

TÍTULO: Acompanhamento da reativação da infecção pelo vírus Epstein Baar, nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, no Hospital das Clínicas, HC, Unicamp

Palavras-Chave: VÍRUS EPSTEIN BAAR, TCTH ALOGÊNICO, REATIVAÇÃO

Autores:

JULIANO SIMIÃO CARDOSO, FCM – UNICAMP

Prof^(a). Dr^(a). DANIELA MAIRA CARDOZO (orientadora), FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Prevenir infecções virais é uma estratégia chave para melhorar os resultados dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), visto que essas infecções podem interferir na recuperação do sistema imune, na incidência da doença do enxerto-versus-hospedeiro e de doenças relacionadas a vírus específicos. A terapia preventiva e a profilaxia com agentes antivirais têm sido usadas com sucesso para prevenir infecções virais clinicamente significativas em receptores de TCTH alogênicos. As vantagens da estratégia profilática são prevenir infecções virais em todos os estágios, simplicidade e alta eficácia. O tratamento preventivo, por sua vez, foca em melhorar a recuperação do sistema imune e na utilização de drogas antivirais (1).

As infecções virais são importantes causas de morbidade e mortalidade após o TCTH alogênico e ainda mais grave após o TCTH com doadores haploidênticos e enxertos com cordão umbilical. Além disso, a depleção de células T, o estado sorológico dos receptores e dos doadores antes do transplante, a idade do paciente e outros fatores podem afetar a incidência de infecções virais (13-14). Embora as infecções virais também sejam comuns após o TCTH autólogo, o risco de doença grave é menor. Isso acontece por conta das respostas imunes mediadas por células T que são as principais vias para controlar os vírus no estado imunocompetente. Essas respostas são mais intensamente deprimidas após os TCTH haploidênticos, devido a baixa resposta de linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares e linfócitos B (1-2).

As células T citotóxicas são muito importantes na resposta contra infecções virais, que podem causar latência e, assim, reativar em um indivíduo imunocomprometido. Anticorpos específicos são importantes para prevenir reinfecções com vírus exógenos e a perda desses anticorpos nos pacientes que receberam um TCTH alogênico aumenta o risco de reinfecções (2).

Devido à imunossupressão com o conseqüente comprometimento imunológico, os receptores de TCTH alogênicos correm o risco de complicações infecciosas associadas a reativação do vírus Epstein-Barr em sua forma latente (3). Por isso, o monitoramento dos pacientes pós TCTH alogênico para as reinfecções precisa ser realizado de maneira sistemática, para diagnóstico precoce e agilidade no tratamento.

Existem dados na literatura do monitoramento das reinfecções associadas ao citomegalovírus (4-6), no entanto poucos estão disponíveis sobre a prevenção efetiva de infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) (1).

Para algumas infecções virais, protocolos de tratamento são sugeridos apenas na detecção do agente. Infecções por EBV, por exemplo, não têm rotina profilática e o tratamento se faz com rituximabe diante da carga viral detectada acima de 1000 UI/ml (9).

O acompanhamento dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, em relação a infecções por CMV é realizado uma vez por semana após o transplante, ou com maior frequência quando houver sintomatologia.

No entanto, não se sabe qual o perfil de reativação e/ou infecção primária para o vírus Epstein Baar nos pacientes submetidos ao TCTH do HC/Unicamp, uma vez que o monitoramento por Biologia Molecular em tempo real para esses agentes não é realizado como assistência. O projeto proposto poderá ampliar o diagnóstico da reativação pelo vírus Epstein Baar, trazendo rapidez, precisão e consequentemente tratamento precoce.

Diante disso, o objetivo do trabalho foi aperfeiçoar e expandir a avaliação laboratorial para o diagnóstico diferencial da reativação do vírus Epstein Baar, nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, no Hospital das Clínicas da Unicamp.

METODOLOGIA:

Este foi um estudo transversal, prospectivo, que está investigando a presença da carga viral do agente Epstein Baar (EBV) nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, realizado no Hospital das Clínicas/HC/Unicamp. Os transplantes alogênicos englobam os haploidênticos, aparentados idênticos, não aparentados idênticos e não idênticos e cordão umbilical.

Após a assinatura do TCLE um tubo contendo anticoagulante EDTA foi coletado para obtenção do plasma e detecção do vírus EBV. A partir do dia 0 do TCTH alogênico, amostras de 5 pacientes foram colhidas 1 vez por semana, até o dia + 120.

Todos os testes foram realizados por Reação em cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) através da plataforma ELITe MGB®.(Elitech Group Molecular Diagnostics, Puteaux (França). O DNA foi obtido do sangue periférico coletado em tubos a vácuo com EDTA usando a mesma plataforma.

Para a detecção do vírus Epstein-Barr (EBV) uma reação específica foi feita de maneira automatizada para o gene EBNA-1 do EBV e uma reação de amplificação para a região 5' UTR do gene da β -globina (controle interno de inibição) (10-11).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Atualmente, os 5 pacientes submetidos ao TCTH alogênico estão sendo acompanhados com o monitoramento da detecção da carga viral do vírus Epstein Baar, semanalmente e ainda, nenhum chegou a completar o tempo proposto neste estudo (120 dias).

Dados parciais nos mostra que durante o período de acompanhamento, já houve detecção precoce de EBV no plasma, o que preveniu uma Doença Linfoproliferativa Pós Transplante, devido ao rápido tratamento. Também, pode -se observar que a reativação de EBV pós TCTH depende muito da linha de tratamento antes do transplante. Algumas medicações que depletam linfócitos aumentam as possibilidades de reativação do EBV pós transplante, o que torna imprescindível o acompanhamento semanal dos pacientes no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Dados como doença de base, tratamento prévio, tipo de transplante, compatibilidade HLA, tipo de doador, sexo, raça, idade, e frequência de detecções de EBV pós transplante, serão apresentados detalhadamente no pôster que será apresentado futuramente.

CONCLUSÕES:

Dados parciais demonstram a necessidade do monitoramento semanal da detecção de EBV nos pacientes pós TCTH alogênico, do Hospital de Clínicas da Unicamp. Dados completos desta pesquisa trarão futuramente a proposta da implantação de um protocolo de acompanhamento para detecção do vírus Epstein Baar por Biologia Molecular na assistência dos pacientes pós TCTH.

BIBLIOGRAFIA

1. HELDMAN, M.R.; AAGAARD, K.M.; HILL J.A. **Assessing and restoring adaptive immunity to HSV, VZV, and HHV-6 in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients.** Clin Microbiol Infect. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150885/>.
2. REDDY N. et al. **Strategies to prevent EBV reactivation and posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after allogeneic stem cell transplantation in high-risk patients.** Biol Blood Marrow Transplant. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732435/>.
3. AL HAMED, R. et al. **Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities.** Bone Marrow Transplant. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089285/>.
4. WANG, X et al. **Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus.** Ther Adv Infect Dis. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104434/>.
5. LANGSTON et al. **Development of drug-resistant herpes simplex virus infection after haploidentical hematopoietic progenitor cell transplantation.** Blood, Volume 99, Issue 3, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120383087?via%3Dihub>.
6. LINDSAY J. et al. **Epstein-Barr virus related post-transplant lymphoproliferative disorder prevention strategies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** Rev Med Virol. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301566/>.
7. BERNEKING L. et al. **Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis.** Transpl Infect Dis. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35389547/>.