

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

ISAMARA DE FATIMA TIAGO

**RELAÇÃO E POSITIVIDADE CONTRA CAPSÍDEO
VIRAL EBV EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
LINFOMAS**

**PATOS DE MINAS
2015**

ISAMARA DE FATIMA TIAGO

**RELAÇÃO E POSITIVIDADE CONTRA CAPSÍDEO
VIRAL EBV EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM
LINFOMAS**

Artigo apresentado à Faculdade de Patos de Minas como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Esp. Bruno Tolentino

**PATOS DE MINAS
2015**

**FACULDADE PATOS DE MINAS
ISAMARA DE FATIMA TIAGO**

**RELAÇÃO E POSITIVIDADE CONTRA CAPSÍDEO VIRAL EBV EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM LINFOMAS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em _____ de _____ de 20____, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Esp. Geraldo da Silva Xavier Neto
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Fredston Gonçalves Coimbra
Faculdade Patos de Minas

Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.

Charles Chaplin

RELAÇÃO E POSITIVIDADE CONTRA CAPSÍDEO VIRAL EBV EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LINFOMAS

Isamara de Fatima Tiago ¹
Bruno Tolentino Caixeta ²

RESUMO

Os linfomas são proliferações de células linfocíticas e de células reticulares dos órgãos linfoides constituindo 3% dos tumores malignos diagnosticados todos os anos. O vírus Epstein-Barr (EBV) é um vírus cosmopolita o qual mais de 90% da população adulta é positiva para seus anticorpos. Além de ser o agente etiológico da mononucleose infecciosa, existe forte relação ainda não esclarecida entre a infecção latente pelo EBV e o desenvolvimento de diversos tumores malignos como os linfomas. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um estudo bibliográfico sobre a relação entre infecções por EBV e linfoma, estudar as relações das infecções causadas por EBV, descrever o diagnóstico dos linfomas em pacientes diagnosticados e indicar a relação do EBV com os linfomas e seu prognóstico. Trata-se de um estudo de revisão literária com natureza descritiva através da coleta de dados encontrados em livros, scielo entre outros. Conclui-se assim que a relação dos linfomas com o EBV existe, uma vez que grande parte dos portadores da neoplasia possuem anticorpos positivos para o vírus, onde uma elevada carga viral, pode gerar uma transformação celular seguido de uma expansão monoclonal, produzindo linfomas.

Palavras-chave: Epstein-Barr Vírus. Linfomas. Relação de positividade.

¹Graduanda do curso de Biomedicina pela Faculdade Patos de Minas – FPM.
isamaraft@hotmail.com

²Especialista em hematologia hemoterapia e banco de sangue. Orientador e docente do curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas – FPM. brcaixeta@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os linfomas são processos malignos com origem nos tecidos linfóides periféricos que compõem um grupo de diferentes tumores sólidos, com distintos aspectos moleculares, fisiopatológicos, genéticos e terapêuticos, subdivididos em dois grandes grupos: linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin. (1)

Os linfomas são doenças dos gânglios linfáticos constituídas de proliferação celular linfocítica onde manifestam-se várias patologias como entre outras, adenomegalia e esplenomegalia. (2)

Os linfomas resultam de uma lesão ao DNA de um linfócito, ocorrido após o nascimento, representando assim uma doença adquirida. Essa alteração do DNA do linfócito leva a uma transformação maligna, resultando no crescimento desenfreado e exagerado do linfócito, o acúmulo dessas células resultam em massas tumorais nos linfonodos e em outros locais. (3)

Uma série de agentes infecciosos podem gerar uma hiperplasia de linfócitos como o vírus Epstein-Barr, conhecido como EBV. (4)

O EBV, vírus da família dos herpes vírus, é transmitido especialmente pela troca de saliva como ocorre no beijo. A saliva de pessoas com uma reativação da infecção latente, bem como das pessoas com infecção ativa, pode servir como uma fonte do vírus. (4)

O EBV é a causa mais corriqueira de mononucleose infecciosa e também está relacionado a vários tumores humanos como o linfoma de Burkitt e linfoma de Hodgkin. A infecção pelo HIV também representa um importante fator de risco para o surgimento de linfomas e sua relação com EBV favorece o aumento na taxa em 90 % de casos específicos de certo tipo de tumor, como é o caso dos tumores imunoblásticos. (5, 6)

A infecção pelo EBV é uma das infecções mundiais mais comuns a qual a maioria da população terá contato em algum momento durante a vida. Mais de 90% da população adulta dos EUA possuem anticorpos. Infecções prematuras tendem a ocorrer em pessoas de grupos sócio econômico menos elevados. A constância da mononucleose sintomática, entretanto, é mais elevada em indivíduos que são expostos ao vírus mais tardiamente na vida. (4)

Uma vez infectada, o vírus EBV permanece de forma latente nos linfócitos B enquanto o indivíduo viver, necessitando assim de supervisão contínua dos linfócitos T. Sabe-se que se a imunidade estiver severamente prejudicada, o vírus presente dentro das células B, pode se reativar e iniciar uma proliferação policlonal de células B. (7)

O codificado-EBV oncogene proteína de membrana latente(LMP1) tem sido encontrado constantemente em células Reed-Sternberg, encontradas nos linfomas de Hodgking um fator com possível implicação para a patogênese da doença. (8)

O diagnóstico precoce e correto é um componente importante da conduta médica em todas as doenças, apresentando relevantes implicações psicológicas, sociais, éticas e jurídicas, que irá no futuro refletir no tratamento adequado, aumento na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes doentes.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um estudo bibliográfico sobre a relação entre infecções por EBV e linfoma, estudar as relações das infecções causadas por EBV, descrever o diagnóstico dos linfomas em pacientes diagnosticados com o mesmo e indicar a relação deste com os linfomas e seu prognóstico.

Sendo que o EBV é um conhecido vírus carcinogênico e que pode existir correlações entre casos de linfomas, venho por meio deste trabalho, esclarecer essa relação, elucidar a importância de resultados positivos dos anticorpos do EBV em outras patologias como os linfomas, e assim servir de base para estudos futuros sobre o diagnóstico precoce, prevenção e tratamento prematuro da doença.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão literária sobre o tema: A relação do EBV em pacientes diagnosticados com linfoma, através de pesquisa bibliográfica de artigos científicos, monografias, dissertações e revistas eletrônicas, entre outras, localizadas em acervo digital através de sites relacionados, como Medline, Scielo, Lilacs, Bireme e PubMed. Sendo assim possível ter contato com o que já foi estudado sobre o

determinado assunto, oferecendo meios para a exploração e reforço do mesmo, considerando que essa pesquisa foi realizada entre fevereiro à setembro de 2015.

Analisou-se os periódicos de maior relevância na área em articulação com a atual literatura referente a temática abordada.

1 SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático produz, armazena e distribui os glóbulos brancos do sangue. É um elemento do corpo humano fortemente relacionado ao sistema venoso e de conhecimento científico restrito. Possui várias funções importantes, como o controle da homeostase macromolecular, absorção de lipídeos, função imunológica e controle dos fluidos teciduais. Sua principal característica é a capacidade de remover líquidos e proteínas dos espaços intersticiais. (9)

O líquido filtrado dos espaços teciduais flui para esses capilares linfáticos, o qual passa a se chamar linfa. A linfa corre ao longo dos vasos linfáticos gradativamente mais calibrosos, na maioria das vezes, deságuam no canal torácico, que por sua vez deságua na veia subclávia esquerda, no pescoço, fazendo com que a linfa retorne ao sangue. O sistema linfático é um caminho pelo qual o líquido pode fluir dos espaços intersticiais para a circulação sanguínea. Os vasos linfáticos conduzem para fora dos espaços teciduais proteínas e grandes partículas que não podem ser removidos por absorção direta pelos capilares sanguíneos, sendo considerado uma das principais formas de absorção de nutrientes provenientes do trato gastrointestinal. (6)

Esse sistema é composto por uma ampla rede de capilares e extensos vasos coletores, linfonodos e órgãos linfoides (linfonodo, tonsilas, baço e timo), em que a linfa, tecido imunológico circulante, transporta uma grande quantidade de leucócitos, sendo a grande maioria linfócitos. (10)

2 LINFOMAS

2.1 Definição e Classificação

São um grupo heterogêneo de enfermidades causadas por células do sistema linfático que habitualmente se acumulam nos linfonodos e causam o quadro clínico de linfonodopatia, desenvolvimento de neoplasias, proveniente da proliferação de células linfocitárias. (11)

Os linfomas constituem proliferações de células linfocíticas e de células reticulares dos órgãos linfoides, especialmente os gânglios linfáticos. Incluem várias patologias, que cursam com o quadro clínico, às vezes bastante diversos, e tem um quadro anatômico nem sempre muito bem definido ou característico. (2)

As neoplasias malignas surgem da reprodução e disseminação descontrolada de clones de células transformadas malignas. A capacidade da neoplasia originar a morte depende de vários fatores como a capacidade dessas células invadirem os tecidos do hospedeiro e ocasionar metástase em outros locais. (12)

As células transformadas ou células tumorais são derivadas das normais do hospedeiro. A resposta imunológica pode falhar devido inclusive à semelhança em vários aspectos da célula mutada com a normal ou a velocidade do crescimento do tumor ser superior a capacidade da resposta imunológica de combatê-lo, sem contar que alguns tumores têm mecanismos específicos para fugir da resposta imunológica do organismo. Os linfomas constituem 3% dos tumores malignos diagnosticados todos os anos, representando assim a terceira neoplasia mais frequente em todo o mundo. São neoplasias de células do sistema imunológico agredindo os linfonodos, o tecido linfoide extra nodal ou ambos. (12, 13, 7)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os linfomas são divididos em dois grandes grupos com base no tipo celular, nível de amadurecimento e sítios anatômicos em: linfomas de Hodgkin(LH) e linfomas não Hodgkin(LNH). (12)

O linfoma de Hodgkin é uma doença proliferativa dos tecidos linfoides, mas que se apresenta clinicamente com adenomegalia e sintomas prodrômicos ou

inespecíficos como febre e emagrecimento. Conhecido também como doença de Rodgkin é uma neoplasia de linhagem linfoide caracterizada por proliferação de células neoplásicas de morfologia variável chamadas células de Reed-Sternberg (CRS). (14)

O linfoma de Hodgkin origina-se de uma única célula B transformada com imediata expansão clonal. As células Reed-Stenberg são as células malignas do LH derivadas dos centros germinativos dos linfonodos com perda de sua identidade de célula B e mostrando anormalidades de múltiplas vias de sinalização. (15)

A OMS subdivide os linfomas de Hodgkin em LH nodular e o linfoma de Hodgkin clássico tendo em vista que esse divide-se em esclerose nodular, celularidade mista, depleção de linfócitos e LH clássico rico em linfócitos. É mais comum acontecer em crianças nos países em desenvolvimento. (15)

O linfoma de Hodgkin clássico é um subtipo do LH que tem o diagnóstico dependente de achados das CRS ou de suas variantes em meio a processo inflamatório. (14)

Já os LNH, segundo a OMS são classificados com base em certas características que abrangem um grupo com dezenas de linfomas diferentes, cuja clínica é dependente se a neoplasia é mais agressiva ou mais indolente, além do estágio da doença. (12)

“Os linfomas não Hodgkin são constituídos por neoplasias de células B ou T, e representam cerca de 4% dos casos novos de câncer diagnosticados anualmente nos Estados Unidos”. (12)

Os Linfomas Não-Hodgkin incluem mais de 20 tipos diferentes. O número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas. (16)

Os linfomas não Hodgkin dividem-se em linfomas de células pequenas, de células grandes ou de uma mistura de células grandes e pequenas como: linfoma linfocítico difuso de células pequenas, linfoma folicular de células pequenas clivadas, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma folicular, linfoma da zona marginal. (7)

O linfoma folicular (LF) é um dos tipos mais corriqueiros de LNH nos EUA e no Brasil e aborda mais pessoas entre 50 e 60 anos e é praticamente nula antes dos 25 anos. A maior parte dos pacientes tem doença em estágio avançado ao diagnóstico com progresso indolente e incurável. (14)

O linfoma da zona marginal envolvem células B de memória em estágio adiantado que reside no compartimento marginal mais externo do folículo linfoide, sendo subdesenvolvido em linfoma da zona marginal esplênico, que tem origem no baço e o linfoma de zona marginal extra nodal do tipo MALT, que ocorre mais comumente no estômago e compõe de 5% a 10% dos linfomas de células B. (12)

Existem outros tipos de linfomas, como o de Burkitt, endêmico na África tropical mas também presente em outras regiões, por isso, a neoplasia humana de crescimento mais evolutivo, uma vez que seu tempo de duplicação é de 24 a 48 horas. (7)

A neoplasia maligna se origina de células provenientes do centro germinativo que deixa de regular a proliferação em virtude da ativação do proto-oncogene c-myc2 e superexpressão da proteína C-MYC. Essa perda de função resulta na ativação e repressão de cerca de nove genes regulados por ela. (17)

Esse tipo de linfoma corresponde aproximadamente cerca de 35% dos linfomas infanto-juvenis. São neoplasias de rápido crescimento, então alguns pacientes apresentam comprometimento da medula óssea e do sangue periférico indicando pior prognóstico. (14)

Uma vez que a doença é diagnosticada, dar-se início ao procedimento chamado estadiamento, que consiste em determinar a extensão da doença no corpo do paciente. Possui a finalidade de indicar o melhor prognóstico e orientar na escolha do tratamento de cada paciente, de acordo com o Quadro 1. (2)

O estadiamento possui o objetivo de auxiliar na seleção do tratamento mais adequado, avaliar o prognóstico, garantir a identificação de todas as áreas acometidas para reavaliação no final do tratamento e permite a comparação dos resultados entre diferentes instituições. (14)

O estadiamento dos linfomas está baseado na Classificação de Ann-Arbor, (representado no quadro 1) modificada em 1988, modificação de Cotswold, (representada no quadro 2) em função de uma maior atenção ao significado prognóstico da carga tumoral. Em essência, esse estadiamento está baseado no número de localizações envolvidas, no tipo de envolvimento (ganglionar ou visceral), na distribuição da doença e na presença dos chamados sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso significativa). (18)

Quadro 1 – Estadiamento clínico dos Linfomas Hodgkin e Não-Rodgkin, segundo Ann Arbor, em 1971

Estádio I	Envolvimento de uma única região nodal(I) ou de um único órgão ou local extranodal.
Estádio II	Envolvimento de duas ou mais regiões nodais situadas do mesmo lado do diafragma ou envolvimento localizado de um órgão ou local extranodal, e uma ou mais região nodais situadas do mesmo lado do diafragma.
Estádio III	Envolvimento de regiões nodais em ambos os lados do diafragma que pode se acompanhar de lesão no baço, de local extranodal ou ambos.
Estádio IV	Doença disseminada em um ou mais órgãos ou tecido extranodais, com ou sem aumento de gânglios linfáticos.

Fonte: (2)

Cada um dos estádios pode ser classificado em A ou B de acordo com presença ou não de sinais e sintomas. Recebem a classificação de B, pacientes que apresentam alguns sintomas, dentre eles: perda de peso sem relação aparente com anorexia, febre repentina acima de 38 °C, sudorese noturna excessiva. Recebe a classificação de A quando não apresentam os sintomas descritos acima. (14)

Quadro 2 – Estadiamento de Ann Arbor, com a modificação de Cotswold, 1989

<p>I. Uma região ganglionar ou estrutura linfoide (baço, timo, anel de Waldeyer). II. ≥ duas regiões ganglionares nos dois lados do diafragma. III. Atingimento ganglionar nos dois lados do diafragma. III.I. Gânglio do hilo esplênico, celíaco ou portais. III.II Gânglio para-aórticos, ilíacos ou mesentéricos. IV. Extra-ganglionar, além de E.</p> <p>Características modificadoras: A. Sem sintomas B B. Febre, suores noturnos, perda ponderal superior a 10% (últimos 6 meses) X. Doença volumosa: alargamento do mediastino superior a um terço ou adenomegalia superior a 10 cm E. Um único local extra-ganglionar contíguo ou proximal</p>

Fonte (19)

O estadiamento patológico baseia-se no exame histopatológico de material retirado por laparotomia ou biópsia. São usadas as seguintes anotações que indicam a origem do tecido examinado, seguidas de sinal (+) quando o exame é positivo para o tumor e do sinal (-) quando é negativo.

2.2 Sintomas

Os sintomas comuns apresentados por todos os tipos de linfomas geralmente são inespecíficos, como enfraquecimento geral, febre, emagrecimento e palidez evoluindo proporcionalmente com o avanço da doença, podendo aparecer hemorragias durante infiltração do tumor na medula óssea. (2)

Os sintomas comuns da doença são linfonodos aumentados e indolores na garganta, no tórax superior, no interior da caixa torácica, na axilas, no abdômen ou nas virilhas, febre, tosse e falta de fôlego, sudorese noturna, perda do peso e fraqueza. (20)

As alterações comuns no hemograma de pacientes diagnosticados com linfoma são anemia, leucopenia e plaquetopenia. Essa pancitopenia é decorrente da produção das células alteradas de maneira excessiva, prejudicando a síntese medular das células normais. No mielograma pode haver infiltrados de linfócitos irregulares e presença do número aumentado de linfócitos, sugerindo processo neoplásico linfoproliferativo. Nos linfomas de Hodgkin os sintomas não obstante aos demais linfomas, vão depender também da sua localização, uma vez que podem surgir em qualquer parte do corpo, geralmente causando aumento dos linfonodos sendo indolores nestes locais. (2, 16)

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico dos linfomas consistem em testes laboratoriais, por conseguinte os mais comuns, hemograma, mielograma, biopsia de medula óssea, reações citoquímicas e imunofenotipagem.

I. Hemograma: pode-se observar anemia, leucopenia e plaquetopenia.

II. Mielograma: na maioria das vezes é normal, porém pode ocorrer infiltrados de linfócitos atípicos.

III. Biopsia de medula óssea: pode-se localizar células neoplásicas comumente encontradas em forma de nódulos linfoides normais.

IV. Reações citoquímicas: Servem para confirmar a suspeita de linfoma, quando se encontra-se linfocitose com presença de blastos, como a reação da peroxidase e do sudanblacke a reação de PAS, que são corantes de estruturas específicas, evidenciando a presença de células jovens e linfócitos linfomatosos. (2)

O diagnóstico da doença de Hodgkin é feito pela presença de células de Reed-Stenberg típicas ou lacunares em uma preparação histológica adequada. Desse modo, quase sempre é necessário uma biopsia de gânglio. Raramente é feito diagnóstico a partir de outro material, por exemplo, de uma biopsia de medula óssea. Pode surgir dificuldade diagnóstica quando as características histológicas de uma biopsia são compatíveis com doença de Hodgkin, mas não se encontram células de Reed-Stenberg convincentes (como pode ocorrer por exemplo em linfadenopatia imunoblástica). (7)

A imunofenotipagem é útil na definição dos linfócitos presentes em qualquer parte do corpo e que possui os mesmos marcadores imunológicos, identificar os linfócitos predominantes, T ou B ou se esse é de linhagem reticular. Já exames de imagem como radiologias, ultra-sons, tomografia e ressonância magnética úteis para identificar crescimentos tumorais em qualquer parte do organismo. (2)

O diagnóstico definitivo dos linfomas é formado com base no exame histopatológico. Compete ao clínico garantir que será realizada uma biopsia adequada e que o material obtido será processado de forma correta. As áreas mais indicadas para a biopsia ganglionar são a região cervical baixa ou cervical posterior e a região supraclavicular. Preferencialmente nos gânglios maiores, quando possível o gânglio deve ser removido completamente. É aconselhável a presença de um

patologista no centro cirúrgico para a confirmação da qualidade do material removido e devendo entregar imediatamente o material ao patologista. (14)

Concluído o diagnóstico segue-se o protocolo com a introdução do estadiamento, já citado anteriormente.

3 VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

Como os Herpesviridae não podem ser facilmente diferenciados por sua morfologia microscopicamente, foram divididos por suas características biológicas em três subfamílias: 1º: Alphaherpesvirinae (grupo do vírus herpes simples), como herpes simples 1e2 (HSV-1 E HSV-2) e o VZV, vírus varicela zoter; 2º: Bataherpesvirinae, os quais fazem parte o HCMV (cotomegalovirus humano) e os herpesvírus humano tipo 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7) e 3º: Gammaherpesvirinae, (grupo proliferativo) que faz parte o EBV e o herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8). (21)

Oito espécies de herpesvírus humano são conhecidas e todas tem capacidade de entrar em um estado latente após a infecção primária de seu hospedeiro natural e ser reativadas posteriormente. (21)

O EBV é um vírus da espécie Humanherpesvirus 4 também conhecido como herpes vírus humano tipo 4 sendo o agente etiológico da mononucleose infecciosa. O vírus bem difundido na espécie humana que mais de 90% dos adultos são positivos para anticorpos do antígeno viral do capsídeo. Uma vez infectado, o vírus persiste de forma latente por toda a vida no hospedeiro, até o início da doença ou sua recidiva. (22)

A mononucleose infecciosa é caracterizada por um quadro sintomático significativo polimórfico, considerando como sintomas primários fadiga, mal-estar e mialgia, uma a duas semanas antes do início da febre. A apresentação clínica clássica da enfermidade consiste em febre alta, faringite e linfadenomegalia, mas outras manifestações podem estar presentes como artralgia, dor abdominal, esplenomegalia, exantema, hepatomegalia discreta (raramente com icterícia), náuseas, vômitos e tosse. (23)

Os achados laboratoriais para a mononucleose incluem linfocitose absoluta com muitos linfócitos atípicos ativados no sangue periférico e um teste positivo para anticorpos heterofilos (teste Monisport). (2)

“Na primeira infecção, o vírus é transmitido pela saliva e invade as células epiteliais da orofaringe, que são destruídas, infectando em seguida linfócitos B circulantes, nos quais entra em estado de latência.” (16)

A infecção acontece por meio do receptor da fração C3 do complemento (CD21) e deriva na “imortalização” de uma subpopulação de linfócitos. Estas células que levam múltiplas cópias do genoma do EBV, crescem sucessivamente em cultura, mas não tem características das células malignas, fazendo-nos acreditar que um evento oncogênico adicional seja necessário para a aquisição do fenótipo maligno. (14)

A infecção pelo vírus EBV dificilmente causa consequências hematológicas graves ou de duração longa, já que a proliferação de vírus nos linfócitos é suprimida por células T ativadas. Mas em linfócitos B na orofaringe o vírus persiste em uma forma latente por toda a vida e se essa manutenção por células T estiver prejudicada, o vírus nos linfócitos B podem se reativar e iniciar uma doença proliferativa policlonal, como um linfoma de célula B de alto grau monoclonal. (2)

O EBV é comum em todas as partes do mundo. Nos países em desenvolvimento, as infecções ocorrem no início da vida, e mais de 90% das crianças são infectadas aos 6 anos de idade. Em geral, essas infecções observadas no início da infância ocorrem sem qualquer doença reconhecível. As infecções inaparentes resultam em imunidade permanente contra a mononucleose infecciosa. Nos países industrializados, mais de 50% das infecções pelo vírus EBV ocorrem no final da adolescência e no início da vida adulta. Em quase metade dos casos a infecção manifesta-se na forma de mononucleose infecciosa. (24)

A forma mais comum de transmissão da doença é a exposição ao EBV na saliva, na maioria das vezes pelo contato direto na mucosa oral. O período de incubação é variável, compreendida entre 30 a 50 dias. (2)

Os vírions dos herpesvirus, ou seja, partícula viral completa (infecciosa) compõe-se em um capsídeo icosaédrico coberto por um envelope de lipoproteína e entre os dois, há um material proteináceo amorfo (tegumentar) que contém enzimas sintetizadas pelo vírus e fatores de transcrição que são necessários para início do ciclo infeccioso. Embora todos da família tenham alguns genes com

funções iguais entre si, há pouquíssima semelhança antigênica entre as espécies. (23)

O diagnóstico laboratorial do EBV pode ser feito através de isolamento do vírus na saliva, sangue periférico ou do tecido linfóide devido a imortalização de linfócitos, através de exames sorológico como ELISA, e testes de imunofluorescência indireta, utilizando células linfóides positivas para o vírus EBV. Pode-se usar também hibridização do ácido nucleico sendo o método mais sensível. (24)

Linfócitos atípicos (células T citotóxicas) podem ser observadas no esfregaço de sangue de um paciente com MI. A detecção de DNA ou RNA do EBV por hibridização, ou de antígenos virais usando técnicas imuno-histoquímica, pode ser feita com homogeneizados de células ou por métodos in situ para visualização das células individuais infectadas. O exame clássico para mi, o teste de Paul Bunnell, baseia-se no fato de que a estimulação policlonal das células b pela infecção por EBV resulta em elevação inespecífica de todas as imunoglobulinas, incluindo anticorpos heterofílos que aglutinam especificamente as hemácias de cavalo e ovelha. Esses anticorpos heterofílos são diagnósticos da MI relacionada ao EBV, embora não estejam presentes em todos os casos de mi por EBV. (21)

3.1 Associação do EBV e Linfomas

Existe no organismo a resposta imunológica natural contra tumores, onde as células NK e macrófagos tem potencial de inibir o crescimento e destruir células de linhagem tumoral e a resposta imunológica adaptativa, onde os tumores desencadeiam uma resposta mediada por células T e resposta humoral. Alguns tumores desenvolvem mecanismos a fim de evitar a resposta imunológica do hospedeiro como mutações ou deleções em genes codificadores de antígenos tumorais, mascaramento antigênico, em que antígenos de superfície celular ficam inacessíveis ao sistema imunológico, não gerando resposta, podem ainda, caso o tumor não expressar coestimuladores, gerar uma resposta fraca e ainda podem recrutar moléculas que inibem resposta imunológica dando início ao crescimento tumoral. (12)

O EBV e suas particularidades estão entre as doenças virais mais incidentes na população. Sua relação com a ocorrência de neoplasias malignas foi descoberta

inicialmente devido associação com linfoma de Burkitt, levando a seu reconhecimento como o primeiro vírus humano envolvido em tal paradigma. (23)

A epidemiologia é muitas vezes a primeira evidencia da associação entre um agente infeccioso e uma doença. Foi esse o caso quando Dennis Burkitt, trabalhando como cirurgião para o governo de Uganda, observou em 1958 um tumor de mandíbula endêmico em crianças da África equatorial. O EBV foi inicialmente identificado em material de biópsia fornecido pelo próprio Burkitt, e sabemos hoje que está presente em mais de 90% dos casos de linfoma de Burkitt. (14)

O EBV se liga ao receptor viral para iniciar a infecção dos linfócitos B que quando são infectados pelo vírus, as células são imortalizadas por ele, uma vez que linhagens celulares contínuas podem ser estabelecidas, e uma pequena quantidade dessas células produz vírus infeccioso. (24)

Existem autores que afirmam que o EBV, é um vírus que está presente em todos os lugares, é o agente etiológico de várias doenças e de outros distúrbios linfoproliferativos em indivíduos imunodeficientes. (24)

Outros artigos relatam que há relação entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento de linfoma, mas discordam ao afirmar que o EBV é o agente etiológico causador dos linfomas, uma vez que se deve levar em consideração a soropositividade da população mundial para o EBV que é por volta de 90 a 95 %, e existem pacientes com doenças proliferativas negativos para o EBV. Afirmando assim que a infecção pelo vírus é um fator de risco, junto a imunidade e outras condições do indivíduo. (20)

Existem artigos que relatam a detecção do EBV em linfoma de Hodgkin clássico (CHL). Acredita ser possível que uma carga viral mais alta associada com às condições socioeconômicas dos pacientes podem ser um fator que contribui para o agravamento do prognóstico em CHL. Essa relação do vírus com a CHL foi verificada em 75,6% dos pacientes do Ceará em um estudo. Os resultados encontrados no presente teste, sustentam a ideia de que o EBV é mais comumente encontrado na patogênese da CHL em pacientes adultos, mas concordam também que a forma que essa relação acontece deve ser esclarecida. (8)

Em um estudo sobre a presença de DNA do vírus EBV em gliomas humanos, revelou uma prevalência de 14,7% do vírus nas amostras de gliomas analisadas,

mas também afirmam que o papel desempenhado pelo EBV na tumorigenese ainda tem que ser explicado. (5)

Artigos mostram que a evolução do LH associado ao EBV parece variar com o tempo de diagnóstico e idade. Em adultos jovens não parece haver diferenças significativas quanto a sobrevida, já em pacientes com mais de 50 anos, tiveram pior prognóstico, com uma quantidade expressiva de óbitos do estágio da doença. (15)

A compreensão de que respostas imunológicas contra vírus protegem indivíduos de cânceres induzidos por vírus levou o desenvolvimento de vacinas contra vírus oncogênicos. Por exemplo, uma vacina contra o HPV que tem o potencial de reduzir a incidência de câncer cervical em mulheres está sendo usada atualmente. A vacina é composta de proteínas capsídeas de HPV recombinantes das cepas oncogênicas mais comuns de HPV, que formam partículas semelhantes a vírus livres do genoma viral. (12)

Ficando claro através de alguns estudos que há a presença de transcrições virais nos tumores e que o EBV é capaz de induzir a transformação, multiplicação e imortalização de células contribuindo assim para a formação dos linfomas. (25)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esta pesquisa bibliográfica corroborou-se que os linfomas são doenças que afetam os gânglios linfáticos, causada por uma proliferação de células desse sistema. Existem vários tipos, e torna-se uma doença mais agressiva em pacientes imunodeprimidos. Evidenciando assim que a relação dos linfomas com o EBV existe, uma vez que grande parte dos portadores da neoplasia possuem anticorpos positivos para o vírus, na qual uma alta carga viral do EBV, que infecta os linfócitos B, imortalizando essa célula, podem gerar uma transformação celular seguida de uma expansão monoclonal, produzindo os linfomas.

Os Biomédicos se inserem nesse contexto devido a sua formação e atuação no âmbito do diagnóstico, dessa forma, oferecendo resultados precisos e que darão segurança para um bom tratamento. Refletindo diretamente na qualidade de vida do paciente, estudando novas formas para melhorá-la e reduzir o impacto do tratamento e sobrevida desses indivíduos.

Por fim este trabalho visa fornecer um subsídio teórico que auxilie na aquisição de conhecimento aos profissionais da área da saúde, e para promover o interesse no desenvolvimento de novos paradigmas, visando elucidar essa relação em novos casos, ajudando os pacientes com linfoma e o vírus EBV associado a um melhor prognóstico.

ABSTRACT

POSITIVE RELATIONSHIP AND AGAINST VIRAL CAPSID EBV IN PATIENTS DIAGNOSED LYMPHOMAS

Lymphomas are proliferation of lymphoid cells and reticular cells of lymphoid organs constituting 3% of malignant tumors diagnosed ever year. The EBV (*Epstein Barr virus*) is a cosmopolitan virus where over 90% of the adult population is positive for its antibodies. Besides being the etiologic agent of infectious mononucleosis, there is a strong relation that remains unclear between latent EBV infection and the development of several malignancies such as lymphomas. The objective of this study was to develop a bibliographic study into the relationship from EBV infections and lymphoma, study the relations of the infections caused by EBV, describe the diagnosis of lymphoma in patients diagnosed and indicate the EBV relation to lymphomas and their prognosis. It is a literature review study with descriptive through the data collection found in books, scielo among others. It is therefore concluded that the relation of lymphomas with EBV exists, since a large part of the cancer patients have antibodies positive for the virus where a high EBV viral load, can generate a cell transformation followed by one monoclonal expansion, producing lymphomas.

Keywords: Epstein-Barr virus. Lymphomas. Relationship positivity.

REFERÊNCIAS

- 1 Rosa D, Ferris F, Garcia P. Hematologia: Análises, coleta, doenças do sangue, tratamento. São Paulo: DCL; 2012.
- 2 Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel NS. Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu; 2006.
- 3 Tabacof J. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia [homepage na Internet]. Linfoma de Hodgkin (LH) [acesso em 22 ago 2015]. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/pagina/linfoma-de-hodgkin-lh>
- 4 Levinson W. Microbiologia médica e imunologia. 10. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2010. 284 p
- 5 Fonseca RF, Rosas SLB, Oliveira JA, Teixeira A, Alves G, Carvalho MGC. Frequency of Epstein-Barr virus DNA sequences in human gliomas. Med. J. [Periódico na Internet]. 2015 [acesso em 22 out 2015]; 133(1): 51-54. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000100051&lng=en
- 6 Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- 7 Rapaport MDS. Hematologia: Introdução. 2. ed. São Paulo: Roca, 1990.
- 8 Pinto MT, Ferreira FVA, Pitombeira MS, Silvia MMM, Costa CMBE, Lima Filho PWL et al. Análise da associação entre o vírus Epstein-Barr e linfoma Hodgkin clássico em pacientes adultos de Ceará (Brasil) por imuno-histoquímica e hibridização in situ. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Periódico na Internet]. 2006 [acesso em 22 out 2015]; 42 (3): 201-205. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000300009&lng=en.
- 9 Resende LF, Pedras FV, Celso RD, Maria SCG. Função linfática do membro superior no pré-operatório de câncer de mama. Rev. Assoc. Med. Bras. [Periódico na Internet]. 2011 [acesso em 22 out 2015]; 57 (5): 540-544. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000500012&lng=en.

10 Spence AP. Anatomia humana básica. 2. ed. São Paulo: Manole; 1991. 713 p.

11 Schaffer LF, Macuglia CCN, Santos CD, Garlet CM. Linfomas horgkin e não hodkin: uma revisão de literatura. Cruz Alta: 2010.

12 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia celular e molecular. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

13 Santos FS, Novo Neto JP, Ispier MA, Novo LP, Souza Neto R. linfoma não-Hodgkin de células t na mandíbula. relato de caso. Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac. [Periódico na Internet]. 2012 [acesso em 14 out 2015];v.12, n.2, p. 19 Disponível em: <http://www.revistacirurgiabmf.com/2012/v12.n2/Artigo%2003.pdf>

14 Zago AM, Falcão RPR. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.

15 Luporini SM, Pizza M, Helena SRM, Borsato ML, Castro HC, Borges ACO et al. Linfoma de Hodgkin em baixa Faixa etária: relato de Dois Casos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Periódico na Internet]. 2006 [acesso em 22 out 2015]; 28 (4): 303-306. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000400018&lng=en.

16 Bigni R. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [homepage na Internet]. Linfoma Não-Hodgkin [acesso em 14 out. 2015]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=457

17 Magluta EPS, Klumb CE. Resistência ao tratamento no linfoma de Burkitt: associação com mutações específicas no gene TP53?. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Periódico na Internet]. 2008 [acesso em 08 nov 2015]; 30(1): 41-46. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100011&lng=en.

18 Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. PET-CT no Estadiamento e Avaliação da Resposta ao Tratamento dos Linfomas. Brasília; Conitec; 2014. [acesso em 02 dez 2015]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PETLinfoma_FINAL.pdf

19 Machado M, Correia A, Falcão LM, Ravara PL. Linfoma de Hodgkin: Conceitos actuais Hodgkin's lymphoma – an update. Medicina Interna. [Periódico na Internet] 2004 [acesso em 02 dez 2015]; 214(11), 4. Disponível em: http://www.spmi.pt/revista/vol11/vol11_n4_2004_207-215.pdf

20 Bastiani MF, Corrêa LF, Fabres RB, Valentini V. Prevalência do Vírus Epstein-Barr como Agente Etiológico da Doença de Hodgkin. ed. 124. NewsLab; 2014

21 Harvey RA, Champ PC, Fisher BD. Microbiologia Ilustrada. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

22 Schaechter M, Englenberg NC, Eisenstein BI, Medoff G. Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.

23 Pannuti CS. Soro-epidemiologia do vírus de Epstein-Barr (VEB). Rev. Saúde Pública [Periódico na Internet]. 1981 [acesso em 14 set 2015]; 15(1): 93-100. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102081000100009&lng=en

24 Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiologia Médica. 22. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

25 Guerrero I, Velazco R, Mejia R, Zaharia M, Sarria G, Misad O et al. Clonación y transcripción del gen eber-1 del virus epstein-barr: estudio de su expresión genética en linfomas por hibridación in situ. Rev. Peruana Exp. Med. e Saúde Públi. [Periódico na Internet]. 1999 [acesso em 20 out 2015]. Disponível em: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/medicina_experimental/v16_n1-2/clona_trans.htm