

Estudo sobre as possíveis vias de transmissão do Herpesvírus Humano tipo 8

► Vivian de Lima Spode & Virgínia Minghelli Schmitt¹

1. Instituto de Pesquisas Biomédicas e Faculdade de Farmácia da PUCRS.

Este trabajo ha sido publicado en la Revista Brasileira de Análises Clínicas 2003; 35(1): 41-3.

Resumo

O Herpesvírus Humano Tipo 8 (HHV-8) ou Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (KSHV) é conhecido como o agente causador do Sarcoma de Kaposi (SK). O contato sexual entre homens é uma importante via de transmissão do HHV-8, pois esse é o principal fator de risco de contágio em pacientes soropositivos para HIV. Em algumas regiões da África onde o SK tem sido evidenciado em crianças, mesmo depois da descoberta da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), outras rotas de transmissão também têm sido discutidas.

Palavras-chave: Transmissão do Herpesvírus Humano Tipo 8 * Sarcoma de Kaposi * Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi.

Summary

STUDY ABOUT POSSIBLE ROUTES IN THE TRANSMISSION OF HUMAN HERPESVIRUS 8

Human Herpesvirus 8 (HHV-8) or Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus (KSHV) has been causally linked to Kaposi's Sarcoma (KS). Sex between men may be an important route of transmission of HHV-8, once this is the main behavioral risk factor for KS in seropositive HIV patients. However, from regions of Africa where KS was detected in children even before the advent of AIDS, other routes of transmission have been suggested.

Keywords: Human Herpesvirus 8 transmission * Kaposi's Sarcoma * Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus.

Como consecuencia de la política de integración de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica –COLABIOCLI– en el área científica, el Comité de Redacción de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ha concretado la iniciativa creando la Sección Permanente Latinoamericana, con los trabajos más relevantes de las distintas publicaciones de la región. La reimpresión de los mismos ha sido autorizada por el Consejo Editorial de las respectivas publicaciones oficiales.

Introdução

O Herpesvírus Humano tipo 8 (HHV-8) ou Herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi (KSHV) foi descoberto em 1994 por Chang & Moore. Ele pertence à subfamília *Gamma-herpesvirinae* e tem seqüências de DNA homólogas ao EBV e ao *Herpesvírus simari* (vírus de primatas)^{2,27}.

Um possível mecanismo proposto para a patogenicidade do HHV8 seria a síntese de produtos homólogos a receptores celulares que são importantes no crescimento e diferenciação celular, enzimas e proteínas que estimulam a divisão celular, inibem a apoptose e modulam a função imune, produzindo, dessa forma, efeitos carcinogênicos^{3,27}.

O HH-8 ocorre em todos os tipos de sarcoma de Kaposi (SK) e, também, é encontrado em outros tipos de malignidades, tais como: linfoma por efusão primária, doença de Castleman's e mieloma múltiplo^{7,13,25,26}.

O SK é uma malignidade que ocorre frequentemente associado à AIDS, podendo ser classificado em 4 formas distintas: clássico (que acomete anciãos em países mediterrâneos); endêmico (encontrado na África, ocorrendo em crianças e adultos); iatrogênico (associado à imunossupressão) e epidêmico (associado à AIDS)^{10,21}. A forma de SK associado à AIDS é a forma mais agressiva, ocorrendo lesões na pele e vísceras com progressão variável, desde lesões pequenas na pele até lesões malignas em vários órgãos internos²⁹.

A epidemiologia do HHV-8 ainda não está muito bem caracterizada. A incidência do SK em pacientes soropositivos para HIV é muito mais elevada em homossexuais ou bissexuais masculinos do que em pacientes hemofílicos contaminados através de transfusão sanguínea ou em usuários de drogas injetáveis^{4,11,20,23}. Isso sugere que a transmissão do vírus possa ocorrer por via sexual ou através de contato oral-fecal²³. A transmissão também poderia ocorrer via saliva, pois o DNA do HHV-8 foi detectado na saliva de pacientes com SK e HIV+, sugerindo que o ato sexual não seja a única rota de transmissão¹⁸. O SK acomete crianças muito jovens na África, indicando que ocorra transmissão vertical do HHV-8, principalmente em regiões endêmicas³⁰.

Este trabalho tem por objetivo apresentar as possíveis vias de transmissão do HHV-8 através de revisão bibliográfica.

Referencial teórico

HHV-8

O Herpesvírus Humano tipo 8 é um gammaherpesvírus do gênero *Rhadinovirus*^{8,27}.

O genoma do HHV-8 é constituído de uma dupla fita de DNA linear, com aproximadamente 165 Kb e

possui mais de 80 ORFs (*Open Reading Frames*) arranjadas em uma longa e única região flanqueada por múltiplas unidades terminais de 801 pb ricas em G e C (Fig. 1). Essa região codificante contém genes conservados na maioria dos herpesvírus, intercalados com seqüências de genes não homólogos, que são específicos do HHV-8⁸.

O HHV-8 possui 12 genes que têm homologia celular, incluindo genes que codificam produtos estimuladores da divisão celular, inibidores da apoptose e moduladores da função imune. Quatro genes do HHV-8 têm propriedades de transformação do crescimento celular. Os genes envolvidos no crescimento e regulação imune estão claramente relacionados com a patogênese do HHV-8, no entanto, essa regulação não está totalmente definida²⁷.

Os níveis de replicação do HHV-8 são muito mais altos em pacientes com SK do que em pacientes sem SK. Isso mostra que a replicação do HHV-8 é provavelmente cíclica, podendo ficar latente em pacientes imunologicamente competentes, assim como outros herpesvírus¹⁷.

O HHV-8 tem sido encontrado em mais de 95% dos casos de SK, mas também em algumas formas de linfoma Hodgkin's e não-Hodgkin's, chamado de linfoma por efusão primária (PELs) ou linfoma de células de cavidades do corpo (*Body-Cavity-Based* - BCBLs), em doença linfoproliferativa angiofolicular (Doença de Castleman's), em mieloma múltiplo e principalmente em pacientes HIV positivos⁸.

SARCOMA DE KAPOSI

As lesões causadas pelo SK são classificadas clinicamente em 6 tipos de manifestações: manchas, placas, nódulos, linfadenomas, infiltrações e pele rosada (Fig. 2). Outras variantes, como telangiectasia são ra-

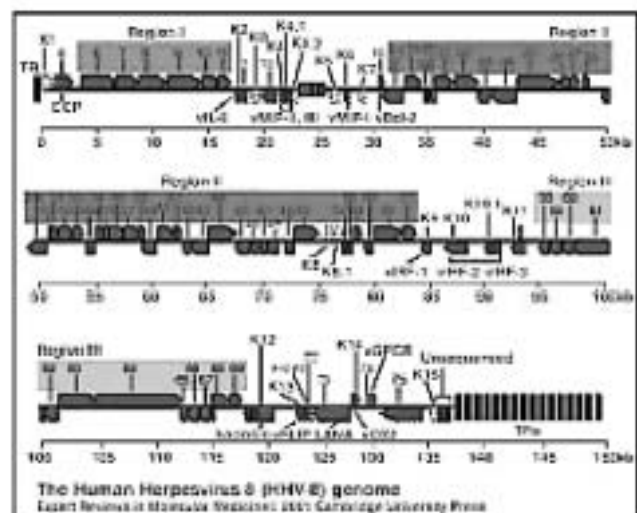


Fig. 1. Representação esquemática do genoma do HHV-8.



Fig. 2. Esquema de uma lesão causada pelo HHV-8 na pele.

ramente observadas. Linfodema generalizado, equimoses e quelóides são formas descritas mais recentemente do SK⁶.

O linfadenoma ocorre freqüentemente em pacientes HIV+, especialmente na face e extremidades, mas sem lesões cutâneas⁶.

Além disso, as manifestações do SK na pele podem envolver várias mucosas, principalmente a cavidade oral e trato gastrointestinal. O envolvimento de órgãos internos é bastante freqüente e ocorre em aproximadamente 10% dos casos, podendo acometer pulmões, linfonodos (superficiais ou profundos), baço, fígado e medula óssea²³.

EPIDEMIOLOGIA DO HHV-8

A forma clássica do SK ocorre principalmente em anciãos de países mediterrâneos. O SK é considerado como endêmico na África, pois é encontrado em crianças, jovens, adultos e idosos, tanto homens como mulheres, sendo mais agressivo do que o SK clássico^{10,21}.

A incidência do SK entre pacientes transplantados e outros pacientes que são submetidos à terapia imunossupressora tem aumentado nos últimos 20 anos, ficando conhecido como SK pós-transplante ou SK iatrogênico. Atualmente, a forma de SK associado à AIDS tem sido bastante comum, sendo considerado epidêmico^{10,21}.

O HHV-8 é comumente encontrado em homens homossexuais HIV+ ou não, ocasionalmente em homens e mulheres heterossexuais com HIV, e extremamente raro em crianças²².

A infecção pelo HHV-8 não está associada com idade, educação, raça ou grupo étnico, mas está associada com o grau de atividade homossexual. Na população homossexual ou bissexual é provável que haja uma infecção intestinal específica por exposição oral-fecal²⁰.

TRANSMISSÃO DO HHV-8

A transmissão sexual do HHV-8 já foi comprovada e depende do número de parceiros e do tempo de atividade homossexual do paciente. A prevalência do HHV-8 na população heterossexual é bastante baixa, sugerindo que essa forma de transmissão não seja comum e que a via sexual não seja a única rota de transmissão³⁰.

Outras formas de transmissão têm sido evidenciadas em áreas endêmicas, como transmissão horizontal, parenteral e vertical¹².

Estudos buscando a presença de DNA do HHV-8 em cérvix uterina de mulheres soropositivas para HIV e em sêmen de homens homossexuais HIV+ apresentaram uma positividade semelhante na maioria dos casos (27% e 20% respectivamente)^{12,28}.

No estudo de Whiby em 1999, o DNA do HHV-8 foi detectado em três de 11 amostras de cérvix uterina de mulheres soropositivas para o HHV-8, sugerindo que a transmissão do HHV-8 via contato vaginal é possível, apesar da detecção do DNA viral não provar a presença de vírus ativo nem capacidade de replicação viral no trato genital³⁰.

A prevalência de HHV-8 entre familiares indica alto risco de exposição, em contato estreitos, sugerindo que possa ocorrer a transmissão horizontal, principalmente através da saliva¹⁸.

Outros herpesvírus, incluindo CMV, HSV e provavelmente o HHV-6 e 7, podem ser transmitidos pela saliva. Há a hipótese de que o HHV-8 também tenha a capacidade de replicação na orofaringe e que a partícula viral esteja presente na saliva^{1,2}. O número de cópias de DNA do HHV-8 encontrado na saliva é muito mais alto do que em outros tecidos, demonstrando assim, que a saliva pode ser um fator de risco para infecção^{9,22}.

Um estudo mostrou que menos de 10% dos pacientes HIV+ sem SK apresentaram DNA de HHV-8 em células mononucleares de sangue periférico (CMSP) enquanto que 70% das amostras de tecido oral sem SK e HIV+ apresentaram DNA do HHV-8. Portanto, é improvável que a alta positividade para HHV-8 encontrada em tecido oral seja devido à infiltração de células sanguíneas infectadas³¹.

Pacientes que possuem SK clássico ou associado à AIDS nem sempre apresentam DNA de HHV-8 em CMSP, mas nos casos em que isso ocorre, é muito provável que o vírus possa replicar-se nessas células¹.

A baixa prevalência e número de cópias do DNA do HHV-8 no plasma indica que não há associação entre transfusão de produtos do plasma com SK. No entanto, a alta prevalência e número de cópias do DNA do HHV-8 nas CMSP sugerem que há transmissão do vírus por transfusão de produtos celulares do sangue¹⁶.

Está sendo estudada a transmissão do HHV-8 de mãe para filho. Em um trabalho realizado por Whiby

em 1999, todos os casos de HHV-8 + em amostra de cérvix uterina eram de mulheres africanas, sendo provável este tipo de transmissão, principalmente em região endêmica, durante o parto^{19,30}. No entanto, estudos realizados por Lyall em 1999, com uma população predominantemente africana, mostraram que a transmissão vertical não é comum. Não se sabe exatamente quando a criança é infectada, mas é provável que seja depois do nascimento e que o HHV-8 seja transmitido pela saliva. Além disso, até o momento não foi relatado nenhum caso de transmissão vertical do HHV-8 (*antepartum, peripartum ou postpartum*). Ainda não está esclarecido se o HHV-8 atravessa a placenta, se ele é secretado no leite materno e se pode haver transmissão através do contato genital durante o parto¹⁷.

Conclusão

A rota de transmissão do HHV-8 parece estar associada com relação sexual entre homossexuais, provavelmente por contato oral-fecal e em HIV+. A incidência em heterossexuais é muito baixa.

Não há indícios de infecção do HHV-8 em pacientes que fizeram transfusão sanguínea ou que fizeram uso de drogas injetáveis. Porém, pacientes que fazem uso de drogas ficam mais suscetíveis à infecção pelo HIV e adquirem o HHV-8 devido à imunossupressão.

Além disso, a saliva pode ser uma via de transmissão importante, podendo explicar a incidência do HHV-8 em crianças. Quanto à transmissão vertical, não há dados suficientes para sua comprovação, pois os estudos possuem pequeno número amostral.

São necessários estudos mais detalhados e com uma amostragem maior para que se possa determinar efetivamente as vias de transmissão de HHV-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Prof^ª VIVIAN DE LIMA SPODE
Rua Ramiro Barcelos, 1925/22 -
90035-006 - PORTO ALEGRE - RS

Referências

1. Ablashi, D. V.; Chatlynne, L. G.; Whitman, J. E.; Cesarman, E. Spectrum of Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus, or Human Herpesvirus 8, Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 15:439-464, 2002.
2. Ansari, M. Q.; Dawson, D. B.; Nador, R.; Rutherford, C.; Scheider, N. R. et al. Primary body cavity based AIDS-related lymphomas. *American Journal Clinical Pathology*. 105:221-229, 1996.
3. Arvanitakis, L.; Geras Raaka, E.; Varma, A.; Gershengorn, M. C.; Cesarman, E. Human herpesvirus KSHV encodes a constitutively active G protein-coupled receptor linked to cell proliferation. *Nature*. 385:347-350, 1997.
4. Beral, V.; Bull, D.; Darby, S.; Weller, I.; Carne C. et al. Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in homosexual or bisexual men with AIDS. *Lancet*. 339:632-635, 1992.
5. Beral, V.; Peterman, T. A.; Berkelman, R. L.; Jaffe, H. W. Kaposi's sarcoma among person's with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*. 335:123-128, 1990.
6. Boshoff, C.; Weiss, R. A. Aetiology of Kaposi's Sarcoma: current understanding and implications for therapy. *Molecular Medicine Today*. p.488-494, 1997.
7. Cesarman, E.; Chang; Moore, P. S.; Said, J. W.; Knowles, D. M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N. England Medical*. 332:1186-1191, 1995.
8. Chang, Y.; Cesarman, E.; Pessin, M. S. et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 266:1865-9, 1994.
9. Corey, L.; Brodie, S.; Huang, M. L.; Koelle, D. M.; Wald, A. HHV-8 infection: a model for reactivation and transmission. *Reviews in Medical Virology*. 12:47-63, 2002.
10. Gonzalez, A.; Costa, P.; Romero, J.; dala Torre, A.; Valcarcel, F. et al. Kaposi's sarcoma unrelated to human immunodeficiency virus infection: long term results of radiotherapy. *Arch. Dermatology*. 133:107-108, 1997.
11. Hermans, P.; Lundgren, J.; Sommereijns, B.; Pedersen, C.; Vella, S. et al. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over ten years. *AIDS*. 10:911-917, 1996.
12. Howard, M.; Whiby, D.; Bahadur, G. et al. Detection of human herpes-virus 8 DNA in semen from HIV-infected individuals but not healthy semen donors. *AIDS*. 11:15-9, 1997.
13. Huang, Y-Q.; Li, J-J.; Kaplan, M. H. et al. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 345:759-61, 1995.
14. Iscovich, J.; Boffetta, P. et al. Classic Kaposi's Sarcoma: epidemiology and risk factors. *American Cancer Society*. p.500-517, 2000.
15. Koelle, D. M.; Huang, M. L.; Chandran, B.; Viera, J.; Piepkorn, M.; Corey, L. Frequent detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (Human Herpesvirus 8) DNA in saliva of human immunodeficiency virus-infected men: clinical and immunologic correlates. *Journal Infectious Diseases*. 176:94-102, 1997.
16. LaDuca, J. R.; Love, J. L.; Abbott, L. Z.; Dube, S.; Dube, S.; Freidman-Kien, A. E.; Poesz, B. J. Detection of Human Herpesvirus 8 DNA sequences in tissues and bodily fluids. *The Journal of Infectious Diseases*. 178:1610-15, 1998.
17. Lyall, H.; Patton, G. S.; Sheldon, J. et al. Evidence for horizontal and not vertical transmission of Human Her-

- pesvirus 8 in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Journal of Pediatric Infectious Disease*. 18(9):795-799, 1999.
18. Lyall, H.; Patton, G. S.; Sheldon, J. et al. Human Herpesvirus 8 seroprevalence in children born to mothers with HIV infection. Presented at the 12 th World AIDS Conference; Geneva Switzerland, 1998.
 19. Mantina, H.; Kankasa, C.; Klaskala, W.; Brayfield, B.; Campbell, J.; Du, Q. et al. Vertical transmission of Kaposi's Sarcoma-associated. *Int. J. Cancer*. 94:749-752, 2001.
 20. Martin, J. N.; Ganem, D. E.; Osmond, D. H.; Page-Shaffer, K. A.; Macrae, D.; Kedes, D. H. Sexual transmission and the natural history of Human Herpesvirus 8 infection. *N. England J. Medical*. 338:948-54, 1998.
 21. Martin III, R.W.; Hood, A. F.; Faemer, E. R. Kaposi's sarcoma. *Medical*. 72:261, 1993.
 22. McCarthy, G. A.; Kampamann, B.; Novelli, V.; Miller, R. F.; Mercey, D. E. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma. *Arch. Dis. Child*. 74:455-7, 1996.
 23. Pauk, J.; Huang, M. L.; Brodie, S. J.; Wald, A.; Koelle, D. M.; Schacker, T.; Celum, C.; Selke, S.; Corey, L. Mucosal shedding of Human Herpesvirus 8 in men. *N. England Journal Medical*. 343:1369-1377, 2000.
 24. Renwick, N.; Halaby, T.; Weverling, G. J. et al. Seroconversion for human herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 12:2481-8, 1998.
 25. Rettig, M. B.; Ma, H. J.; Vescio, R. A. et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science*. 276:1851-1854, 1997.
 26. Soulier, J.; Grollet, L.; Oksenhendler, E. et al. Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*. 86:1276-1280, 1995.
 27. Specter, S.; Hodinka, R. L.; Stephen, A. *Clinical virology manual*. 3 rd ed. Washington. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. p.458, 2000.
 28. Viviano, E.; Vitale, F.; Ajello, F. et al. Human Herpesvirus Type 8 DNA sequences in biological samples of HIV-positive and negative individuals in Sicily. *AIDS*. 11:607-12, 1997.
 29. Wahman, A.; Melnick, S. L.; Potter, J. D. The epidemiology of Classic; African and immunisuppressed Kaposi's sarcoma. *Epid. Rev*. 13:178-199, 1991.
 30. Whiby, D.; Howard, M. R.; Tenant-Flowers, M. et al. Detection of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 346:799-802, 1995.
 31. Whiby, D.; Smith, N. A.; Matthews, S.; O'Shea, S.; Sabin, C. A. et al. Human Herpesvirus 8: retroepidemiology among women and detection in the genital tract seropositive women. *The Journal of Infection Disease*. 179:234-6, 1999.