

FREQÜÊNCIA DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS PARA HERPES
SIMPLES E CITOMEGALOVÍRUS EM SORO E LÍQUIDO
CEFALORRAQUIDIANO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA — AIDS*

Maria Isabel de OLIVEIRA**
Suely Pires CURTI**
Mary Eiko SAKUMA**
Ana Maria Sardinha AFONSO**
Cláudia Vaz de AZEVEDO**
José Leopoldo Ferreira ANTUNES**

RIALA6/690

OLIVEIRA, M.I.; CURTI, S.P.; SAKUMA, M.E.; AFONSO, A.M.S.; AZEVEDO, C.V.
& ANTUNES J.L.F. — Freqüência de anticorpos específicos para herpes simples
e citomegalovírus em soro e líquido cefalorraquidiano de pacientes com Síndrome
de Imunodeficiência Adquirida — AIDS. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 50(1/2):
269-273, 1990.

RESUMO: De janeiro a dezembro de 1988, foram submetidas a exame 865
amostras de soro e 475 amostras de líquido cefalorraquidiano — LCR de pacientes com
Síndrome de Imunodeficiência Adquirida — AIDS, para pesquisa de anticorpos
específicos para herpes simples e citomegalovírus, respectivamente pelas técnicas de
imunofluorescência indireta e fixação do complemento. Dos pacientes estudados,
87,4% eram do sexo masculino e 65,7% pertenciam à faixa etária de 20 a 39 anos;
61,5% das amostras de soro e 7,5% das amostras de LCR apresentaram anticorpos para
herpesvírus. Para citomegalovírus, registrou-se a presença de anticorpos específicos
em 42,6% das amostras de soro e em 2,7% das amostras de LCR. As freqüências de
anticorpos específicos para ambos os vírus nas amostras de soro estudadas foram
significativamente menores ($p < 0,05$) que os valores indicados pela literatura
especializada como padrões da população normal. A presença de anticorpos
específicos para herpesvírus e citomegalovírus no LCR sugere uma possível infecção
por esses vírus no Sistema Nervoso Central dos pacientes com AIDS.

DESCRITORES: citomegalovírus, sorologia; herpes simples, sorologia; líquido
cefalorraquidiano; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida—AIDS.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana — HIV ocasiona uma perturbação na dinâmica do sistema imune que pode, em seu grau mais severo, predispor o indivíduo infectado a patologias oportunistas, infecciosas ou neoplásicas. Algumas dessas condições clínicas constituem critério diagnóstico para a AIDS, e suas manifestações indicam um mau prognóstico para esses pacientes.

As alterações responsáveis pela emergência dessas patologias afetam vários aspectos da fisiologia do sistema imunológico. A produção de anticorpos frente à invasão ou proliferação de agentes ambientais pode vir a ser deficiente, assim como pode elevar-se anormalmente na ausência de um processo ativo. Embora o controle da produção de anticorpos possa ser perturbado por ação direta do HIV sobre as células B, é provável que essa disfunção seja secundária às alterações em linfócitos T, especificamente em células auxi-

* Realizado no Serviço de Virologia do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP.

** Do Instituto Adolfo Lutz.

liares. São essas células que expressam caracteristicamente a molécula CD4, a qual participa das funções normais dessas células, tendo papel central na regulação imunológica e servindo de receptor para o HIV^{3,13}.

A maior parte das infecções em pacientes com AIDS é causada por reativação de processos anteriores. Infecções oportunistas, tais como as causadas pelo vírus do herpes simples — HSV e por citomegalovírus — CMV, para as quais o paciente já apresentava evidência sorológica de infecção anterior, podem se manifestar de forma aguda, o que sugere uma reativação da infecção prévia. Anticorpos específicos para HSV e CMV são detectados anteriormente à infecção pelo HIV em quase todos os casos, no entanto, o aumento de títulos novos raramente é detectado, devido à dificuldade desses pacientes em produzir anticorpos para novas infecções.

Halbert et alii⁴, em 1986, determinaram a frequência de anticorpos específicos para HSV e CMV em pacientes com AIDS, num valor mais elevado que o apresentado pelo grupo controle constituído como padrão de população normal. Com o objetivo de fornecer dados complementares à literatura biomédica, apresentamos os resultados obtidos nos exames sorológicos efetuados pelo Instituto Adolfo Lutz relativos à detecção de anticorpos específicos para HSV e CMV em pacientes com diagnóstico confirmado de AIDS.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinadas 865 amostras de soro e 475 amostras de LCR de pacientes com AIDS, no período de janeiro a dezembro de 1988, para a pesquisa de anticorpos específicos para HSV e CMV. Todas as amostras provieram de pacientes internados ou atendidos ambulatorialmente no Hospital Emílio Ribas — estabelecimento especializado na assistência aos portadores de moléstias infecciosas. Desses pacientes, 87,4% eram do sexo masculino e 65,7% pertenciam à faixa etária de 20 a 39 anos. Todos eles tiveram confirmado o diagnóstico de AIDS e, em sua maioria, atravessavam a fase terminal da doença no período em que foram coletadas as amostras.

A metodologia empregada na detecção de anticorpos para HSV foi a reação de imunofluorescência indireta⁵, utilizando como antígeno o vírus cultivado em células de linhagem contínua de rim de macaco *vervet* (*Vero*). O controle foi realizado com células não infectadas. A detecção de anticorpos da classe IgG foi feita em diluições seriadas separadamente do soro e do LCR, a partir de 1:8 até 1:64. O título final da reação foi

tomado como a maior diluição do soro ou do LCR que revelasse intensidade de fluorescência igual ou maior ao padrão de duas cruzes (++)

Para a detecção de anticorpos para CMV, foi usada a reação de fixação do complemento¹¹, utilizando como antígeno células fibroblásticas de pulmão de feto humano, linhagem CPF_{III} infectadas, apresentando 75% ou mais de efeito citopático causado pelo vírus. A reação foi realizada em diluições seriadas separadamente do soro e do LCR, a partir de 1:8 até 1:64. Os títulos finais dos anticorpos foram tomados como a maior diluição do soro ou do LCR que exibisse 50% ou menos de hemólise, sendo positivo (ou indicativo da presença de anticorpos para CMV) a partir da diluição maior ou igual a 1:8. Paralelamente, as diluições foram controladas com antígeno normal, isto é, preparado da mesma maneira, porém com células não inoculadas.

Para a análise estatística dos resultados encontrados, foi aplicado o método "t" de Student, com nível de significância estipulado em 95%.

RESULTADOS

Das amostras examinadas, 532 (61,50%) de soro e 35 (7,37%) de LCR apresentaram anticorpos específicos para HSV, como pode ser observado na tabela 1, que mostra a frequência da positividade de anticorpos para cada faixa etária. A taxa mais elevada de positividade nos soros examinados foi registrada para a faixa etária de 30 a 39 anos, enquanto nas amostras de LCR examinadas as taxas mais elevadas correspondem aos grupos de 1 a 9 e 10 a 19 anos. Pela tabela 1 pode-se também perceber que os valores da frequência de positividade para as amostras de LCR mantiveram-se equivalentes nas demais faixas etárias.

A tabela 2 mostra a presença de anticorpos específicos para CMV em 369 (42,66%) amostras de soro e em 13 (2,74%) amostras de LCR. São apresentadas as frequências de positividade de anticorpos para CMV em cada faixa etária. Dentre os grupos de soros examinados, aqueles pertencentes às faixas etárias de 21 a 30 e 31 a 40 anos foram os que apresentaram maior frequência de positividade. Com relação às amostras de LCR analisadas, destaca-se a faixa etária de um a dez anos, que apresentou valor acentuadamente elevado de positividade.

Os índices de frequência por faixa etária da positividade de anticorpos específicos para HSV e CMV no soro da população estudada, composta por pacientes com AIDS, foram objeto de comparação com os valores análogos das frequências

TABELA 1

Frequência de positividade da reação de imunofluorescência indireta para HSV em amostras de soro e LCR de pacientes com AIDS, por faixa etária.

Faixa Etária (anos)	Amostras de soro		Amostras de LCR	
	Total	Positivas	Total	Positivas
menos de 1	14	6(42,86%)	2	0(0,00%)
01 a 09	18	5(27,78%)	6	1(16,67%)
10 a 19	65	41(63,08%)	17	2(11,76%)
20 a 29	320	179(55,94%)	161	11(6,83%)
30 a 39	254	181(71,26%)	145	9(6,21%)
40 ou mais	105	67(63,81%)	63	4(6,35%)
sem informação	89	53(59,55%)	81	8(9,88%)
Total	865	532(61,50%)	475	35(7,37%)

TABELA 2

Frequência de positividade da reação de fixação de complemento para CMV em amostras de soro e LCR de pacientes com AIDS, por faixa etária.

Faixa Etária (anos)	Amostras de Soro		Amostras de LCR	
	Total	Positivas	Total	Positivas
menos de 1	14	3(21,42%)	2	0(0,00%)
01 a 10	19	7(36,84%)	6	1(16,67%)
11 a 20	76	30(39,47%)	25	1(4,00%)
21 a 30	322	144(44,72%)	172	4(2,33%)
31 a 40	242	107(44,21%)	132	2(1,52%)
41 ou mais	101	42(41,58%)	57	1(1,75%)
sem informação	91	36(39,56%)	81	1(4,94%)
Total	865	369(42,66%)	475	13(2,74%)

descritas pela literatura especializada^{1,12} como sendo os padrões para a população normal da cidade de São Paulo. A diferença de amplitude entre as faixas etárias das tabelas 1 e 2 obedeceu às diferentes classificações estabelecidas pela literatura especializada para os padrões de referência normal. Como resultado dessa análise comparativa, pôde-se observar que a frequência de ambos os anticorpos específicos foi significativamente menor ($p < 0,05$) no grupo das amostras de soro da população composta por pacientes com AIDS.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O estudo estatístico revelou que os valores da frequência de positividade de anticorpos es-

pecíficos para HSV e CMV no soro dos pacientes com AIDS foram significativamente diferentes ($p < 0,05$) dos valores relativos ao soro da população normal. Ao contrário das observações de Halbert et alii⁴, no entanto, os dados que ora se apresentam indicaram taxas relevantemente menores para o grupo composto por pacientes com AIDS, o que talvez possa ser explicado pelo fato de a maioria desses indivíduos estarem atravessando a fase terminal da doença. Esse achado indica que a infecção pelo HIV interfere na produção ou na manutenção desses anticorpos ou, ainda, contribui para sua queda a níveis não detectáveis ou até mesmo seu desaparecimento.

McVoy et alii⁸ afirmam que a reativação de CMV em pacientes imunocomprometidos pode

ocorrer frequentemente, em proporções crescentes com a idade, fato que também pode ser observado nos resultados da presente pesquisa.

O diagnóstico clínico de encefalite ou meningoencefalite causada por HSV ou CMV é muitas vezes difícil e necessita de confirmação através de exames laboratoriais complementares, tais como a pesquisa de anticorpos específicos no LCR, a detecção de vírus em material de biópsia ou exames anátomo-patológicos. Os resultados encontrados indicam a presença de anticorpos es-

pecíficos para HSV em 35 (7,37%) e para CMV em 13 (2,74%) das amostras de LCR analisadas. Estes resultados são sugestivos de comprometimento do Sistema Nervoso Central por esses vírus nos pacientes com AIDS^{6,9,14}.

Agradecimentos

Ao Dr. Luís Florêncio de Salles Gomes e ao Dr. Luís Fernando M. Brígido, pela colaboração e sugestões recebidas durante a redação deste trabalho.

RIALA6/690

OLIVEIRA, M.I.; CURTI, S.P.; SAKUMA, M.E.; AFONSO, A.M.S.; AZEVEDO, C.V. & ANTUNES, J.L.F. — Herpes simplex virus and cytomegalovirus antibodies frequency in serum and cerebrospinal fluid from patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome — *AIDS. Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 50(12): 269-273, 1990.

ABSTRACT: From January to December, 1988, 865 serum samples and 475 cerebrospinal fluid — CSF samples from patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome — AIDS were evaluated for the presence of antibodies to Herpes simplex virus — HSV and cytomegalovirus — CMV, using, respectively, indirect immunofluorescence and complement fixation techniques. From the received samples, 87.4% came from males and 65.7% came from people aged 20 to 39 years old. 61.5% of the serum samples and 7.5% of the CSF samples showed HSV antibodies. Detection of CMV antibodies revealed positive results in 42.6% serum samples and 2.7% CSF samples. Comparative analysis between these serum data and the results obtained from normal population (according to medical literature) showed a diminished frequency of antibodies in the studied group ($p < 0.05$). The presence of specific antibodies to herpes simplex virus or cytomegalovirus in the CSF of the patients with AIDS suggests a possible infection of the Central Nervous System by these viruses.

DESCRIPTORS: Herpes simplex virus, serology; cytomegalovirus, serology, Acquired Immunodeficiency Syndrome — AIDS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARVALHO, R.P.S.; PANNUTI, C.S.; AMATO NETO, V.; OSELKA, G.W. & ANGELO, M.J.O. — Estudo soro-epidemiológico da infecção pelo citomegalovírus em São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop., S. Paulo*, 18: 1-5, 1976.
2. EPSTEIN, J.S.; FREDERICK, W.R.; ROOK, A.H.; JACKSON, L.; MANISCHEWITS, J.F.; MAYNER, R.E.; MASUR, H.; ENTERLINE, J.C.; DJEU, J.Y. & QUINNAN Jr, G.V. — Selective defects in cytomegalovirus - and mitogen-induced lymphocyte proliferation and interferon release in patients with Acquired Immuno Deficiency Syndrome. *J. Infect. Dis.*, 152: 727-32, 1985.
3. GOLD, J.W.M. - Clinical spectrum of infections in patients with HTLV-III associated diseases. *Cancer Res.*, 45(suppl): 4652-4, 1985.
4. HALBERT, S.P.; KIEFER, D.J.; FRIEDMAN-KIEN, A.E. & POIESZ, B. Antibody levels for cytomegalovirus, Herpes simplex virus and Rubella in patients with Acquired Immuno Deficiency Syndrome. *J. clin. Microbiol.*, 23: 318-21, 1986.
5. KAPLAN, M.H.; PAHWA, S.G.; POPOVIC, M.; SARNGADHRAN, M.G. & GALLO, R.C. — A classification of HTLV-III infection based on 75 cases seen in a suburban community. *Cancer Res.*, 45 (suppl): 4655-8, 1985.
6. LOON, A.M.V.; LOGT, J.T.M.V.D.; HEESSEN, F.W.A.; POSTMA, B. & PEETERS, M.F. — Diagnosis of Herpes simplex virus encephalitis by detection of virus specific immunoglobulins A and G in serum and cerebrospinal fluid by using an antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. clin. Microbiol.*, 27: 1983-7, 1989.
7. MELBYE, M.; BIGGAR, R.J.; EBBESEN, P.; ANDERSEN, H.L.S. & VESTERGAARD, B.F. — Lifestyle and antiviral antibody studies among homosexual men in Denmark. *Acta path. microbiol. immunol. scand.*, 91: 357-67, 1983.
8. McVOY, M.A. & ADLER, S.P. — Immunologic evidence for frequent age-related cytomegalovirus re-

activation in seropositive immunocompetent individuals. *J. infect. Dis.*, 160:1-10, 1989.

9. NIELSEN, S.L.; PETITO, C.K.; URMACHER, C.D. & POSNER, J.B. — Subacute encephalitis in Acquired Immuno Deficiency Syndrome: A postmortem study. *Amer. J. clin. Path.*, 82: 678-82, 1984.
10. ROOK, A.H. — Interactions of cytomegalovirus with the human immune system. *Rev. infect. Dis.*, 10 (suppl.): 460-7, 1988.
11. RONALDS, C.J.; HARDMAN, A.E. & GRIFFITHS, P.D. — Hotting-up the complement fixation test. *J. Hyg.*, 90: 127-34, 1983.
12. SALLES-GOMES, L.F.; SAKUMA, M.E. & CURTI, S.P. — *Herpesvirus hominis*: Estado atual da frequência dos anticorpos em habitantes da cidade de São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 41: 107-14, 1981.
13. SELIGMANN, M.; PINCHING, A.J.; ROSEN, F.S.; FAHEY, J.L.; KHAITOV, R.M.; RIETHMÜLLER, G. & SPIRA, T. — Immunology of human immunodeficiency infections and the acquired immunodeficiency. *Ann. intern. Med.*, 107: 234-42, 1987.
14. WILEY, C.A. & NELSON, J.A. — Role of human immunodeficiency virus and Cytomegalovirus in AIDS encephalitis. *Amer. J. Pat.*, 133: 73-81, 1988.

Recebido para publicação em 19 de fevereiro de 1990.

