

# INFLUÊNCIA DO HTLV-I NA INCIDÊNCIA, RESPOSTA IMUNE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE OUTRAS DOENÇAS INFECCIOSAS

## INFLUENCE OF HTLV-I IN THE INCIDENCE, IMMUNE RESPONSE AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF OTHER INFECTIOUS DISEASES

Anselmo Souza<sup>1</sup>, Aurélia Porto<sup>2</sup>, Silvane B. Santos<sup>1</sup>, Maria de Lourdes Bastos<sup>3</sup>, Edgar M. Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA;

<sup>2</sup>Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE; <sup>3</sup>Hospital Especializado Octávio Mangabeira, Salvador, BA; Brasil

O vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-I) é o agente causal da mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) e da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e é prevalente no Brasil, África, América Central e Japão. O vírus infecta células T e tem sido observado que a infecção pelo HTLV-I pode interferir na incidência, expressão de doença e resposta imune de outras doenças infecciosas, tais como estrangiloidíase, sarna norueguesa, tuberculose e esquistossomose. Neste trabalho, foi revisado o que há na literatura sobre a associação entre HTLV-I e outras doenças infecciosas, enfatizando a tuberculose, outras doenças bacterianas, helmintíases, infecções virais e sarna norueguesa. Além disso, foram adicionados dados ainda não publicados de pesquisa que vem sendo desenvolvida no Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, UFBA.

**Palavras chave:** HTLV-I e estrangiloidíase, tuberculose e HTLV-I, escabiose e HTLV-I, esquistossomose e HTLV-I.

*Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is causal agent of HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP) and adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL) and its prevalent in Brazil, Africa and Central America. The virus infects predominantly CD4<sup>+</sup> T cells and it has been observed that HTLV-I infection may influence the incidence, clinical manifestations and immune response of other diseases like strongyloidiasis, scabies and schistosomiasis. Here we revised publications about association between HTLV-I and others infectious diseases, with emphasis in tuberculosis, helminthiasis, scabies and viral and bacterial infections. Moreover, we added data generated in the Immunology Service of the Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos.*

**Key words:** HTLV-I and strongyloidiasis, tuberculosis in HTLV-I, scabies and HTLV-I, schistosomiasis and HTLV-I.

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) tem alta prevalência no Brasil, América Central e África, regiões com elevada incidência de doenças infecto-parasitárias, fazendo com que a associação entre o HTLV-I e doenças infecciosas sejam comuns nestas áreas<sup>(7,18)</sup>. O HTLV-I é o agente causal da mielopatia associada ao vírus ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)<sup>(28)</sup> e da leucemia de células T do adulto (ATLL)<sup>(57)</sup>. O vírus infecta, predominantemente, células T, induzindo ativação e proliferação celular com produção de concentrações elevadas de citocinas associadas com a resposta Th1, como Interleucina (IL)-2, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ )<sup>(8,47)</sup>. Essas alterações são observadas em portadores assintomáticos do vírus, mas são mais marcantes em pacientes com HAM/TSP<sup>(47)</sup>. Como a resposta imune desempenha papel importante na patogênese das doenças infecciosas, é esperado que as

alterações imunológicas induzidas pelo HTLV-I possam interferir na incidência, resposta imune e manifestações clínicas das doenças infecciosas em pacientes coinfectados.

Estudos de corte transversal tem identificado que pacientes infectados pelo HTLV-I tem mais doenças parasitárias, doenças virais, doenças causadas por bactérias extra e intracelulares do que indivíduos soronegativos para este vírus<sup>(23,33,42,43)</sup>. Investigadores do Serviço de Imunologia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (SIM-HUPES) acompanham, há cerca de 10 anos, indivíduos infectados pelo HTLV-I e o papel da infecção pelo HTLV-I em modificar a resposta imune e manifestações de doenças infecciosas tem sido estudado. No presente trabalho foi feita uma revisão sobre a associação entre HTLV-I e outros agentes infecciosos assim como é mostrada a experiência deste grupo nestas coinfeções.

### Material e Métodos

Foram revisados artigos que tem como foco a infecção pelo HTLV-I associada com outras doenças infecciosas como: Tuberculose, Estrangiloidíase, Esquistossomose, infecções virais, infecções bacterianas e sarna norueguesa. Os dados gerados no SIM-HUPES ainda não publicados foram obtidos através de estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira aprovado em 20/06/2006.

Recebido em 29/06/2009

Aceito em 30/10/2009

Endereço para correspondência: Dr. Edgar M. Carvalho - Serviço de Imunologia, 5º andar, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador, BA, Brasil. Phone (55.71) 3237-7353, Fax: (55.71) 3245-7110. E-mail: edgar@ufba.br and imunolo@ufba.br.

Fonte de financiamento: Este trabalho teve o suporte do National Institute of Health projeto R01 AI079238A.

### HTLV-I x Tuberculose

A tuberculose é uma doença de distribuição mundial de grande importância epidemiológica e clínica. A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* atinge um terço da população mundial e causa, aproximadamente, 3 milhões de mortes por ano<sup>(19)</sup>. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) coloca o Brasil como 14º lugar entre os 23 países responsáveis por 80% do total dos casos de tuberculose no mundo.

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil estima uma prevalência da ocorrência de tuberculose em 58/100.000 habitantes, com cerca de 50 milhões de infectados e 110.000 casos novos ao ano. Na Bahia, estado onde também é elevada a prevalência da infecção pelo HTLV-I, estima-se a ocorrência de 8 mil casos de tuberculose pulmonar. Porém, poucos estudos têm avaliado a associação entre HTLV-I e Tuberculose.

Estudo realizado no Peru, onde foram analisadas famílias que possuíam integrantes infectados pelo HTLV-I, foi observado que a infecção pelo HTLV-I aumenta em duas vezes a chance de adquirir tuberculose<sup>(59)</sup>. Na contramão desses resultados, Norrgren e colaboradores<sup>(34)</sup> não encontraram relação entre infecção pelo HTLV-I e aquisição de tuberculose em pacientes hospitalizados no Guiné-Bissau. Porém, nesta mesma pesquisa foi visto que, em indivíduos soropositivos para o HIV, a infecção pelo HTLV-I aumenta o risco de se adquirir tuberculose. Resultados conflitantes são frequentemente encontrados nos estudos de coinfeção com HTLV-I e tuberculose<sup>(38,58)</sup>.

Na cidade de Salvador, Bahia, onde a prevalência da infecção pelo HTLV-I é a maior do país, alguns estudos têm demonstrado que a infecção pelo vírus não só interfere na evolução clínica da tuberculose, mas também na aquisição da tuberculose. Em Posto de Saúde em Salvador, Marinho e colaboradores<sup>(29)</sup>, observaram que a prevalência de tuberculose foi maior entre indivíduos infectados pelo HTLV-I, do que soro-negativos. Há também relatos isolados de casos graves de tuberculose, assim como de tuberculose extrapulmonar, como tuberculose em laringe e tuberculose intestinal em indivíduos infectados pelo HTLV-I<sup>(38)</sup>. Em um estudo retrospectivo a ocorrência de óbito foi observada em 25% dos pacientes com tuberculose e infectados pelo HTLV-I, comparada com 8% em indivíduos soronegativos. Tal fato foi potencializado quando os indivíduos HTLV-I positivos com tuberculose foram HIV positivos, em que 56% deles faleceram. As causas de óbito nos indivíduos coinfectados foram primariamente relacionadas com a progressão da tuberculose e não com complicações devido à progressão da infecção retroviral<sup>(38)</sup>. Entretanto, não houve informação se a infecção pelo HTLV-I interferiu nos aspectos bacteriológicos, manifestações clínicas ou radiológicas da tuberculose.

Em estudo realizado no Hospital Octávio Mangabeira, Salvador, Bahia, em colaboração com nosso Serviço, 607 indivíduos foram recrutados com o objetivo de avaliar a prevalência de infecção pelo HTLV-I em pacientes com tuberculose pulmonar. 59,3% destes pacientes apresentaram história de tuberculose ou doença ativa; dentre os indivíduos

com tuberculose 10,8% estavam coinfectados pelo HTLV-I (Tabela 1). Após análise de regressão logística, foi observado que a infecção pelo vírus aumenta em 2 vezes a chance de infecção pelo *M. tuberculosis*.

No que se refere à resposta imunológica, o controle da infecção pelo *M. tuberculosis* depende de uma indução da resposta Th1 para eliminação da bactéria pelas células do hospedeiro e a maioria dos indivíduos (90 a 95%) controlam a infecção através da resposta imune. Para controlar a infecção pelo *M. tuberculosis* as células T CD4<sup>+</sup> produzem IFN- $\gamma$  que ativam os macrófagos, fazendo com que estes produzam moléculas tóxicas para a micobactéria. Porém, assim como acontece com vários parasitas intracelulares, o *M. tuberculosis* possui mecanismos de escape da resposta imune, favorecendo a sua sobrevivência e a permanência da infecção. Tal mecanismo pode ser bem exemplificado na infecção oportunista em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>(13)</sup>.

Além dos aspectos clínicos e epidemiológicos, a avaliação imunológica da associação HTLV-Tuberculose tem sido estudada. Na população japonesa a resposta ao teste intradérmico com o derivado protéico purificado de *M. tuberculosis* (PPD) foi menor em indivíduos infectados pelo HTLV-I, do que em soronegativos para o vírus<sup>(56)</sup>. Recentemente, foi observado que indivíduos infectados pelo HTLV-I apresentaram, *in vitro*, uma diminuição da proliferação linfocitária frente a antígenos de memória como o PPD e o toxóide tetânico<sup>(30)</sup>. Em outro estudo foi observado que a adição de IL-12 poderia levar ao aumento da resposta de células T ao PPD, sugerindo um possível distúrbio relacionado com as células apresentadoras de antígeno<sup>(55)</sup>. Outro aspecto relacionado a não resposta ao PPD em indivíduos infectados pelo HTLV-I é o perfil de produção de citocinas moduladoras encontrado nestes pacientes. Uma dessas citocinas é a IL-10, onde há uma produção aumentada nos indivíduos infectados pelo vírus<sup>(8)</sup>. A HAM/TSP, uma doença associada ao HTLV-I, tem perfil inflamatório com alta produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ .<sup>(21,25)</sup> Indivíduos com essa patologia não possuem uma modulação da resposta imune mediada pela IL-10. Neste contexto, a produção de IL-10 com a finalidade de impedir os efeitos patológicos de uma resposta Th1 exacerbada<sup>(49)</sup>, pode diminuir a resposta imune a outros antígenos como o PPD.

### HTLV x Estrongiloidíase

A estrongiloidíase é uma importante helmintíase intestinal em países tropicais, infectando 60 milhões de indivíduos<sup>(54)</sup>. A transmissão da doença ocorre pela penetração das larvas L3 (filiarióides) de *Strongyloides stercoralis* através da pele. As larvas migram para o pulmão, onde ultrapassam os capilares e invadem os alvéolos pulmonares, transformando-se, a partir daí em larvas L4. Neste estágio, as larvas ascendem até a faringe e são deglutidas, havendo a maturação para verme adulto (fêmeas partenogenéticas) na mucosa do intestino delgado. Essas fêmeas liberam os ovos que eclodem e liberam as larvas rãbitóides (L1), as quais se dirigem para a luz

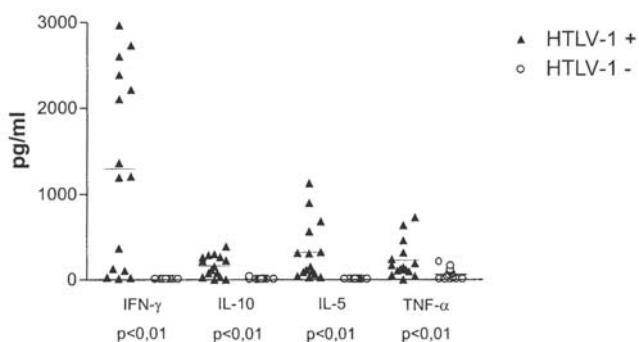
**Tabela 1.** Prevalência de infecção pelo HTLV-I em indivíduos com tuberculose (TB+) e sem tuberculose (TB-) do Hospital Octávio Mangabeira, Salvador, BA, Brasil. Características dos casos (TB+) e controles (TB-) (modificado de Bastos 2009: dados não publicados).

	TB+/HTLV+ (N = 39)	TB + /HTLV- (N = 321)	Valor-p
Idade em anos	45,9	42,5	0,17
Gênero			0,669
Masculino	26	224	
Feminino	13	96	
Tratamento prévio para Tuberculose			0,023
Sim	26	150	
Não	13	167	
Usuário de drogas intravenosas			0,001
Sim	5	8	
Não	34	310	
HIV			0,002
Positivo	10	30	
Negativo	29	291	

**Tabela 2.** Alterações da resposta imune em pacientes coinfectados com HTLV-I e *S. stercoralis* que pode levar a estrogiloidíase disseminada.

Anormalidades imunológicas	Consequências
Diminuição IL-4 e IL-13	Reduz fluidos intestinais, diminui eliminação das larvas e aumenta coinfeção.
Ausência de IgE específica	Evita degranulação de mastócitos.
Diminuição de IL-5	Diminui número de eosinófilos e piora função eosinofílica.

**Figura 1.** Produção de citocinas em indivíduos soronegativos e soropositivos para o HTLV-I<sup>(42)</sup>.



intestinal. Neste momento dois fenômenos podem ocorrer: (1) as larvas rabditóides são eliminadas pelas fezes e podem transformar-se em vermes machos, fêmeas de vida livre ou em larvas infectantes (L3); (2) ou essas larvas rabditóides sofrem transformação para larva filarióide ainda na luz intestinal, o que pode causar autoinfecção.

A estrogiloidíase pode-se apresentar sob as formas aguda e crônica, mas a forma aguda é pouco detectada<sup>(36)</sup>. A forma crônica pode ser: leve, assintomática; moderada, com ocorrência de manifestações digestivas; grave, onde o

helminto pode invadir órgãos como fígado, pulmão, coração e sistema nervoso central.

A defesa contra helmintos depende da presença de eosinófilos e mastócitos, produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 e produção de anticorpos específicos IgG e IgE<sup>(15 27)</sup>. Os eosinófilos destroem as larvas por citotoxicidade e os mastócitos através de liberação de enzimas vasoativas após a ligação de IgE com antígenos parasitários<sup>(15)</sup>. Adicionalmente as citocinas IL-4 e IL-13 são importantes para a eliminação das larvas, pois aumentam o peristaltismo, assim como o fluido intestinal.

A coinfeção com HTLV-I e *S. stercoralis* está relacionada com a gravidade da estrogiloidíase<sup>(22)</sup>. A hiperinfecção pelo *S. stercoralis* é explicada pela resposta imune dos indivíduos coinfectados pelo HTLV-I. Pacientes soropositivos para o HTLV-I produzem grande quantidade de IFN- $\gamma$  quando comparados com indivíduos soronegativos (Figura 1)<sup>(42)</sup>. A produção desta citocina modula negativamente a resposta Th2. A infecção pelo HTLV-I em indivíduos com estrogiloidíase desvia o foco da resposta Th2, a qual é dirigida contra o helminto. Assim, nesta associação, a produção de citocinas do tipo 2, principalmente IL-4 e IL-5, é diminuída; assim como a produção de IgE contra antígenos do parasita<sup>(9)</sup>. A redução da produção de citocinas e de IgE constitui a base do aumento da susceptibilidade à infecção pelo *S. stercoralis*<sup>(41)</sup>. Dessa forma, os pacientes coinfectados com HTLV-I e *S. stercoralis* podem desenvolver

estrongiloidíase crônica e a forma disseminada da doença<sup>(44)</sup> (Tabela 2).

O tratamento da estrogiloidíase é feito com o tiabendazol, cambendazol, ivermectina e albendazol. A eficácia do tratamento com albendazol é diminuída em indivíduos coinfectados pelo *S. stercoralis* e HTLV-I e a falha terapêutica foi associada com a diminuição da produção de IgE, aumento de IgG4 e das citocinas IFN- $\gamma$  e TGF- $\beta$ 1<sup>(50)</sup>.

Além das células Th1 e Th2 estarem envolvidas, respectivamente, na resposta imune celular e humoral, outro tipo de células T, as regulatórias (Treg), são responsáveis pela modulação da resposta imune. As células Treg, que são CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> expressando Foxp3, produzem IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ 4. Montes e colaboradores<sup>(31)</sup> mostraram que a frequência de células T regulatórias é maior em indivíduos coinfectados do que em pacientes somente infectados pelo *S. stercoralis*, e que este aumento correlacionou-se com a diminuição da produção de IL-5 e a contagem total de eosinófilos em indivíduos coinfectados.

Na cidade de Okinawa, Japão, estudo foi realizado com a finalidade de estabelecer marcadores preditivos de desenvolvimento de estrogiloidíase em pacientes coinfectados com HTLV-I e *S. stercoralis*. Tal pesquisa sugeriu que a carga proviral e títulos de anticorpos anti-*S. stercoralis* poderiam ser estes tais marcadores<sup>(51)</sup>.

Existem, também, evidências que a infecção pelo *S. stercoralis* influencia o curso clínico da infecção pelo HTLV-I. A leucemia-linfoma de células T do adulto (ATLL) está relacionada ao longo tempo de infecção pelo HTLV-I, não sendo comum em indivíduos jovens. Porém, a observação de que pacientes com ATLL coinfectados pelo *S. stercoralis* eram mais jovens do que os pacientes não infectados pelo helminto sugere que o período de latência do vírus que leva ao desenvolvimento da ATLL é reduzido quando o indivíduo é coinfectado pelo *S. stercoralis*<sup>(40)</sup>. No entanto, Plumelle e colaboradores<sup>(39)</sup> mostraram uma melhor sobrevida dos pacientes com ATLL e *S. stercoralis* (167 dias), enquanto nos pacientes somente com ATLL a sobrevida foi de apenas 30 dias. Estes achados sugerem que a infecção por helmintos pode alterar o curso clínico de doenças relacionadas com maior proliferação de células T. Com relação à mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP), Gotuzzo e colaboradores<sup>(23)</sup> demonstraram uma associação entre HAM/TSP e infecção com *S. stercoralis*.

### HTLV x Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica causada por helmintos do gênero *Schistosoma*. A infecção causada pelo *Schistosoma mansoni* é documentada principalmente no Brasil e na África. A ocorrência da doença está relacionada ao baixo desenvolvimento socioeconômico, pobreza e a falta de saneamento básico nas regiões endêmicas. As formas adultas do *S. mansoni* vivem no interior de vasos sanguíneos. A transmissão ocorre quando as fêmeas liberam os ovos, que saem pelas fezes e acabam liberando os

miracídios, que infectarão o hospedeiro intermediário (caramujo), no nosso meio o *Biomphalaria glabrata*. A entrada do parasito no homem ocorre quando este entra em contato com água onde vivem esses caramujos. Após sofrer transformação no interior do invertebrado, o parasito na forma de cercárias penetra na pele humana e, após atingirem a circulação e os pulmões, transformam-se em vermes adultos e invadem o sistema porta. No sistema porta, a liberação dos ovos atinge ao fígado levando a formação do granuloma, que pode evoluir para um quadro de fibrose hepática<sup>(1)</sup>.

A esquistossomose mansônica se apresenta sob duas formas clínicas: aguda e crônica. A forma aguda caracteriza-se por uma resposta do tipo Th1, com produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ . A forma crônica, freqüente em áreas endêmicas, apresenta uma resposta Th2 típica contra helmintos<sup>(1)</sup>.

Na fase aguda, a produção de TNF- $\alpha$  ocorre tanto no plasma quanto na cultura de células mononucleares do sangue periférico (CMSP), as quais também secretam IL-1 e IL-6<sup>(16)</sup>. Com a evolução da doença, há um desvio da resposta Th1 para o pólo Th2 com a produção de IL-10<sup>(37)</sup>. A fase crônica é acompanhada de fibrose hepática, que está associada com produção elevada de IL-5 e IL-13 em sobrenadante de cultura de linfócitos estimulados com antígeno solúvel do ovo de *S. mansoni*<sup>(17)</sup>.

No Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-I do HUPES, observou-se uma maior prevalência de infecção por *S. mansoni* entre os indivíduos portadores do vírus (8,4%) quando comparados com pacientes não infectados pelo vírus (1,8%)<sup>(43)</sup>. A coinfeção pelo HTLV-I altera a resposta terapêutica ao praziquantel na esquistossomose. Enquanto o praziquantel induziu cura parasitológica em 98% dos indivíduos infectados pelo *S. mansoni*, nos pacientes coinfectados pelo HTLV-I, a taxa de cura foi de 80%<sup>(43)</sup>. Quanto ao grau de fibrose hepática através de uso da ultrassonografia, 95,5% dos pacientes coinfectados pelo HTLV-I possuíam grau 1 de fibrose, enquanto os não coinfectados, 66%. Resultado semelhante foi visto com relação a hepatomegalia, onde apenas 4,5% dos pacientes coinfectados apresentaram aumento do fígado quando comparados com 25% dos pacientes somente com esquistossomose<sup>(43)</sup>. Diferente do que é visto na estrogiloidíase, onde a coinfeção pelo vírus induz a uma doença disseminada, na infecção pelo *S. mansoni* a positividade para o HTLV-I não leva a uma maior gravidade da doença<sup>(43)</sup>.

Quanto à resposta imune na coinfeção HTLV-I/*S. mansoni*, a produção de IgE específica para antígeno do parasita em pacientes coinfectados foi menor do que nos indivíduos somente com *S. mansoni*. No que diz respeito à produção de citocinas, a produção de IL-5 contra antígenos do *S. mansoni* é diminuída nos pacientes com infecção pelo HTLV-I. A coinfeção com *S. mansoni* também diminui a produção de IFN- $\gamma$  quando comparado com os que somente tem infecção pelo HTLV-I<sup>(45,48)</sup>.

Tendo em vista que o granuloma encontrado na fase crônica da esquistossomose é devido à resposta Th2<sup>(17)</sup> e que a coinfeção HTLV-I/*S. mansoni* diminui a resposta Th2 ao



parasita, tal fato pode explicar o porquê da redução da morbidade da esquistossomose, principalmente no que diz respeito à hepatomegalia e a menor ocorrência de fibrose hepática em pacientes coinfectados pelo HTLV-I e *S. mansoni*<sup>(43)</sup>.

### HTLV-I x Infecções virais

Coinfecções pelo HTLV-I e outros vírus também tem sido estudadas, principalmente os vírus da imunodeficiência humana (HIV) e vírus da hepatite tipos B e C (HBV e HCV).

Assim como o HTLV-I, o HIV apresenta as mesmas rotas de transmissão (sexual, sanguínea e vertical)<sup>(20)</sup>. A coinfecção HIV/HTLV-I ocorre onde estes dois vírus são endêmicos: América do Sul, Caribe e África<sup>(2)</sup>. Em estudo realizado na Bahia, Estado com maior prevalência da infecção pelo HTLV-I, a taxa de coinfectados foi de 16% em pacientes atendidos no Hospital Universitário Professor Edgard Santos, tendo como principal fator de risco o uso de drogas injetáveis<sup>(5)</sup>.

O HIV, assim como o HTLV-I, tem tropismo para os linfócitos T CD4<sup>+</sup>, porém, enquanto o primeiro diminui o número de linfócitos circulantes, o segundo induz a proliferação dessas células. Na coinfecção HTLV-I/HIV, foi observado num estudo de coorte no Rio de Janeiro, Brasil, que níveis aumentados de RNA-mensageiro para HIV correlacionou-se com diminuição da contagem de células T CD4<sup>+</sup> em indivíduos infectados somente pelo HIV e em pacientes coinfectados. Porém, ao realizar regressão linear ajustando para níveis séricos do RNA do HIV, pacientes coinfectados apresentaram 78% a mais de linfócitos T CD4<sup>+</sup> circulantes<sup>(52)</sup>. Tal observação, chama atenção pelo fato de que um retardo na diminuição do número de células T CD4<sup>+</sup> nos indivíduos coinfectados pode prejudicar o tratamento destes pacientes. Em contrapartida, este mesmo grupo de pesquisadores não encontrou diferenças significantes na avaliação *in vivo* da carga viral do HIV em pacientes coinfectados e somente infectados pelo HIV, sugerindo não haver uma aceleração do curso da infecção pelo HIV quando há presença do HTLV-I<sup>(24)</sup>. No curso clínico da infecção pelo HIV, a coinfecção pelo HTLV-I ou HTLV-II mostrou uma maior ocorrência de complicações neurológicas e, também, maior número de linfócitos T CD4<sup>+</sup><sup>(3)</sup>. Este resultado também foi visto em estudo feito em São Paulo, onde a porcentagem de pacientes coinfectados que apresentavam sinais clínicos similares à HAM/TSP foi maior do que o observado em área endêmica para o HTLV-I<sup>(10)</sup>. Todavia, outros estudos não têm mostrado que a coinfecção HIV/HTLV-I modifica o curso clínico da infecção pelo HIV<sup>(24)</sup>.

Os vírus da hepatite tipo C (HCV) tem sido relatado associado com a infecção pelo HTLV-I, principalmente entre usuários de drogas injetáveis<sup>(32)</sup>. Em área endêmica da infecção pelo HTLV-I no Japão, a infecção pelo HTLV-I contribuiu para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em indivíduos com hepatite crônica devido ao vírus C<sup>(35)</sup>. Essa contribuição pode estar relacionada à ação da proteína Tax do HTLV-I, que facilita o aumento da replicação do HCV<sup>(60)</sup>.

O tratamento para hepatite reside no uso de interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ). A coinfecção pelo HTLV-I altera a resposta ao

tratamento com IFN- $\alpha$  em indivíduos infectados pelo HCV, onde se pode observar que a prevalência de RNA do HCV é maior em pacientes coinfectados do que somente com hepatite C. Essa alta prevalência está diretamente relacionada ao fato de que indivíduos coinfectados pelo HTLV-I e pelo HCV não respondem adequadamente ao tratamento com interferon<sup>(26)</sup>. Contudo, o número de estudos e suas casuísticas são pequenos para que se obtenha uma conclusão não só com relação à capacidade do HTLV-I em piorar a infecção pelo HCV, mas também com relação aos mecanismos utilizados pelo HTLV-I que influenciariam a replicação viral ou a resposta imune contra o HCV.

### HTLV-I x Infecções Bacterianas

Avaliando doadores de sangue infectados ou não pelo HTLV-I e HTLV-II através de questionários, foi observado que a presença de sintomas de infecções do trato urinário (ITU) nos indivíduos infectados pelo HTLV-I e HTLV-II era maior do que em indivíduos soronegativos<sup>(33)</sup>. Todavia, como urgência miccional, poliúria e noctúria são também manifestações de bexiga neurogênica, uma manifestação frequente em indivíduos infectados pelo HTLV-I<sup>(11)</sup>, uma avaliação da ocorrência de infecção através de urocultura foi feita em pacientes do Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-I. Foi observado que as queixas de urgência miccional, poliúria e noctúria relacionavam-se muito mais com o diagnóstico de bexiga neurogênica do que com infecção urinária<sup>(12 46)</sup>. Adicionalmente houve uma forte associação entre a ocorrência de bexiga neurogênica e ITU. Estes dados mostraram que a maior prevalência de ITU é secundária às alterações neurológicas, não havendo evidência que o HTLV-I interfere na resposta imune contra bactérias.

### HTLV-I x Sarna Norueguesa

A sarna crostosa ou norueguesa é causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei* e é uma infecção não muito frequente porém grave. Ela tem sido identificada em pacientes que fazem uso de medicamentos imunossupressores ou portadores do HIV<sup>(53)</sup>. A coinfecção HTLV-I/sarna norueguesa já foi documentada<sup>(14)</sup>. Em estudo retrospectivo realizado na Bahia, 91 casos de escabiose foram revisados, nos quais escabiose grave ou crostosa foram associadas com HTLV-I<sup>(6)</sup>.

Trabalhos que visam avaliar a resposta imune nesta coinfecção são praticamente inexistentes.

### Considerações Finais

A infecção pelo HTLV-I, além de causar doenças associadas como mielopatia e leucemia/linfoma de células T do adulto, também pode alterar o curso clínico, o perfil imunológico e a incidência de algumas doenças infecciosas.

As coinfecções pelo HTLV-I e helmintos (*S. stercoralis* e *S. mansoni*) são bem documentadas, onde estudos mostram que o vírus interfere nas manifestações clínicas e resposta imune destas helmintíases. A incidência da coinfecção HTLV-I/Tuberculose em áreas endêmicas para o vírus tem sido

registrada, assim como alguns aspectos da resposta imune, como a não responsividade ao PPD em indivíduos portadores do vírus. Atualmente nosso laboratório está investigando a resposta imune e aspectos clínicos de pacientes com tuberculose pulmonar infectados pelo HTLV-I lotados no Hospital Octávio Mangabeira, na cidade de Salvador, Bahia. A influência da infecção pelo HTLV-I nas manifestações clínicas, imunológicas e incidência de outros vírus (HIV e HCV), bactérias e ácaros ainda não estão elucidados.

## Referências

- Araujo MI, de Jesus AR, Bacellar O, Sabin E, Pearce E, Carvalho EM. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *Eur J Immunol* 26:1399-403, 1996.
- Bartholomew C, Cleghorn F. Retroviruses in the Caribbean. *Bull Pan Am Health Organ* 23:76-80, 1989.
- Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, Kissinger PJ. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types I and II. *Clin Infect Dis* 39:256-63, 2004.
- Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. *Nat Rev Immunol* 7:875-88, 2007.
- Brites C, Harrington W, Jr., Pedroso C, Martins Netto E, Badaro R. Epidemiological Characteristics of HTLV-I and II Co-Infection in Brazilian Subjects Infected by HIV-I. *Braz J Infect Dis* 1:42-7, 1997.
- Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-I/HTLV-I) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* 16:1292-3, 2002.
- Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araujo Ade Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. [Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:499-508, 2002.
- Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27:1-6, 2001.
- Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 26:487-97, 2004.
- Casseb J, Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori LM, Olah I, Smid J, Duarte AJ, Penalva de Oliveira AC. T CD4+ cells count among patients co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-I) and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-I): high prevalence of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 49:231-3, 2007.
- Castro N, Rodrigues J, Muniz A, Luz GO, Porto AF, Machado A, Carvalho EM. Neurogenic bladder as the first manifestation of HTLV-I infection. *Ciência e Saúde* 3:66-9, 2003.
- Castro NM, Rodrigues Jr W, Freitas DM, Oliveira P, Barroso U, Andrade J. Urinary tract infection in HTLV-I positive individuals. *J Urol* 173(Suppl), 2005.
- Collins KR, Quinones-Mateu ME, Toossi Z, Arts EJ. Impact of tuberculosis on HIV-I replication, diversity, and disease progression. *AIDS* 16:165-76, 2002.
- Daisley H, Charles W, Suite M. Crusted (Norwegian) scabies as a prediagnostic indicator for HTLV-I infection. *J Infect Dis* 176:1090-2, 1993.
- David JR, Vadas MA, Butterworth AE, de Brito PA, Carvalho EM, David RA, Bina JC, Andrade ZA. Enhanced helminthotoxic capacity of eosinophils from patients with eosinophilia. *N Engl J Med* 303:1147-52, 1980.
- de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhaes A, de Jesus AA, de Almeida RP, Rego MA, Burattini MN, Pearce EJ, Carvalho EM. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *J Infect Dis* 185:98-105, 2002.
- de Jesus AR, Magalhaes A, Miranda DG, Miranda RG, Araujo MI, de Jesus AA, Silva A, Santana LB, Pearce E, Carvalho EM. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun* 72:3391-7, 2004.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34:527-31, 2003.
- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 282:677-86, 1999.
- Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* 18:109-19, 2000.
- Furuya T, Nakamura T, Fujimoto T, Nakane S, Kambara C, Shirabe S, Hamasaki S, Motomura M, Eguchi K. Elevated levels of interleukin-12 and interferon-gamma in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 95:185-9, 1999.
- Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, Freedman DO. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-I infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 60:146-9, 1999.
- Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Terashima A, Vermund SH. Frequent HTLV-I infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica* 22:223-30, 2007.
- Harrison LH, Quinn TC, Schechter M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. *J Infect Dis* 175:438-40, 1997.
- Jacobson S. Cellular immune responses to HTLV-I: immunopathogenic role in HTLV-I-associated neurologic disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 13 Suppl 1:S100-6, 1996.
- Kishihara Y, Furusyo N, Kashiwagi K, Mitsutake A, Kashiwagi S, Hayashi J. Human T lymphotropic virus type I infection influences hepatitis C virus clearance. *J Infect Dis* 184:1114-9, 2001.
- Ligas JA, Kerepesi LA, Galioto AM, Lustigman S, Nolan TJ, Schad GA, Abraham D. Specificity and mechanism of immunoglobulin M (IgM)- and IgG-dependent protective immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun* 71:6835-43, 2003.
- Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, Blattner WA, Bartholomew C, Manns A. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 17:167-70, 1998.
- Marinho J, Galvão-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-I infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40:625-8, 2005.
- Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarencio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, Galvão-Castro B, Grassi F. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type I have a reduced capacity to respond to recall antigens. *Clin Vaccine Immunol* 13:547-52, 2006.
- Montes M, Sanchez C, Verdonck K, Lake JE, Gonzalez E, Lopez G, Terashima A, Nolan T, Lewis DE, Gotuzzo E, White AC. Regulatory T Cell Expansion in HTLV-I and Strongyloidiasis Co-infection Is Associated with Reduced IL-5 Responses to *Strongyloides stercoralis* Antigen. *PLoS Negl Trop Dis* 3:e456, 2009.
- Morimoto HK, Caterino-De-Araujo A, Morimoto AA, Reiche EM, Ueda LT, Matsuo T, Stegmann JW, Reiche FV. Seroprevalence and risk factors for human T cell lymphotropic virus type 1 and 2 infection in human immunodeficiency virus-infected patients

- attending AIDS referral center health units in Londrina and other communities in Parana, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 21:256-62, 2005.
33. Murphy EL, Wang B, Sacher RA, Friley J, Smith JW, Nass CC, Newman B, Ownby HE, Garratty G, Hutching ST, Schreiber GB. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerg Infect Dis* 10:109-16, 2004.
  34. Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Da Silva Z, Aaby P, Koivula T, Andersson S. Increased prevalence of HTLV-I in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48:607-10, 2008.
  35. Okayama A, Maruyama T, Tachibana N, Hayashi K, Kitamura T, Mueller N, Tsubouchi H. Increased prevalence of HTLV-I infection in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Jpn J Cancer Res* 86:1-4, 1995.
  36. Patey O, Bouhali R, Breuil J, Chapuis L, Courillon-Mallet A, Lafaix C. Arthritis associated with *Strongyloides stercoralis*. *Scand J Infect Dis* 22:233-6, 1990.
  37. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol* 2:499-511, 2002.
  38. Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W, Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1:31-5, 1997.
  39. Plumelle Y, Edouard A. [Strongyloides stercoralis in T-cell leukemia/lymphoma in adults and acquired immunodeficiency syndrome]. *Rev Med Interne* 17:125-9, 1996.
  40. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, Panelatti G. Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 107:81-7, 1997.
  41. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcantara L, Carvalho EM. HTLV-I decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 23:503-7, 2001.
  42. Porto MA, Muniz A, Oliveira Junior J, Carvalho EM. [Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-I and strongyloidiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:641-9, 2002.
  43. Porto AF, Santos SB, Alcantara L, Guerreiro JB, Passos J, Gonzalez T, Neva F, Gonzalez D, Ho JL, Carvalho EM. HTLV-I modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 137:424-9, 2004.
  44. Porto MA, Alcantara LM, Leal M, Castro N, Carvalho EM. Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Am J Trop Med Hyg* 72:124-5, 2005.
  45. Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W, Jr., Neva FA, Dutra WO, Gollob KJ, Jacobson S, Carvalho EM. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) carriers and is more prevalent in HTLV-I carriers than in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 191:612-8, 2005.
  46. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K, Rocha H, Carvalho EM. The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* 7:15, 2007.
  47. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhaes E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis* 4:7, 2004.
  48. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Jesus AR, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and *Schistosoma mansoni* co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99:121-6, 2004.
  49. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Luna T, Nascimento MC, Guerreiro JB, Oliveira-Filho J, Morgan DJ, Carvalho EM. Modulation of T cell responses in HTLV-I carriers and in patients with myelopathy associated with HTLV-I. *Neuroimmunomodulation* 13:145-51, 2006.
  50. Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 127:354-9, 2002.
  51. Satoh M, Kiyuna S, Shiroma Y, Toma H, Kokaze A, Sato Y. Predictive markers for development of strongyloidiasis in patients infected with both *Strongyloides stercoralis* and HTLV-I. *Clin Exp Immunol* 133:391-6, 2003.
  52. Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 15:308-11, 1997.
  53. Schlesinger I, Oerlich D, Tyrting S. Crusted (Norwegian) scabies in patients with AIDS: the range of clinical presentations. *South Med J* 87:352-6, 1994.
  54. Siddiqui A, Genta RM, Berk S. Strongyloidiasis. In: Guerrant RI, Walker DH, Weller PF, (ed), *Tropical Infectious Diseases: Principles, pathogens and practice*. Philadelphia: Elsevier, p. 1274-85, 2006.
  55. Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, Lal RB. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 6:713-7, 1999.
  56. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, Shioiri S, Tsuda K, Essex M, Mueller N. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *Int J Cancer* 42:829-31, 1988.
  57. Tokume S, Tokunaga O, Shimamoto Y. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Saga. *Jpn Cancer Res* 49:226, 1989.
  58. Verdonck K, Gonzalez E, Henostroza G, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H, Vanham G, Seas C, Gotuzzo E. HTLV-I infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:1066-72, 2007.
  59. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-I infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-I-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* 136:1076-83, 2008.
  60. Zhang J, Yamada O, Kawagishi K, Yoshida H, Araki H, Yamaoka S, Hattori T, Shimotohno K. Up-regulation of hepatitis C virus replication by human T cell leukemia virus type I-encoded Tax protein. *Virology* 369:198-205, 2007.