

Leucemia-Linfoma de células T do adulto associada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T Humanas do Tipo I (HTLV-1): uma revisão abrangente

Leucemia-Linfoma de células T do adulto associada à infecção pelo vírus linfotrópico de células T Humanas do Tipo I (HTLV-1): uma revisão abrangente

DOI:10.34119/bjhrv7n1-159

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 12/01/2023

Franciele Maria Pires Arêdes

Especialista em Cirurgia Geral pelo Hospital Municipal de Governador Valadares
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares
Endereço: Av. Dr. Raimundo Rezende, 330, Governador Valadares, CEP: CEP: 35053-680
E-mail: francielearedes@hotmail.com

Geovane Henrique Gonçalves

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora – campus Governador Valadares
Endereço: Av. Dr. Raimundo Rezende, 330, Governador Valadares, CEP: CEP: 35053-680
E-mail: geovanehe@gmail.com

Alencar Arêdes Pires

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo
Endereço: Av. Forrava-te Rossi, 2930, Martineli, Colatina, CEP: 29704-426
E-mail: alencar.aredes@hotmail.com

Isabela Carneiro Parmagnani

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo
Endereço: Av. Fioravante Rossi, 2930, Martineli, Colatina, CEP: 29704-426
E-mail: iparmag@terra.com.br

Lucas Carneiro Parmagnani

Graduando em Medicina
Instituição: Faculdade Multivix de Vitória
Endereço: Rua José Alves, 135, Goiabeiras, Vitória, CEP: 29075-080
E-mail: lukasparmag@gmail.com

RESUMO

A Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) é uma condição hematológica rara e agressiva, frequentemente associada à infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-1). Esse vírus é endêmico em várias regiões do mundo. No Brasil, encontra-se presente em todos os estados, com prevalências variadas, sendo estimado cerca de 2,5 milhões de infectados¹. A interação entre o HTLV-1 e as células do sistema imunológico

desencadeia alterações genéticas e imunológicas, resultando na transformação maligna das células T e no desenvolvimento da ATLL². Classifica-se em quatro formas clínicas distintas: indolente, crônica, linfomatosa e aguda. Embora a maioria das pessoas infectadas pelo HTLV-1 não desenvolva sintomas, uma pequena proporção pode desenvolver complicações graves, incluindo leucemia/linfoma de células T do adulto³. Esta revisão atualiza conhecimentos epidemiológicos, fisiopatológicos, terapêuticos e principalmente diagnósticos do HTLV. O objetivo é permitir a suspeita etiológica do HTLV em suas diversas manifestações clínicas.

Palavras-chave: leucemia, linfoma de células T do adulto, vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I.

ABSTRACT

Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) is a rare and aggressive hematological condition, often associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-1) infection. This virus is endemic in various regions of the world. In Brazil, it is present in all states, with varied prevalences, being estimated about 2.5 million infected¹. The interaction between HTLV-1 and immune system cells triggers genetic and immunological changes, resulting in malignant transformation of T cells and development of ATLL². It is classified into four distinct clinical forms: indolent, chronic, lymphomatous, and acute. Although most people infected with HTLV-1 do not develop symptoms, a small proportion may develop serious complications, including adult T-cell leukemia/lymphoma³. This review updates epidemiological, physiopathological, therapeutic and mainly diagnostic knowledge of HTLV. The objective is to allow the etiological suspicion of HTLV in its various clinical manifestations.

Keywords: leukemia, adult T-cell lymphoma, human T-cell lymphotropic virus type I.

1 INTRODUÇÃO

A Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) é um tipo raro de linfoma não-Hodgkin, uma entidade clínica complexa e devastadora, caracterizada por uma proliferação descontrolada de células T maduras. Uma peculiar associação dessa condição hematológica é estabelecida com a infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-1), um retrovírus pertencente à família Retroviridae.⁴

O HTLV-1, descoberto na década de 1980, é reconhecido por sua capacidade de infectar predominantemente células T CD4+, desencadeando uma resposta imune persistente e, em alguns casos, contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, entre as quais a ATL se destaca.

A neoplasia de células T periféricas causada pelo HTLV-1 apresenta-se com leucocitose, caracterizando-se pela presença de linfócitos anormais e, clinicamente, por linfadenopatias, lesões de pele, disfunção de órgãos múltiplos decorrente da corrente invasão de células neoplásicas, além da presença de infecções oportunistas. Elevação dos níveis da enzima lactato desidrogenase e hipercalcemia são algumas características.⁵

Na série de casos brasileiros, 36% dos pacientes apresentaram alterações clínicas decorrentes de hipercalcemia como primeiros sinais da doença, ou seja, taquicardia ou arritmia cardíaca, sonolência com confusão mental, letargia, diminuição do fluxo urinário e insuficiência renal.⁶

2 EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) associada à infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-1) é influenciada por fatores geográficos e populações específicas. O HTLV-1 é predominantemente endêmico em regiões tropicais e subtropicais, com áreas como o sul do Japão, partes da África, Caribe, América do Sul e regiões do Oriente Médio apresentando uma prevalência mais significativa. A incidência de ATL está intimamente correlacionada com a distribuição geográfica do HTLV-1, sugerindo que a infecção viral desempenha um papel crucial na patogênese da doença, como bem destaca *Silva et al, 2023*; em sua pesquisa do tipo série histórica, que denotou discrepante número de casos ao analisar as diferentes regiões do estado da Bahia.⁷

O número exato de infectados pelo HTLV no mundo não é conhecido. Na América do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia e Peru), observa-se uma prevalência de 2% de soropositividade para HTLV-1 baseada em estudos em doadores de sangue. No Brasil, estudo realizado em doadores de sangue das 27 capitais, demonstrou uma distribuição heterogênea, com uma variação de 0,4/1000 em Florianópolis (SC) a 10/1000 em São Luís (MA). Destacam-se como estados de maior prevalência o Maranhão, Pará, Pernambuco e Bahia (6,7 a 10/1000). Apresentam-se com média prevalência o Acre, Amazonas, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Minas Gerais, Paraíba, Rio de Janeiro e Tocantins (3,4 a 6,6/1000). Os demais estados apresentam uma prevalência abaixo de 3,4/1000.⁸

Análise global dos casos demonstrou que as características clínicas do HTLV-1 no Brasil são semelhantes aos casos descritos no Japão e Caribe, com distribuição igual quanto ao sexo (homem/mulher 1:1), bem como, quanto à frequência dos subtipos da doença ao diagnóstico.⁹ predominaram as formas agudas da doença (60%), seguidas de linfoma (22%), crônico (10%) e indolente (8%) na análise dos casos registrados. Os aspectos clínicos laboratoriais mais importantes se caracterizaram por linfadenopatia (83%), hepatomegalia (60%), lesões de pele (55%) e hipercalcemia (56%).¹⁰

3 PATOGÊNESE

A patogênese da Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) associada à infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-1) é um intrincado processo que envolve a interação complexa entre o vírus e as células T CD4+ do sistema imunológico. Após a infecção pelo HTLV-1, ocorre a integração do material genético viral no genoma das células T, desencadeando a expressão persistente de proteínas virais, como Tax, que exercem efeitos profundos na sinalização celular e na regulação genética. A expressão contínua dessas proteínas promove a proliferação descontrolada das células T infectadas e a evasão dos mecanismos normais de controle do ciclo celular. Além disso, o HTLV-1 é conhecido por modular o microambiente circundante, induzindo uma resposta imune crônica e inflamação persistente, fatores que contribuem para a transformação maligna.

O HTLV-I é um vírus envelopado que possui, no interior de seu capsídeo, duas cópias de RNA de fita simples, com polaridade positiva, associada a uma molécula de RNAt (RNA transportador), que serve como iniciador para a síntese de DNA. Além disso, contém ainda as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease.¹¹

O HTLV-I pode infectar diversos tipos celulares como linfócitos B, linfócitos T, fibroblastos e monócitos, possuindo tropismo especial por células T CD4+. A transmissão do HTLV-I no organismo ocorre, principalmente, célula a célula. Nesse tipo de transferência, o contato entre a célula infectada e a não infectada leva a polarização do centro de organização do microtúbulo, formando uma "sinapse virológica" entre as células envolvidas. Dessa forma, proteínas e genomas virais acumulam-se na área de contato entre essas células e, posteriormente, ocorre a transferência do material viral para a célula não infectada.¹²

4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

A identificação precoce da infecção pelo HTLV-1 é realizado por meio do teste imunoenzimático que deve ser confirmado pelo Western-blot, que permite a diferenciação entre os tipos I e II do HTLV.¹ Em casos nos quais não é possível confirmar a infecção por essa técnica, deve ser usada a reação em cadeia da polimerase que detecta o DNA proviral¹³. Uma vez confirmada a presença do HTLV-1, o diagnóstico de ATL envolve uma combinação de critérios clínicos, hematológicos, imunofenotípicos e histopatológicos.

A ATL geralmente apresenta característica morfológica de linfoma T periférico não especificado. O principal aspecto morfológica dos linfomas T periféricos não especificados é fundado na variação do tamanho das células e no pleomorfismo nuclear.¹⁴

A classificação da ATL abrange quatro formas clínicas distintas: indolente, crônica, linfomatosa e aguda. A forma indolente geralmente apresenta uma carga tumoral menor, enquanto a crônica se caracteriza por uma progressão mais lenta. A forma linfomatosa é marcada pela presença de linfadenomegalia, e a aguda é a mais agressiva, cursando com manifestações sistêmicas intensas. A obtenção de amostras de tecidos, como biópsias de linfonodos ou medula óssea, é essencial para a confirmação diagnóstica e a classificação apropriada, permitindo uma abordagem terapêutica mais precisa e personalizada para pacientes com ATL associada ao HTLV-1.

5 DESAFIOS TERAPÊUTICOS

Os desafios terapêuticos ATL associada à infecção pelo HTLV-1 são complexos e multifacetados, refletindo a agressividade da doença e as peculiaridades da infecção viral. Alguns dos principais desafios incluem:

Agressividade e Heterogeneidade Clínica: A ATL apresenta diferentes formas clínicas, desde a indolente até a aguda, cada uma com seu próprio perfil de agressividade e prognóstico. O tratamento eficaz é complicado pela variabilidade na resposta aos diferentes subtipos da doença.

Resposta Inadequada aos Tratamentos Convencionais: As opções terapêuticas convencionais, como quimioterapia e transplante de células-tronco, muitas vezes resultam em respostas insuficientes, especialmente na forma aguda da ATL. A resistência a esses tratamentos é um desafio significativo.

Impacto da Infecção por HTLV-1: A presença do HTLV-1 pode influenciar negativamente a eficácia do tratamento, tornando a erradicação completa do vírus uma tarefa desafiadora. A persistência do HTLV-1 contribui para a recorrência da doença.

Limitações na Identificação Precoce: O diagnóstico precoce da ATL muitas vezes é difícil devido à falta de sinais e sintomas específicos. A identificação de marcadores preditivos e métodos de rastreamento mais eficazes são necessários para melhorar a detecção precoce e, conseqüentemente, as opções terapêuticas.

Compreensão Incompleta da Patogênese: A complexidade da interação entre o HTLV-1 e as células T na patogênese da ATL ainda não está totalmente elucidada. Uma compreensão mais profunda desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas e mais eficazes.

Necessidade de Terapias Inovadoras: Dada a resistência da ATL às terapias convencionais, há uma necessidade crescente de estratégias terapêuticas inovadoras, como

terapias-alvo e imunoterapias, que possam abordar especificamente as vias patogênicas envolvidas na doença.

Suporte ao Paciente: É interessante que se estimule a criação de programas de acompanhamento integral, para que pacientes recém diagnosticados com o HTLV-1 possam ter maior facilidade de tratamento. Isso se justifica ao analisar situações como o baixo retorno de pacientes soropositivos, candidatos à doação de sangue pelo Centro Hematológico do Ceará, entre os anos de 2014-2016; e diagnosticados com o vírus pela triagem sanguínea, e convocados para realizar o acompanhamento terapêutico.¹⁵

6 PERSPECTIVAS FUTURAS E AVANÇOS CIENTÍFICOS

As perspectivas futuras para a ATL associada ao HTLV-1 abrangem diversas áreas, promovendo otimismo em termos de diagnóstico, tratamento e compreensão mais profunda da doença. Algumas perspectivas-chave incluem:

Desenvolvimento de Terapias Específicas: A pesquisa está direcionada para o desenvolvimento de terapias específicas que visem diretamente os mecanismos patogênicos exclusivos da ATL, como terapias-alvo e imunoterapias. Essas abordagens têm o potencial de melhorar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais associados à quimioterapia convencional.¹⁶

Identificação de Biomarcadores Precoces: A busca por biomarcadores precoces específicos da ATL e da infecção pelo HTLV-1 é uma área de interesse crescente. A identificação precoce da doença pode permitir intervenções terapêuticas mais eficazes e melhorar as taxas de sobrevivência.¹⁷

Terapias Antivirais Específicas para o HTLV-1: Estratégias direcionadas para eliminar ou controlar a infecção pelo HTLV-1 estão sendo exploradas. O desenvolvimento de terapias antivirais específicas pode reduzir a carga viral, potencialmente impactando positivamente a progressão da ATL.¹⁸

Aprimoramento da Compreensão Molecular: Avanços na compreensão molecular dos mecanismos que levam à transformação maligna das células T sob a influência do HTLV-1 são essenciais. Esse conhecimento mais profundo pode revelar alvos terapêuticos adicionais e abrir caminho para intervenções mais precisas.

Abordagens Multidisciplinares: A integração de abordagens multidisciplinares, incluindo genômica, imunologia e medicina de precisão, pode proporcionar uma visão holística da ATL e facilitar a personalização dos tratamentos com base nas características individuais do paciente.

Estudos Clínicos Inovadores: O estabelecimento de estudos clínicos inovadores, explorando novos agentes terapêuticos e combinações de tratamentos, é crucial para avançar no campo e oferecer alternativas eficazes aos pacientes com ATL.

Aprimoramento da Qualidade de Vida: Paralelamente aos esforços terapêuticos, há uma crescente ênfase na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com ATL. Isso envolve a gestão eficaz dos efeitos colaterais do tratamento, bem como o suporte psicossocial abrangente.

À medida que a pesquisa continua, a colaboração global entre cientistas, profissionais de saúde e organizações dedicadas é vital para traduzir descobertas promissoras em benefícios tangíveis para os pacientes. A esperança reside na convergência de diversas disciplinas e no comprometimento contínuo com a inovação, visando aprimorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos afetados pela ATL associada ao HTLV-1.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Emerge claramente a complexidade intrínseca da interação entre a Leucemia-Linfoma de Células T do Adulto (ATL) e a infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-1). Esta revisão, ao abordar diversos aspectos, desde a epidemiologia até as perspectivas futuras, destaca a necessidade urgente de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Os desafios enfrentados no diagnóstico precoce, na compreensão detalhada da patogênese e na superação da agressividade da doença demandam uma abordagem multidisciplinar e colaborativa. À medida que terapias inovadoras e específicas para o HTLV-1 estão em fase de desenvolvimento, há uma promissora trajetória para transformar o paradigma do tratamento da ATL. No entanto, a busca por biomarcadores mais precisos, aprofundamento da pesquisa molecular e a implementação de estudos clínicos robustos são cruciais para traduzir essas promissoras perspectivas em avanços tangíveis na gestão dessa condição desafiadora. Além disso, ressalta-se a importância contínua da atenção integral ao paciente, focada não apenas na sobrevida, mas na melhoria da qualidade de vida. Em última análise, esta revisão sublinha a necessidade de um compromisso coletivo na busca incessante por soluções inovadoras, visando proporcionar melhores resultados clínicos e promover uma abordagem mais eficaz e compassiva para aqueles afetados pela ATL associada ao HTLV-1.

REFERÊNCIAS

- 1-Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho AO, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:499-508.
- 2- Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E: Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:266-81.
- 3- Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group. *Br J Haematol* 1991;79:428-7
- 4- Tachibana N, Okayama A, Ishihara S, Schioiri S, Murai K, Tsuda K, et al. High HTLV-I proviral DNA level associated with abnormal lymphocytes in peripheral blood from asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 1992;51:593-5.
- 5- Carolina Rosadas, Carlos Brites, Denise Arakaki- Sánchez, Jorge Casseb, et al. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: human T cell lymphotropic virus (HTLV) infection. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília,* 30(Esp.1):e2020605, 2021.
- 6- Fernanda Azevedo Silva, Ernesto Meis, Jane de Almeida Dobbin, Maria do Socorro Pombo de Oliveira. Adult T cell leukemia-lymphoma in Brasil: epidemiology, treatment and controversial aspects. *Revista Brasileira de Cancerologia,* 2002, 48(4): 585-595.
- 7- Silva, I. L. dos S., da Silva Júnior, A. M. R., Herber, L. E., Sartori, M. L., Teixeira, S. P., de Moraes, S. R. C., Pereira, A. P., Duque, Y. L., de Matos, R. C. M., Aguiar, P. F. A., Reis, M. V. S., Alves, C. Q., Lima, M. B., Correia, J. R., & Santos, R. de A. (2023). Uma série histórica do HTLV na Bahia durante o período entre 2015 a 2019. *Brazilian Journal of Health Review,* 6(6), 29355–29365. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-215>.
- 8- Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Dooren SV, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22:223-30.
- 9- Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13Suppl 1:s15-9.
- 10- Gerard Y, Lepere JF, Fradinaud R, Joly F, Lepelletier L, Joubert M, et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer* 1995;60:773-6.
- 11- Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:270-80
- 12- Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol.* 2003;84:3177-89.

13. Bittencourt AL, Primo J, de Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 2006;82:411-20.
14. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MG, Alves CRB, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007;128:875-82.
15. Arruda, A. B. D. L., Queiroz, H. A., Gomes, F. V. B. A. F., & Arruda, A. A. D. L. (2019). Levantamento de casos de HTLV positivos ou indeterminados nos candidatos à doação de sangue / Lifting positive or undermined HTLV cases in blood donation candidates. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(4), 3881–3895. <https://doi.org/10.34119/bjdv5n8-149>
16. Ratner L. Human T cell lymphotropic virus-associated leukemia/lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2005;17:469-73.
17. Starling AL, Martins-Filho OA, Lambertucci JR, Labanca L, de Souza Pereira SR, Teixeira-Carvalho A, Martins ML, Ribas JG, Carneiro-Proietti AB, Gonçalves DU. Proviral load and the balance of serum cytokines in HTLV-1-asymptomatic infection and in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Acta Trop.* 2013 Jan;125(1):75-81. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.09.012. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23022356.
18. Bazarbachi A, Panelatti G, Ramos JC, Tortevoeye P, Otrock Z, Taylor G, et al. A worldwide meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alpha for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2007;110:610-1.