17.509.514		66.789	3.339
Distrito Federal	3.059.587			

PROJEÇÃO DE PESSOAS INFECTADAS NO BRASIL

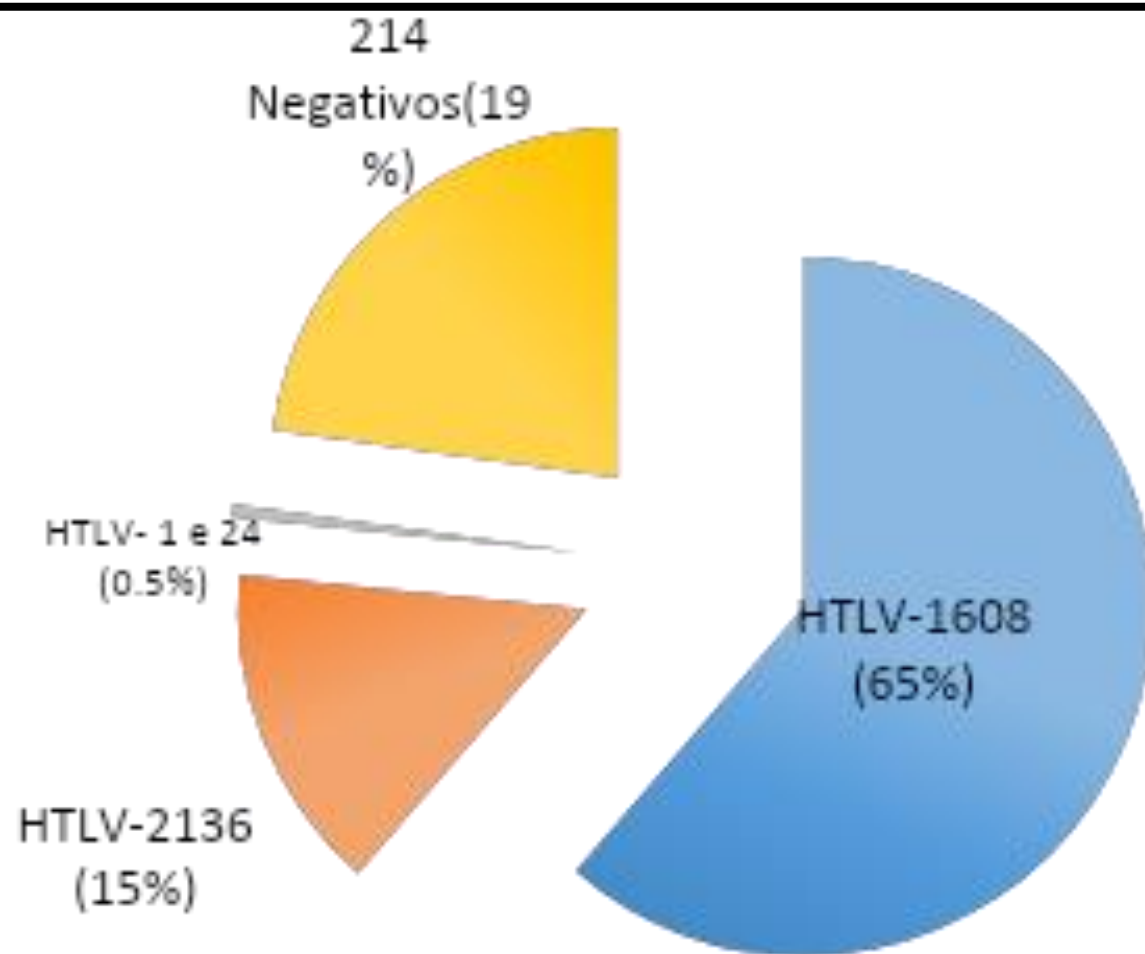
- População em 2018: 210.755.799 milhões de pessoas;
(Mulheres: 97.348.809)
- Considerando uma média de 0.5% de prevalência:

Estima-se que 1 milhão de brasileiros são portadores do HTLV-1.

Fluxograma de Diagnóstico HTLV (IIER/IMTSP/USP)



Distribuição HTLV-1 e HTLV-2



Estimativa de pessoas vivendo com HTLV no Brasil - projeção 2020

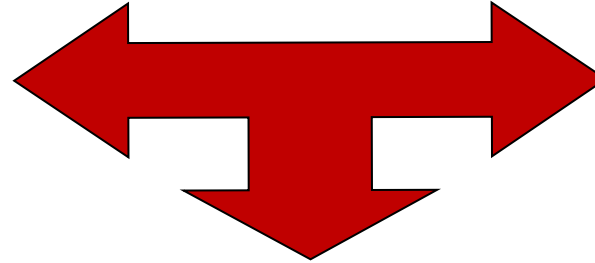
Regiões e Unidades Federadas	População ¹	Taxa de prevalência ² HTLV (por 1.000)	Infectados estimados HTLV+	HAM/TSP
Norte	16.460.116		111.611	5.579
Acre	834.193	5,2	4.338	217
Amazonas	4.085.291	5,3	21.652	1.082
Pará	8.397.604	9,1	76.418	3.821
Amapá	803.798	7,1	5.707	285
Roraima	526.394	3,2	1.684	84
Rondônia	1.812.836	1,0	1.812	90
Nordeste	57.379.638		396.567	19.726
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
Sudeste	87.180.141		369.621	18.481
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
Centro-Oeste	17.509.514		66.789	3.339
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
Sul	29.705.699		49.326	2.466
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
Total	208.235.108		993.913	49.591

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

TRANSMISSÃO

SANGUÍNEA

- Transfusão produtos celulares infectados;
- Agulhas contaminadas.



SEXUAL

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

VERTICAL

- Amamentação;
- Transplacentária.

Transmissão Vertical

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;

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

Familiar origin



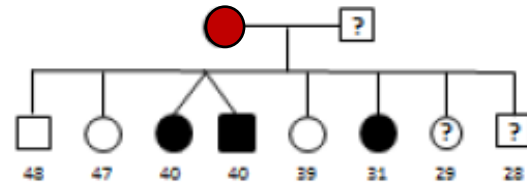
Agregação familiar

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

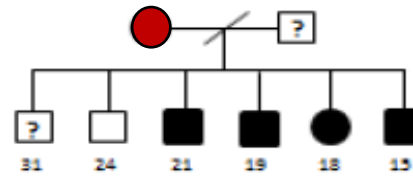
5 apresentavam prole com três ou mais filhos soropositivos para HTLV-1

Heredogramas de núcleos familiares com filhos soropositivos para HTLV-1

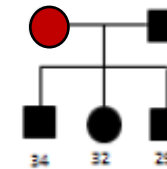
A – Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo



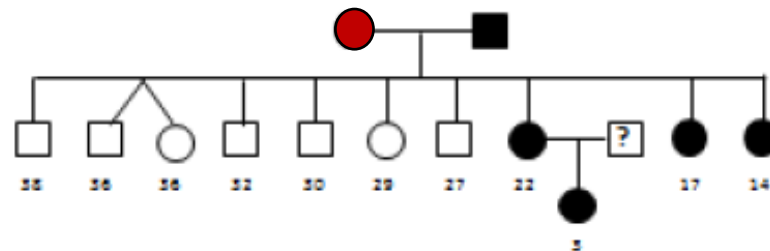
B – Núcleo familiar com transmissão vertical a partir de mãe natural de São Paulo. Sobrinha faleceu com ATL.



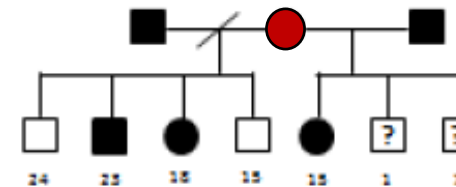
C – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical. Mãe natural de São Paulo filha de japoneses.



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



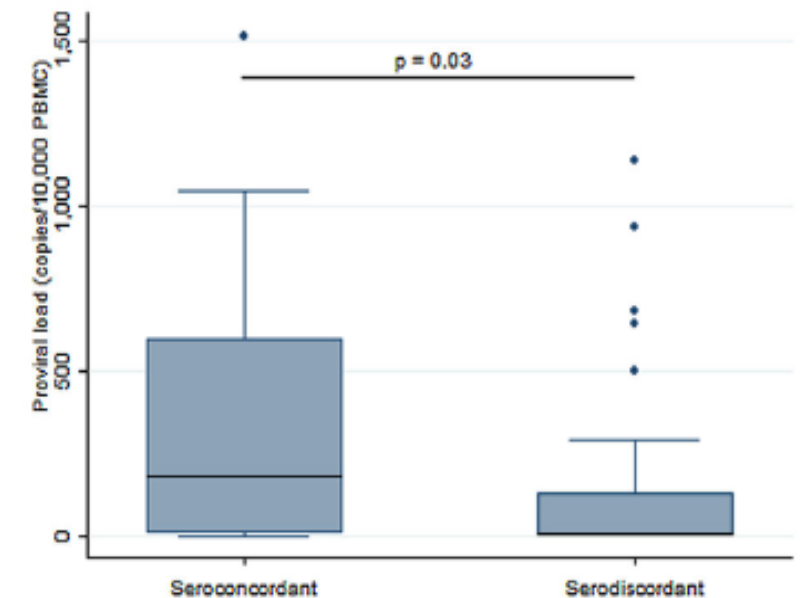
E – Núcleo familiar com transmissão sexual e vertical a partir de mãe natural de São Paulo



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

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 _{95%}	<i>p</i>
Tempo de relacionamento (anos)	1,10	1,01 - 1,19	0,031

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

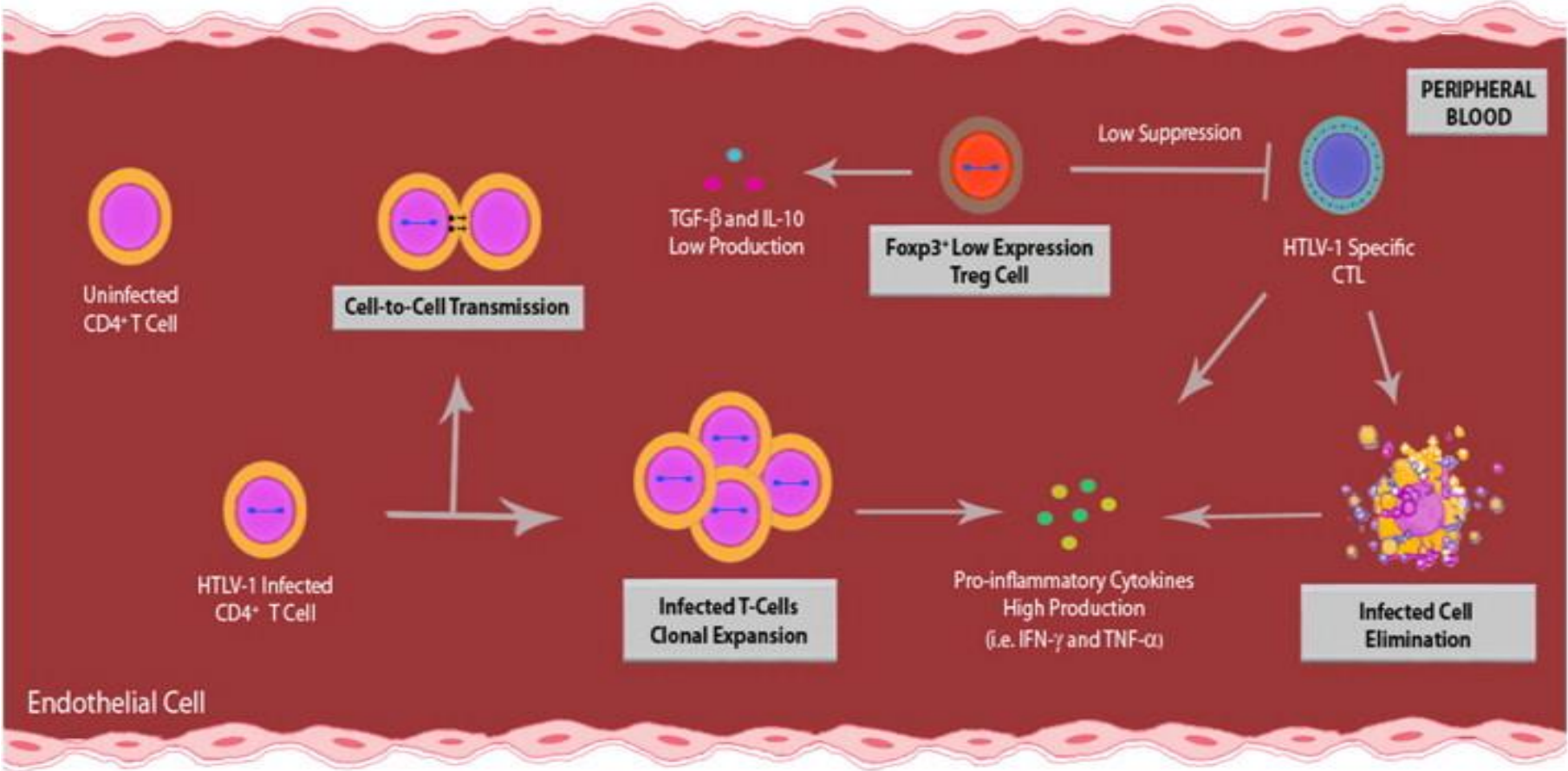
E' SÓ SEGUIR O FIO DA MEADA QUE E' HTLV-1



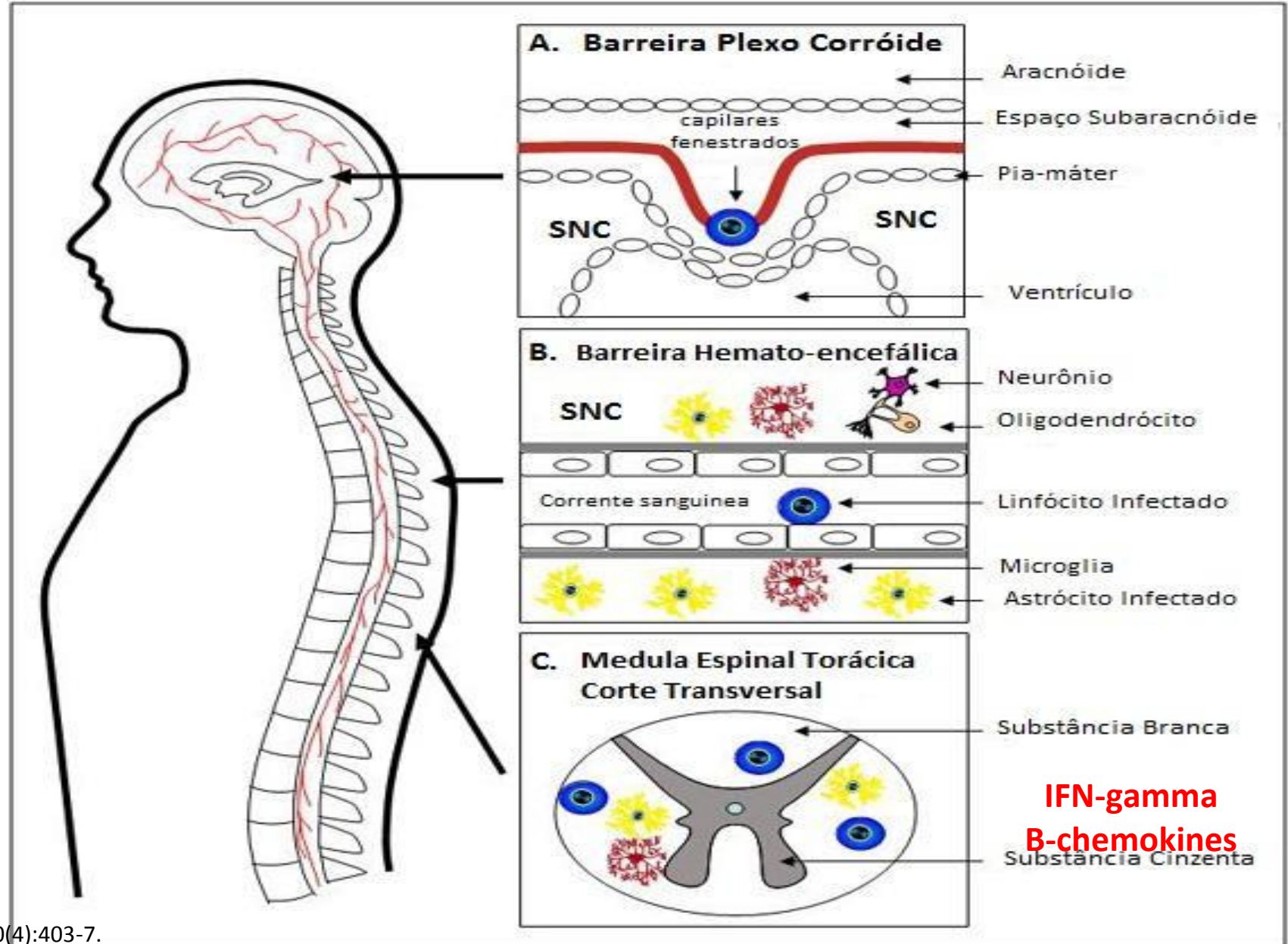
NdNl

Patogenia

Resposta Imune anti-HTLV-1



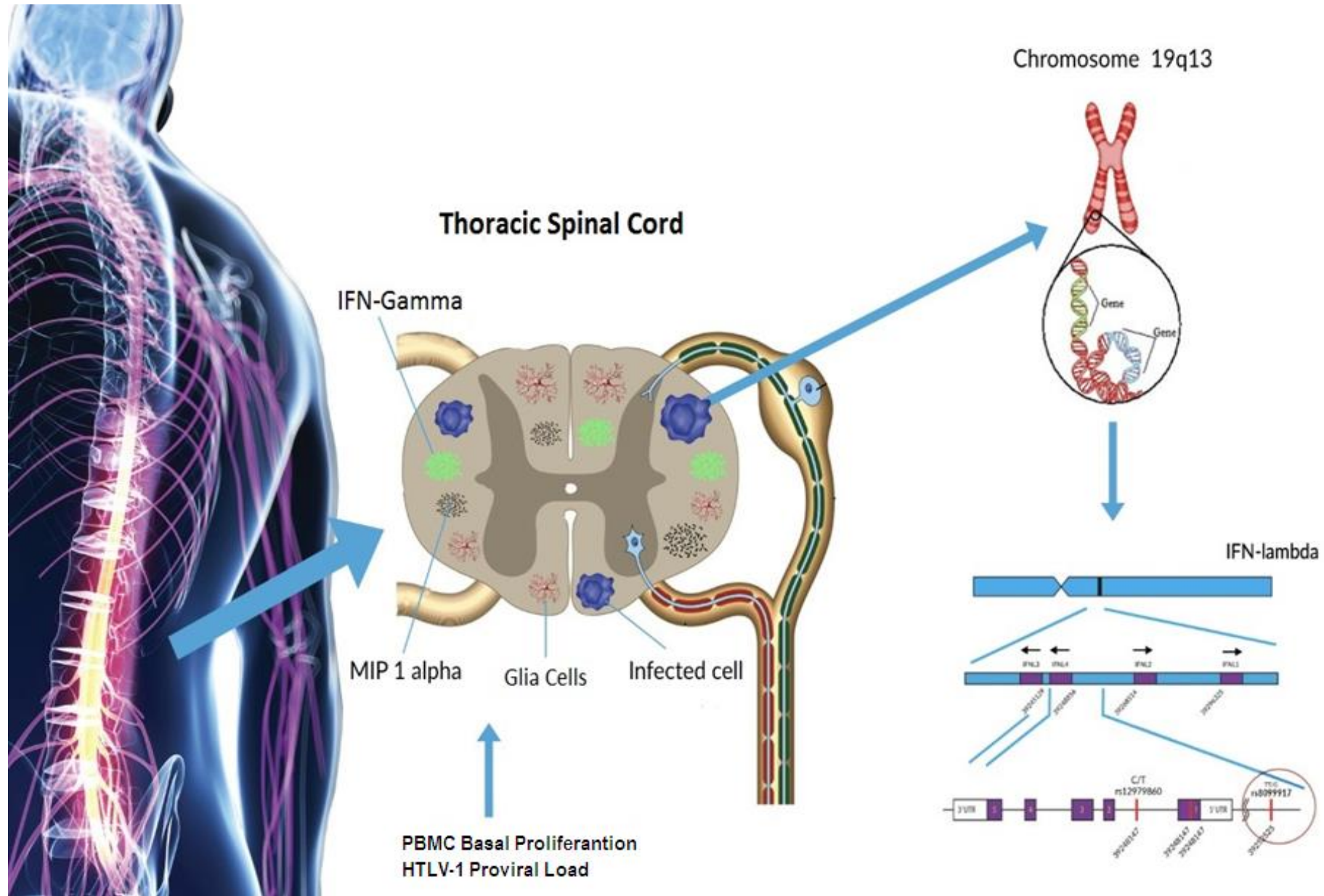
HAM/TSP



*Montanheiro PA & Casseb J et al. Scand J Immunol. 2009;70(4):403-7.

*Montanheiro P & Casseb J, et al., J Neuroimmunol. 2007 Aug;188(1-2):138-42.

HYPOTHESIS



Aspectos clínicos

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

Características clínicas da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)

Leucemia com linfócitos circulantes anormais (células em flor)

Linfadenopatia periférica generalizada

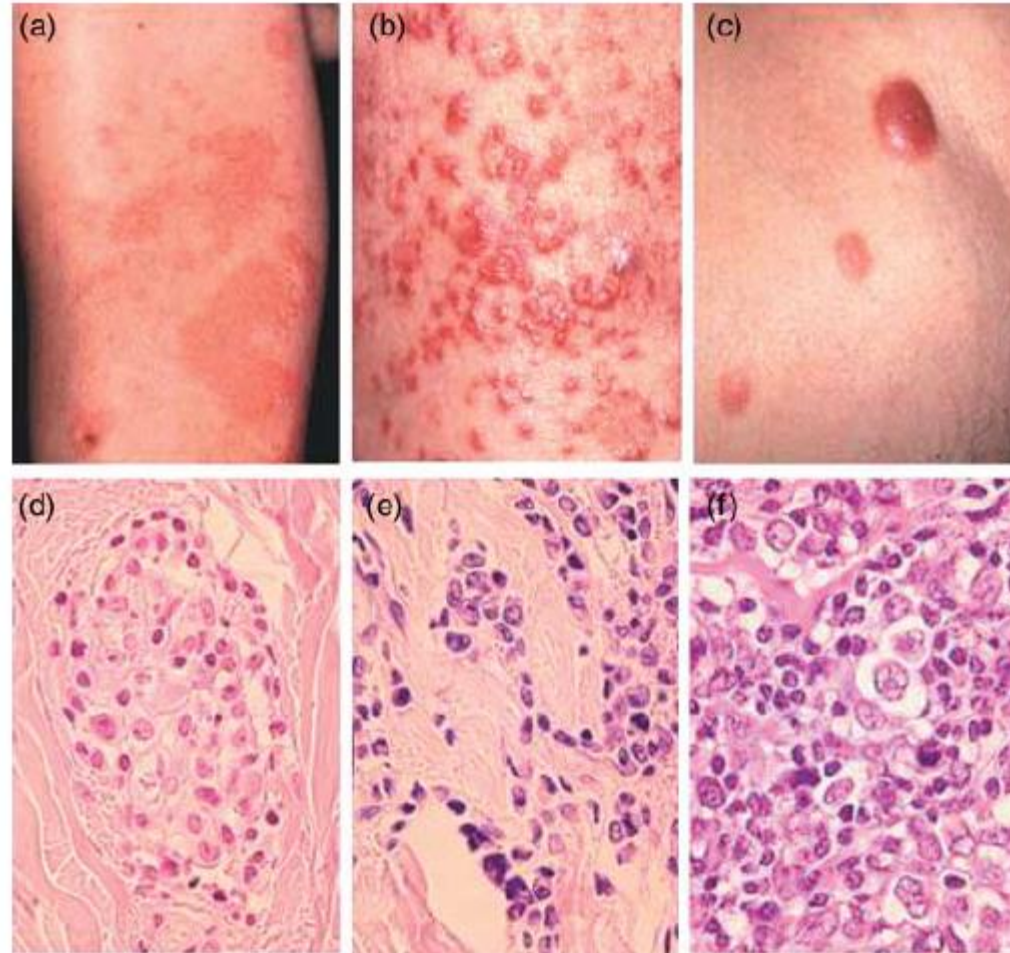
Hepatomegalia e testes de função hepática anormais

Esplenomegalia

Lesões líticas nos ossos

hipercalcemia

Achados clínicos e histopatológicos da Leucemia de células T do adulto (ATL)



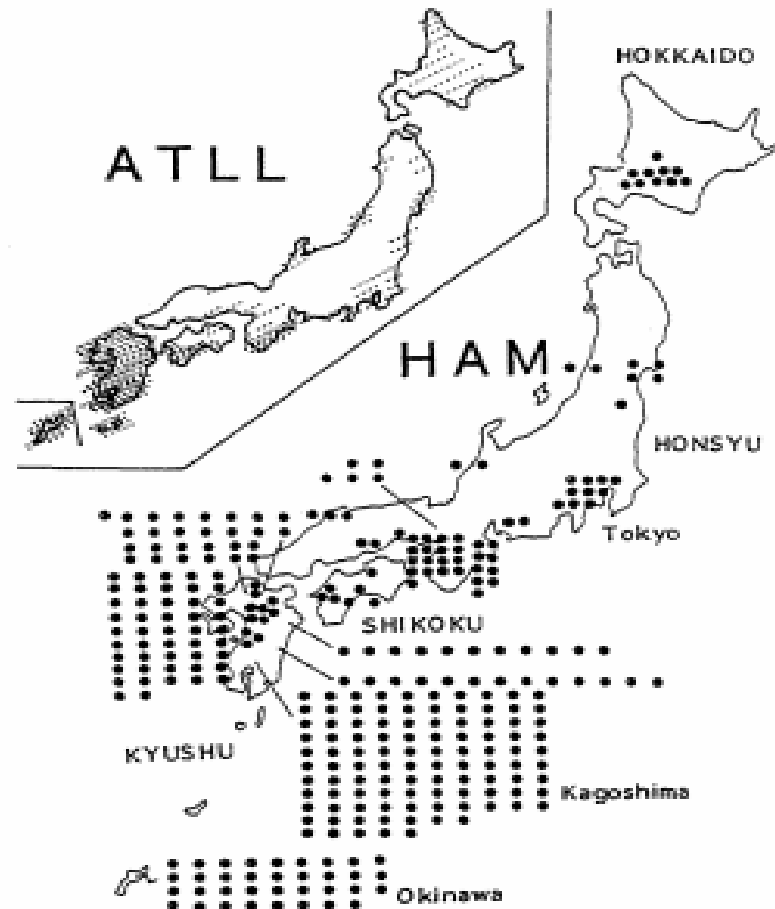
2. The History of Discovery and Clinico-epidemiology of HTLV-I-Associated Myelopathy(HAM)

Mitsuhiro OSAME and Akihiro IGATA

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

em 1985

DISEASE DISTRIBUTION IN JAPAN



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**

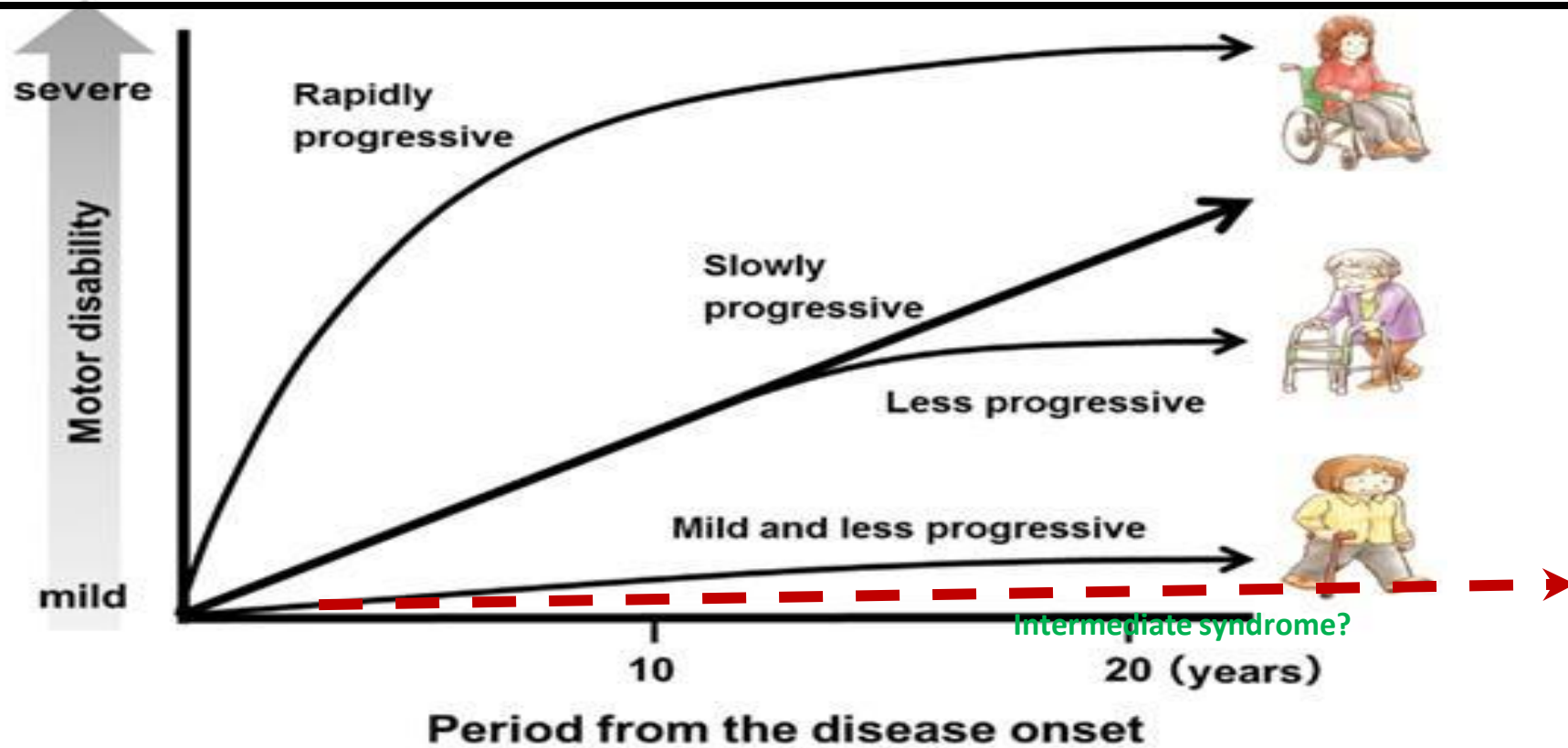
Incontinência urinária e impotência sexual

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

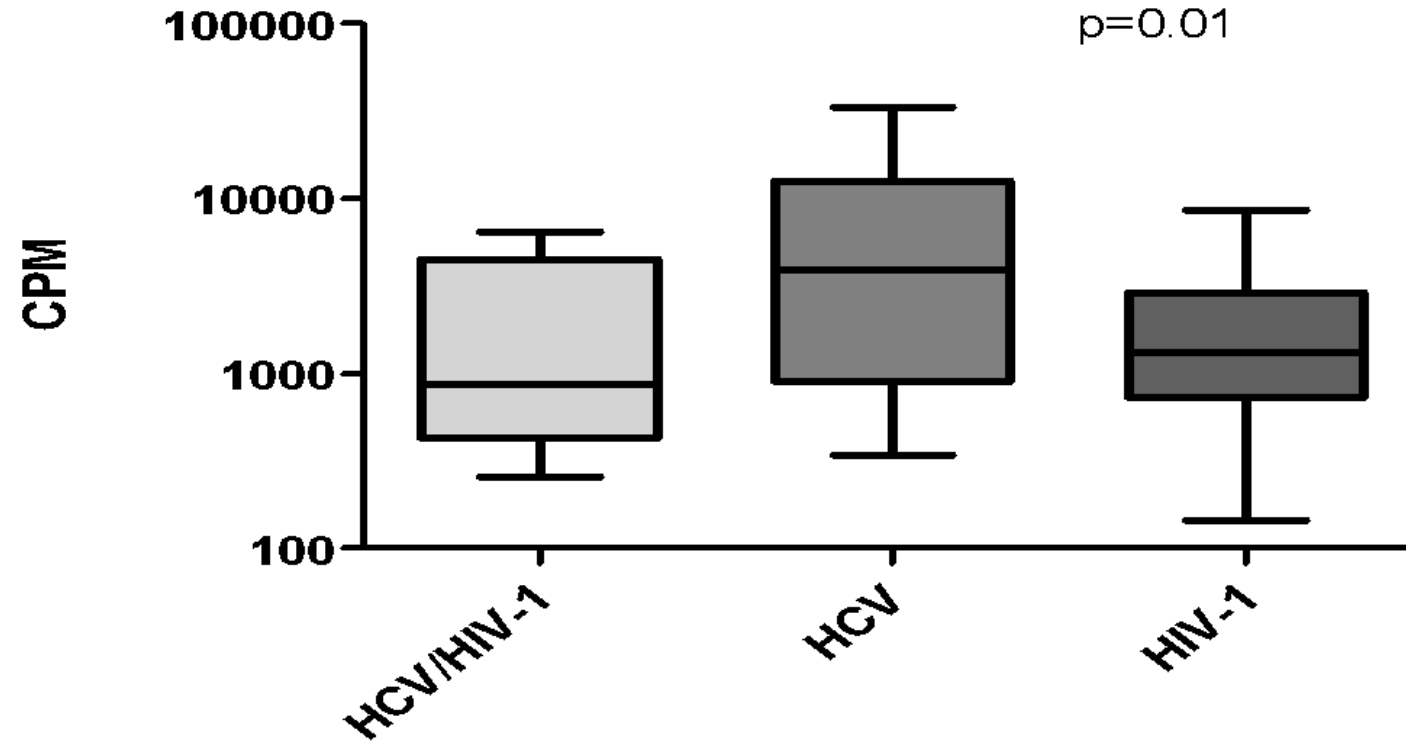


Dermatite infectiva no adulto: Uma nova síndrome associada ao HTLV-1?

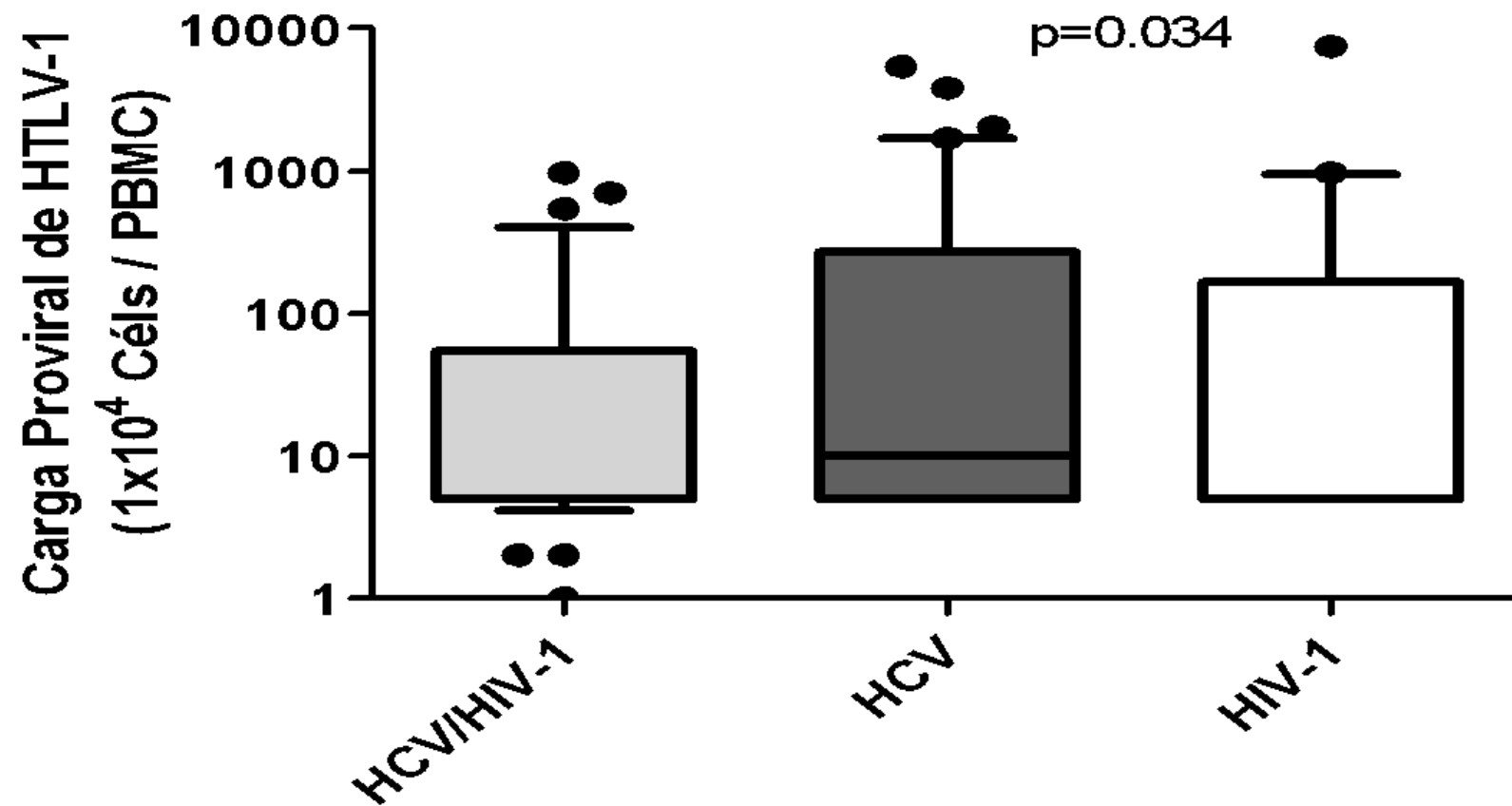


Figure 1. Case 2. infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) - Erythematous scaly lesions on face and scalp.

Linfoproliferação Basal em Pacientes Coinfectados com HTLV-1



Carga Proviral de HTLV-1 em pacientes coinfectados



Prevention – Japan strategies

- Mais de 1.2 milhões de portadores, com 800 casos de ATL diagnosticados a cada ano;
- Risco de ATL em homens 6.6% e 2.1% nas mulheres;
- HAM/TSP, risco entre 2% a 0.25% ao longo da vida;

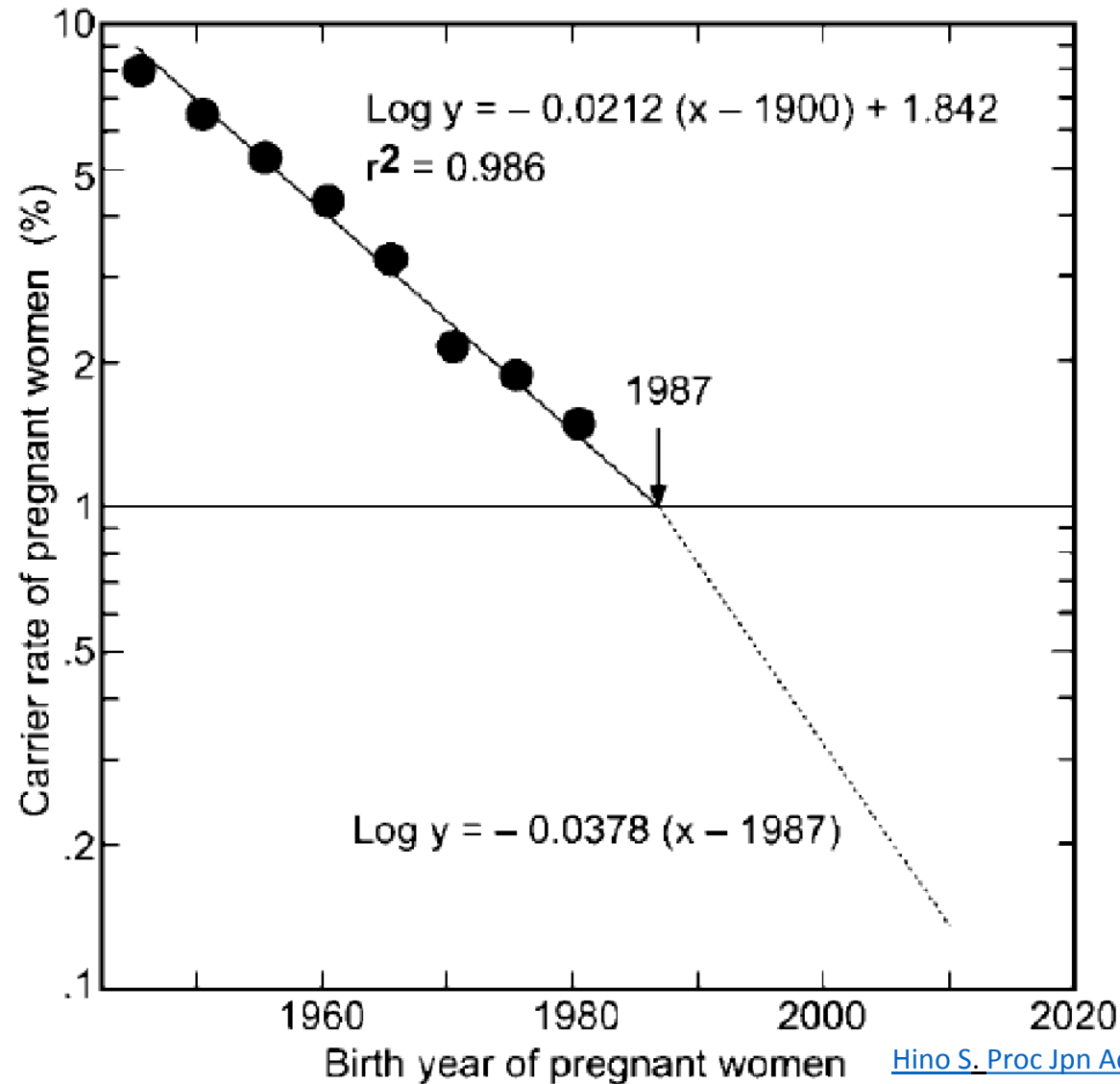
Evolução:

- 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



AÇÕES NECESSÁRIAS

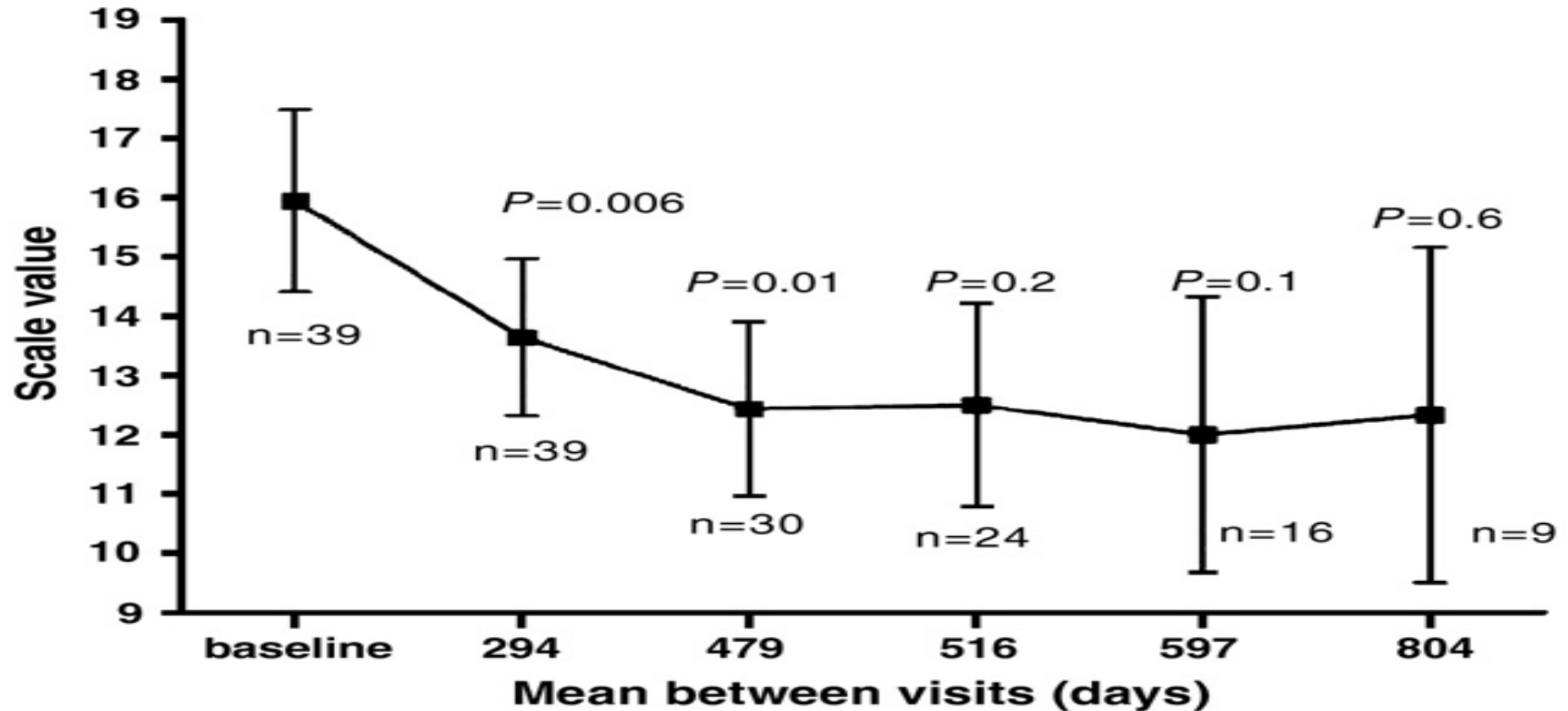
- A infecção é desconhecida pelo público em geral e pelos profissionais de saúde, em particular.
- **Teste confirmatório é sempre necessário**
- Ênfase na distinção com infecção pelo HIV
- **Possibilidade do vírus estar presente no(a) companheiro(a) em outros membros da família (pai, mãe, irmãos, filhos)**

- Mães soropositivas: não amamentar (↓transmissão materna de ~ 24% para 2,5%)
- Não doar sangue, sêmen, leite materno, órgãos ou outros tecidos
- **Necessidade do uso de preservativo**
- Testar todos os filhos de mulheres infectadas, mães e amas de leite de indivíduos infectados e testar e orientar o companheiro(a)

TERAPIAS ANTI-HAM/TSP

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

Uso do solumedrol (1g/ev) e melhora de 25% na escala de incapacidade



LINHA DE CUIDADO DA PESSOA VIVENDO COM HTLV

PERSPECTIVAS

- Dificuldades no diagnóstico laboratorial: WB e immuno Blot tem custo elevado; e a PCR não está disponível na Rede Pública;
- Difícil reconhecimento dos sinais e sintomas neurológicos precoces da HAM;
- Presença de síndromes clínicas na fase “assintomática”, como ex. # pele e mucosas;
- Diagnóstico precoce na gestação, principalmente em pessoas de áreas endêmicas;
- Centros de referência em HTLV compostos por multiprofissionais capacitados;
- Instruir centros de reabilitação no diagnóstico da HAM;
- Atendimento nos Centros de Reabilitação (Fisioterapia e Terapia Ocupacional), exemplo Rede Lucy Montoro.

On Sun, Aug 19, 2018 at 1:49 AM

Fabiola Aghakhani Zandjani-Martin <fabiola.martin@uq.edu.au>

Dear Graham

Many thanks for your perseverance and your patience.

This is a very good manuscript and will be very useful to so many clinicians all over the world.

I just had an email from a patient from Saskatoon who says that has been diagnosed with HTLV-1 and has neurological symptoms but was sent home without follow up with the message: **there is no treatment for you.**

This is shocking especially since from what he is describing to me his disease is active and of recent onset.

Our document makes it clear:
use corticosteroids if no absolute contraindications
Initiation followed by maintenance and use it for a long time up to 4 years

Thank you and please do not hesitate to let me know if I can be of further help.

Kind regards

Fabiola

NAP: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Retrovírus

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
www.napretrovirus.com.br
www.htlv.com.br

NAP: Núcleo de Apoio à Pesquisa em Retrovírus



Agradecimentos

SERVIÇO DE HTLV –
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA “EMÍLIO RIBAS”

- Augusto C. Penalva de Oliveira
- Michel Haziot
- Rosa Marcusso

IMTSP/FMUSP/Dermatologia/LIM56

- Beatriz Pelegrina
- Biatriz Del Vecchio
- Claudete Ferreira
- Gabriela Prates
- George G. Souza
- Mariana Monteiro
- Patrícia Cordeiro
- Tatiane Assone
- Victor A. Folgosi
- Maira Pedreschi



PORTAL DAS
RETRO
VIROSES



Centros Participantes



FUNDAÇÃO
PRO-SANGUE
HEMOCENTRO DE SÃO PAULO



Hemocentro RP
Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto



Berkeley
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

UCSF

University of California
San Francisco



**Blood Systems
Research Institute**

UCDAVIS
UNIVERSITY OF CALIFORNIA