

Infekce vyvolávaná HTLV-I (Human T-lymphotropic virus type I infection)

Manns Angela, Hisada Michie, La Grenade Lois
Lancet, Vol. 353, 1999, č. 9168, s. 1951-8
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Lidský T-buněčný lymfotropní virus typu I (Human T-cell lymphotropic virus type I 'HTLV-I') je prvním lidským retrovirem u něhož byla prokázána souvislost s malignitou, jmenovitě s T-buněčnou leukémií/lymfomem dospělých. HTLV-I je však původcem i závažných nemaligních onemocnění, zejména chronické neurovegetativní poruchy, s HTLV-I spojené myelopatie (známé také pod názvem 'tropická spastická paraparéza'), infekční dermatitidy dětí a uveitidy. Nověji se zdá, že HTLV-I se podílí i na dalších potížích. Celé spektrum nemocí, které HTLV-I vyvolává, není dosud známo. Virus je rozšířen po celém světě, ale největší endemická ohniska jsou v Karibské oblasti a v jižním Japonsku. Závažnost infekce je dána hlavními cestami jejího přenosu: z matky na dítě, transfuzí krve a sexuálním stykem. Bohužel dosud nemáme vůči této infekci vakcínu, ani neexistuje ověřená terapie pokročilejšího onemocnění, vyvolaného HTLV-I

Prvně byl tento retrovirus izolován r. 1980 z buněčné linie, získané od Američana s dg T-buněčný lymfom kůže. Ve skutečnosti trpěl T-buněčnou leukémií/lymfomem dospělých (ATL), kterou popsali Japonci už r. 1977. Předpokládalo se, že onemocnění je virového původu a postihuje geneticky disponované osoby. Ukázalo se, že retroviry izolované v Americe a Japonsku jsou shodné a že šíře jimi vyvolávaných potíží je mnohem větší. Patří mezi ně s HTLV-I spojená myelopatie/tropická spastická paraparéza (HAM/ /TSP), uveitída a infekční dermatitis dětí. Také některé zánětlivé nemoci a imunopatie (polymyositis, artropatie, Sjögrenův syndrom, paréza n. facialis) mohou souviset s HTLV-I, ale to zatím nebylo přesvědčivě prokázáno. V této práci se věnujeme epidemiologickým, klinickým a biologickým hlediskům při infekci HTLV-I.

Virologie

HTLV-I je retrovirus typu C z podčeledi Oncoviridae, mající obal a dvouvláknitou RNK. Napadá T-buňky a vede k jejich bujení a ke vzniku persistující infekce. K přenosu viru dochází prakticky vždy prostřednictvím infikovaných buněk. Nejsou známy receptory umožňující přestup viru do buňky nového hostitele. V buňce vznikají pomocí reverzní transkriptázy kopie DNK, které jsou zavzaty do genomu buňky hostitele jako provirus.

Genom HTLV-I má tři strukturální geny *gag*, *pol* a *env*, dále 2 hlavní regulační geny (*tax* a *rex*) a terminální části LTRs. In vitro může HTLV-I transformovat buňky a vyvolat jejich "nesmrtelnost".

Průkaz infekce HTLV-I

Po nákaze se v séru objeví protilátky proti bílkovinám obalu, jádra a genu *tax*. V prvních dvou měsících primární HTLV-1 infekce převažují protilátky vůči proteinu *gag* a anti-p24.

- 2 -

Anti-*tax* vznikají mnohem později. V Americe a v Evropě se nejčastěji užívá při vyšetřování sér lidí enzymatická imunoanalýza (ELISA) s lyzátem celých virionů. Pomocí rekombinace antigenů, či peptidů, lze dosáhnout vyšší citlivosti tohoto testu. SZO doporučuje všechny prvně pozitivně reagující séra vyšetřit opakovaně a potvrdit (konfirmovat) imunoblotem (WB) s rekombinantním antigenem. Další lidský retrovirus, **HTLV-II**, má genom shodující se s genomem HTLV-I na 60%. Proto je k odlišení obou retrovirů třeba užít specifické antigeny, neboť infekce HTLV-II je méně závažná. K odlišení obou virů v mononukleárních periferní krve je možné užít také polymerázovou řetězovou reakci (PCR), kterou lze prokázat virovou DNK i v nádorové tkáni a v jiném biologickém materiálu.

Epidemiologie

Rozšíření ve světě

Ložiska infekce HTLV-I jsou nakupena do několika míst světa. Je v nich infikováno několik milionů lidí. Infekce je endemická v jižním Japonsku, v Karibiku, v některých částech Afriky, Středního Východu, Jižní Ameriky, Melanésie a na Papua-Nová Guinea. Nosiči HTLV-I byli zjištěni mezi imigranty z endemických oblastí, kteří přišli do USA a do Evropy.

Seroprevalence anti-HTLV-1 se pohybuje od 3-6% na Trinidadu, Jamajce a jiných karibských ostrovech, až po 30% na venkově jižního Japonska v Miyazaki. Seroprevalence v nerizikové populaci USA a Evropy je menší než 1%. V dalších generacích imigrantů dochází následkem změny způsobu života, lepších životních podmínek a sňatků s místním obyvatelstvem, k postupnému snižování procenta infikovaných.

Podíl infikovaných stoupá s jejich věkem, u žen bývá až 2 x vyšší než u mužů. Tento rozdíl se obvykle stává zřejmým u osob starších 30-ti let a asi je důsledkem mnohem častějšího přenosu viru z mužů na ženy během sexuálního života.

Cesty přenosu HTLV-I

Asi nejúčinnější je přenos HTLV-I při transfuzi krve. Pravděpodobnost nákazy příjemce kontaminované krve je 40-60% a střední doba do vzniku sérokonverze bývá asi 51 dnů. Jako prevence dalšího šíření krví je skríníng dárců krve stejně důležitý jak v endemických, tak v neendemických oblastech světa. Prvně byl skríníng HTLV-I u dárců krve zaveden v jižním Japonsku, od prosince 1988 se provádí také v USA.

Velmi žádoucí se ukázala být prevence potransfuzní HAM/TSP, zvláště po zveřejnění případů, kdy jen za několik týdnů či měsíců po transfuzi kontaminovaných krevních derivátů se objevila tato komplikace. Na přenosu se podílela erytromasa, plná krev a trombocyty, nikoliv však mražená plasma. To naznačuje, že rezervoárem viru jsou bílé krvinky. Navíc bylo zjištěno, že po plasmě skladované déle než 7 dnů

docházelo k přenosu viru řídčeji. Většina infekcí HTLV-1 však vznikla následkem přenosu viru od matky na dítě při delší době kojení, nebo později v životě po sexuálním styku.

- 3 -

Pravděpodobnost přenosu HTLV-1 z matky na dítě se pohybuje mezi 18-30%. Je zvyšována nálezem vysokého titru anti-HTLV-1 u matky, dlouhým intervalem mezi rupturou porodních blan a porodem, a nízkou životní úrovní rodiny. Kojení po více než 6 měsíců je spojeno s častějším přenosem infekce, což vedlo k hypotéze, že zkrácení doby kojení může snížit riziko nákazy HTLV-1. Japonci však prokázali, že u 3 % vůbec nekojených dětí také dochází k přenosu viru. Je možné, že k jeho omezení by byla vhodná kombinace umělé výživy, profylaktického podání imunoglobulinu, snad i antiretrovirotik, zkoumá se možnost přípravy vakcíny.

Přenos pohlavním stykem umožňuje zavlečení nákazy do neendemických populačních skupin. Přenos viru z mužů na ženy je 4x častější než opačným směrem. Incidence činí 4, 9/100 osob a rok u žen vdaných za infikovaného muže, na rozdíl od 1, 2 u mužů, majících za manželku infikovanou ženu. Zdá se, že se na častějším přenosu od mužů uplatňují zánětlivé procesy na penisu a syfilis

Onemocnění při infekci HTLV-1

T-buněčná leukémie/lymfom dospělých (ATL)

ATL je lymfom nehodgkinovského typu, charakterizovaný cirkulací zralých, aktivovaných T-buněk CD4+/CD25+. Provirus HTLV bývá někdy prokazatelný v genomu těchto buněk u všech pacientů s ATL. Pro vznik ATL je rozhodující nákaza v dětství. Onemocnění se rozvíjí po dlouhé inkubaci. Odhadované celoživotní riziko vzniku ATL je asi 5% u osob, které se infikovaly před dovršením 20 let věku. Incidence činí 2-4/100. 000 osoboroků. Onemocnění v Japonsku začíná v průměrném věku 60-ti let, ale na Jamaice, Trinidadu a v Brazílii ve věku pouhých 40-ti let.

Diagnóza ATL je založena na přítomnosti anti-HTLV-1 v séru, na nálezů abnormálních lymfocytů s jádry "v podobě květu", na histologickém či cytologickém průkazu maligních T-buněk.

Nejčastěji se objeví na končetinách, trupu nebo na obličeji velké hrboly, vředy a generalizovaný raš. Častá bývá lymfadenopatie, hepatosplenomegalie a hyperkalcémie. Imunosuprese vede k častým oportunním infekcím, mezi nimiž převládají pneumocystová pneumonie, těžké houbové infekce a strongyloidáza.

Průměrná doba přežití je při akutní a lymfatické ATL kratší než rok, při chronické ATL může být delší. Kombinované podávání zidovudinu s interferonem alfa má naději na úspěch.

HAM/TSP

Po dlouhou dobu nebyla příčina tropické spastické paraparézy (TSP) jasná, ač první případ byl popsán v karibské oblasti už roku 1956. O 30 let později byly v séru a v

likvoru pacientů s touto progresivní neuroinfekcí nalezeny anti-HTLV-1. V Japonsku pojmenovali stejné onemocnění jako myelopatie spojená s HTLV-1 (HAM).

Klinicky se projevuje poklesem síly svalů na nohou, zvýšenými reflexy, záškuby, poruchami citění, inkontinencí moče, impotencí a bolestmi v kříži. Laboratorně lze prokázat virus a protilátky v likvoru, mozku a míše. Magnetická resonance prokazuje atrofii míchy, nálezy jsou častější a výraznější u starších pacientů, u nichž je také progresse nemoci rychlejší. Diagnosa bývá stanovena po infekci v dospělosti většinou ve věku kolem 40 let. Na rozdíl od ATL je HAM/STP častější u žen, než u mužů.

- 4 -

Vznik potíží se hypoteticky vysvětluje třemi mechanismy : přímým poškozením CNS persistující infekcí HTLV-1, autoimunitními pochody, nebo účinkem cytokinů produkovaných HTLV-1 infikovanými CD4+ T-buňkami.

Progredující HAM/TSP a na ni navazující komplikace mohou vést po delší době ke smrti pacienta. Na počátku lze progresi brzdít celkově a intratekálně podávanými kortikosteroidy, ale v pozdějších stádiích není terapie účinná .

Infekční dermatitis

V r. 1990 byla zjištěna souvislost tohoto onemocnění s nákazou HTLV-1. Vyskytuje se mezi obyvateli endemických oblastí v Japonsku, Trinidadu, Brazílii a Kolumbii. Je charakterizována těžkou mokvající dermatitidou vlasaté pokožky hlavy, boltců uší a kůže za ušima, okrajů víček, okolí nosu, zátylku, podpaždí a podbřišku a jemným papulárním rašem po celém těle. Častá je kolonizace postižené kůže stafylokoky a streptokoky. Nemoc obvykle se objeví ve 2 letech, bývá častější (60%) u žen. Epidemiologické studie ukazují, že dermatitída bývá předzvěstí následného rozvoje ATL nebo HAM/STP.

Uveitída při infekci HTLV-1

Tento nitrooční zánět provází různé infekční (tbc, LU, toxoplasmóza, CMV) i neinfekční procesy (Behcetův nebo Vogt-Haradův syndrom, sarkoidóza). Příčinu jeho vzniku se nedaří objasnit asi ve 40% případů. Uveitída je velmi častá i v japonských endemických oblastech infekce HTLV-1. Je řada laboratorních i epidemiologických nálezů, prokazujících její souvislost s infekcí.

Skutečný dopad infekce HTLV-1 na zdraví však může být mnohem větší, než se dosud předpokládá.

Klinické a biologické známky nemoci

Dosud nedořešeny zůstávají rizikové faktory vedoucí k onemocnění při infekci HTLV-1. Zdá se, že se uplatňuje věk v době infekce, cesta přenosu, vlastnosti hostitele a prostředí, ale u většiny případů tyto informace obvykle chybí. Užitečné je sledování infekční dermatitidy u malých dětí a uveitidy u mládeže, neboť tyto potíže bývají předzvěstí, či prvými projevy ATL nebo HAM/TSP. Oportunní

infekce a změny krevního obrazu jsou jen nespolehlivými známkami aktivace nákazy HTLV-1.

Důležité je virologické vyšetření: těsná přímá korelace titrů protilátek s provirovou DNK u asymptomatických nosičů viru svědčí o vysoké náloži provirové DNK a velkém riziku vzniku ATL nebo HAM/TSP, či uveitídy.

Vysoká hladina cirkulujících CD8+ cytotoxických lymfocytů (CTL) má významnou roli v patogenezi nemoci, pravděpodobně pro vyšší tvorbu zánětlivých cytokinů. Úroveň odpovědi CTL na infekci HTLV-1 asi souvisí se systémem HLA. Zdá se, že riziko infekce ovlivňují specifické alély ATL, které mohou rozhodovat o progresi nákazy do ATL.

- 5 -

Naděje na vakcínu proti HTLV-1

Jedinou prokazatelně účinnou metodou prevence nemocí souvisejících s infekcí HTLV-1 je poskytování informací a rad infikovaným osobám ohledně pohlavního života a kojení. Výzkum je ale zaměřen i na možnost přípravy vakcíny. Stabilita genomu HTLV-1 a minimální variabilita izolovaných kmenů jsou velmi dobrými ukazateli možného úspěchu, stejně jako úspěch podobných vakcín proti retrovirům bovinní a kočičí leukémie.

82 citací, kopie ve složce na odd. epidemiologie KHS Ostrava

Doslov překladatele

Některým čtenářům se může zdát toto téma zbytečným a rychle SM odloží. Ti zkušenější si však jistě vzpomenou, že stejná situace byla i před 17 lety, kdy se v tehdejší odborné literatuře a také v SM objevily první informace o HTLV-III = později HIV-1.

Lze namítnout, že HTLV-I ani zdaleka nemá choroboplodné vlastnosti jako HIV. Jenže zatím co infekce HIV je zjišťována u dárců biologického materiálu ve všech civilizovanějších státech, infekci HTLV-I (o HTLV-II nemluvě) mezi dárci vylučují jen některé transfuzní organizace v pouhých dvou státech světa. Při dárcovství mateřského mléka (placeném i neplaceném) se přítomnost HTLV-I (ani jiných virů) nezjišťuje. Tento stav připomíná situaci během 2. světové války a po ní, kdy se v Evropě i jinde obrovsky rozšířila VH-B, pak VH-C (a kdoví na co se ještě přijde).

Nemůžeme se ani příliš spoléhat na to, že v naší společnosti nejsou nosiči HTLV-I. Cožpak před i po sametové revoluci bylo a je u nás málo cizinců z endemických oblastí viru? Jejich aktivita, včetně té sexuální, je známá nejen cizinecké policii.

Touto "úvahou" chci naznačit, že přehlížení nebezpečí,
spojeného s infekcí HTLV-I, je kolosální chybou.