

REATIVAÇÃO DE HPV GENITAL EM PACIENTE INFECTADA PELO HIV ASSOCIADA À SÍNDROME DA RECONSTITUIÇÃO INFLAMATÓRIA IMUNE

REACTIVATION OF GENITAL HPV IN A PATIENT INFECTED BY HIV ASSOCIATED WITH IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME

Regina Célia SC Fernandes¹, Luciana C Araújo², Enrique Medina-Acosta³

RESUMO

É estimado que de 10% a 20% dos pacientes com grave imunodeficiência secundária à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e submetidos à terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) apresentem doença associada à síndrome da reconstituição inflamatória imune, na maior parte dos casos com curso benigno e muito raramente com evolução para óbito. No presente estudo, relatamos uma apresentação pouco frequente da síndrome, relacionada à infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e que suscitou confusão com o agravamento da infecção pelo HIV por ineficácia do esquema antirretroviral prescrito.

Palavras-chave: HAART, HIV, HPV, síndrome da reconstituição inflamatória imune, terapia antirretroviral de alta atividade, papilomavírus humano

ABSTRACT

It has been estimated that about 10 to 20% of patients with severe immune deficiency related to the infection with the human immunodeficiency virus (HIV) and submitted to Highly active antiretroviral therapy (HAART) develop diseases associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), with a benign course in most cases and rarely evolving to death. In the present study, we report on a very uncommon presentation of IRIS related to infection with human papillomavirus (HPV) and that was incorrectly interpreted as progression of HIV disease due to the unsuccessful antiretroviral therapy.

Keywords: HAART, highly active antiretroviral therapy, HIV, HPV, human papillomavirus, immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS

INTRODUÇÃO

A utilização da terapia antirretroviral de alta atividade (HAART) frequentemente restaura a resposta imune protetora e específica contra agentes infecciosos¹⁻³, porém em 10% a 25% dos casos há um aumento paradoxal da resposta inflamatória imune acompanhado de manifestações clínicas atípicas⁴. Nesta eventualidade além da atuação sobre o patógeno faz-se necessário o uso de drogas anti-inflamatórias e imunossupressoras⁵. Este quadro é conhecido como a síndrome da reconstituição inflamatória imune e se manifesta nos primeiros 3 a 6 meses após o início da terapia antirretroviral, atingindo pacientes severamente imunodeprimidos (CD4 < 200 cel/μL). Vários agentes infecciosos têm sido associados com a síndrome de reconstituição imune: micobactérias tuberculosa⁶⁻⁸ e não tuberculosa^{7,9-11}, herpes vírus simplex¹², *Mycobacterium leprae*¹³, poliomavírus JC humano², papilomavírus humano (HPV)¹, vírus do molusco contagioso¹, etc. Em alguns casos pode haver inclusive a evolução para o óbito¹⁴. A doença da restauração imune deve ser diferenciada de uma doença oportunística ou da toxicidade pelas drogas. A ocorrência de casos de disseminação regional e sistêmica do bacilo de Calmette-Guerin (BCG)¹⁵⁻¹⁷ nos países em desenvolvimento aonde a vacina é amplamente

utilizada e em consequência da reconstituição imune, evidencia a necessidade do reconhecimento dos fatores de risco para o seu surgimento e a obrigatoriedade de um seguimento atento levando em consideração esta eventualidade¹⁸.

Aspectos éticos

A participação neste estudo foi voluntária, com assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pela responsável legal da criança e aprovação pelo Programa Municipal de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS de Campos dos Goytacazes. O estudo faz parte de um projeto de pesquisa sobre a síndrome de reconstituição inflamatória imune aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Campos.

RELATO DE CASO

Uma adolescente de 13 anos de idade com infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical teve o diagnóstico estabelecido ainda no primeiro ano devido a múltiplas internações hospitalares causadas por infecções bacterianas de repetição. Iniciamos o seu acompanhamento aos 10 anos de idade, quando usava o esquema Estavadina, Didanosina e Saquinavir-Ritonavir, além das profilaxias para infecções por *Pneumocystis* e *Mycobacterium avium-intracellulare* tendo uma carga viral de 19.000 cópias/mL e CD4 de 39 cel/μL. Seis meses após o início da associação Lamivudina, Didanosina, Efavirenz e Lopinavir-Ritonavir e com carga viral de 970 cópias/mL e CD4 de 923 cel/μL, apresentou múltiplas verrugas do papilomavírus (um total de 30 lesões) na vulva, clitóris e introito vaginal. A menor já tinha apresentado 2

¹Médica Pediatra, Mestre e Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Professora da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina de Campos; Programa Municipal de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS de Campos dos Goytacazes.

²Bióloga, Mestre em Biociências e Biotecnologia; Hospital Municipal Geral de Guarus.

³Mestre e Doutor em Parasitologia Médica e Molecular, Professor Associado do Centro de Biociências e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

verrugas durante a fase de imunodepressão severa e que foram tratadas com sucesso pelo ácido tricloroacético. HBsAg negativo, anti-HCV negativo e VDRL negativo. Menor havia sofrido abuso sexual aos 4 anos de idade.

DISCUSSÃO

A síndrome da reconstituição inflamatória imune já tinha sido descrita antes da epidemia pelo HIV em pacientes com hanseníase, tuberculose e hepatite B¹¹. Na era da infecção pelo vírus HIV, o primeiro relato data do uso de monoterapia com zidovudina¹. O emprego da terapia antirretroviral de alta atividade tem permitido uma rápida restauração da função imune¹¹ associada a uma redução da carga viral. Há elevação inicial das células CD4 de memória seguida pelo aumento das células CD4 naive, 4 a 6 semanas após o início do tratamento¹⁹. Estas alterações quantitativas são associadas com recuperação das respostas proliferativas contra vários patógenos²⁰. A restauração da hipersensibilidade retardada e da produção de citocinas pode ser responsável pelas lesões inflamatórias descritas na síndrome². Bourgarit *et al.*²¹ demonstraram uma exacerbação aguda das respostas Th1 contra antígenos micobacterianos em pacientes coinfectados por HIV e *Mycobacterium tuberculosis* e tratados com HAART, que desenvolveram a síndrome da restauração imune. Os agentes infecciosos envolvidos são patógenos oportunistas como: micobactérias tuberculosa ou não, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Cytomegalovirus*, vírus *Varicela-Zoster*, papilomavírus humano, etc. A sua frequência é de 10% a 20%, não sendo influenciada por profilaxia primária ou secundária contra alguns dos agentes acima relatados¹¹. Os fatores reconhecidamente de risco para o seu desenvolvimento são: infecção ativa ou subclínica por germes oportunistas ou presença de microorganismos oportunistas não viáveis; uma contagem de CD4 muito baixa (< 50 cel/μL); e provável suscetibilidade genética a síndrome de reconstituição inflamatória imune relacionada a alguns agentes infecciosos, como micobactérias e herpes vírus².

O diagnóstico se baseia em critérios maiores que são: apresentação atípica de uma infecção oportunística em um paciente que apresenta boa resposta à HAART; queda da carga viral plasmática do HIV. Os critérios menores seriam: o aumento na contagem dos linfócitos CD4; a recuperação na resposta imune específica contra certos patógenos; e a resolução espontânea da doença muitas vezes apenas com a manutenção da terapia antirretroviral.

Os dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores permitiriam o diagnóstico da síndrome². Nossa paciente apresentou uma disseminação da sua infecção quiescente pelo HPV na vigência de um tratamento bem sucedido pela HAART e com queda da carga viral de 19.000 para 970 cópias/mL. Além de preencher os dois critérios maiores, ela também preencheu dois menores: reconstituição imunológica após período de grave imunodepressão (CD4 subiu de 39 para 923 cel/μL) e teve resolução das lesões de HPV com a manutenção da HAART, além do uso da terapia tópica pertinente.

CONCLUSÃO

O presente caso ilustra uma possível consequência do uso da terapia antirretroviral de alta atividade em pacientes infectados

pelo HIV com grave alteração da imunidade e infecção oportunística quiescente. O tratamento antirretroviral potente alterou, por meio da reconstituição imune, a história de infecção pelo HPV em paciente pediátrico. Para o nosso conhecimento, este caso constitui o primeiro relato no Brasil de reativação de HPV genital em criança após tratamento antirretroviral potente. A doença pela reconstituição imune deve ser sempre considerada neste cenário e certamente pode ser a causa de alguns óbitos ocorridos nas primeiras semanas após a instituição da HAART e de origem não esclarecida. A infecção pelo HPV apesar de raramente associada também está incriminada no desenvolvimento da síndrome de reconstituição inflamatória imune.

Agradecimentos

Os autores agradecem à participação da criança e da responsável legal pelo consentimento livre e esclarecido. O trabalho foi financiado pela Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil e pelo Programa Nacional de DST/Aids.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1(2): 107-115.
2. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *Aids* 2004; 18(12): 1615-1627.
3. Stone SF, Price P, French MA. Immune restoration disease: a consequence of dysregulated immune responses after HAART. *Curr HIV Res* 2004; 2(3): 235-242.
4. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42(3): 418-427.
5. Stoll M, Schmidt RE. Adverse events of desirable gain in immunocompetence: the Immune Restoration Inflammatory Syndromes. *Autoimmun Rev* 2004; 3(4): 243-249.
6. Schluger NW, Perez D, Liu YM. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy. *Chest* 2002; 122(2): 597-602.
7. Buckingham SJ, Haddow LJ, Shaw PJ, Miller RF. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients with mycobacterial infections starting highly active anti-retroviral therapy. *Clin Radiol* 2004; 59(6): 505-513.
8. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *Aids* 2005; 19(11): 1113-1124.
9. Lawn SD, Bicanic TA, Macallan DC. Pyomyositis and cutaneous abscesses due to *Mycobacterium avium*: an immune reconstitution manifestation in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3): 461-463.
10. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6): 361-373.
11. Phillips P, Bonner S, Gataric N, Bai T, Wilcox P, Hogg R et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10): 1483-1497.
12. Domingo P, Torres OH, Ris J, Vazquez G. Herpes zoster as an immune reconstitution disease after initiation of combination antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection. *Am J Med* 2001; 110(8): 605-609.
13. Pereira GA, Stefani MM, Araujo Filho JA, Souza LC, Stefani GP, Martelli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71(5): 679-684.
14. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients

- with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35(10): 1250-1257.
15. Sharp MJ, Mallon DF. Regional Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis after initiating antiretroviral therapy in an infant with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(7): 660-662.
 16. Hesseling AC, Schaaf HS, Hanekom WA, Beyers N, Cotton MF, Gie RP et al. Danish bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis* 2003; 37(9): 1226-1233.
 17. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2006; 42(4): 548-558.
 18. de Souza Campos Fernandes RC, de Araujo LC, Medina-Acosta E. Reduced rate of adverse reactions to the BCG vaccine in children exposed to the vertical transmission of HIV infection and in HIV-infected children from an endemic setting in Brazil. *Eur J Pediatr* 2008; DOI 10.1007/s00431-008-0822-y: 691-696.
 19. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277(5322): 112-116.
 20. Havlir DV, Schrier RD, Torriani FJ, Chervenak K, Hwang JY, Boom WH. Effect of potent antiretroviral therapy on immune responses to *Mycobacterium avium* in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 2000; 182(6): 1658-1663.
 21. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *Aids* 2006; 20(2): F1-7.

Endereço para correspondência:**REGINA CÉLIA DE SOUZA CAMPOS FERNANDES**

Rua Rafael Danuncio Damiano 277,

Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

CEP 28013-035

Tel/fax: +55 22 2726-6758;

E-mail: reg.fernandes@bol.com.br

Recebido em: 02/12/2008

Aprovado em: 09/02/2009