

Estudo da soroprevalência de infecções virais e parasitárias entre pacientes oncológicos pediátricos

Seroprevalence of parasitic and viral infections among pediatric oncology patients

Elaine Kimie Iwayama Ikematu¹; Laiane Candioto Drumond¹; Wellerson Mayrink de Paula Júnior¹, Fabiana Maria Kakehasi², Karla Emilia de Sá Rodrigues^{3*}

RESUMO

A redução da capacidade de resposta imunológica e a maior predisposição a infecções parasitárias e virais, principalmente durante os períodos de mielossupressão aumenta o risco de morte e piora a qualidade de vida dos pacientes com câncer. O objetivo foi avaliar a soroprevalência de toxoplasmose, sífilis, rubéola, hepatites, HIV, citomegalovirose (CMV), mononucleose (EBV) e doença de Chagas entre pacientes oncológicos ao diagnóstico. Estudo observacional transversal de revisão dos prontuários dos pacientes admitidos em um hospital universitário para avaliação dos resultados das sorologias ao diagnóstico da doença neoplásica. A idade mediana dos pacientes foi de 7,8 anos. Houve leve predomínio do sexo masculino (57,6%); leucemia aguda foi o diagnóstico de 58,8% dos pacientes. Observou-se alta prevalência de susceptibilidade para toxoplasmose (95%) e alta prevalência de exposição prévia aos vírus EBV, CMV e rubéola (83,3%; 75,9% e 86,5%; respectivamente). Não foi identificada infecção por *Treponema pallidum*, HIV e HTLV nesta população. Pacientes com leucemia e linfoma apresentaram maior taxa de exposição prévia ao EBV quando comparados aqueles com tumor sólido (83,9% vs. 80%, $p < 0,05$). Observou-se baixa soroprevalência de infecção parasitária aguda, assim como alta prevalência de exposição prévia aos vírus da rubéola, mononucleose e citomegalovirose.

Palavras-chave: imunossuprimido, criança, leukemia, soroprevalência, infecções, câncer.

ABSTRACT

Reduced immune response and increased predisposition to the development or reactivation of parasitic and viral infections, especially during periods of myelosuppression in patients with onco-hematological diseases, worsen their quality of life and increase the risk of death. Common febrile episodes in this population may require the diagnostic exclusion of new or reactivation of infection. This study aimed to evaluate the seroprevalence of toxoplasmosis, syphilis, rubella, hepatitis, HIV, cytomegalovirus, mononucleosis and Chagas' disease among onco-hematological patients at the time of diagnosis of neoplastic disease from the serologies requested in routine care in a hospital university of reference. Low seroprevalence of acute parasitic infections was observed in patients diagnosed with onco-hematological diseases. There was a high prevalence of prior exposure to rubella virus, mononucleosis and cytomegalovirus in hospitalized patients.

Keywords: immunocompromised, children, leukemia, seroprevalence, infections, cancer.

1. Aluno (a) de graduação em Medicina. Faculdade de Medicina da UFMG.
2. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente. Professora Associada do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.
3. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente. Oncologista Pediátrica. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

* **Autor correspondente:** Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Sala 267, Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG. CEP 30130-100 E-mail: kesrodrigues@gmail.com

INTRODUÇÃO

A carcinogênese e o tratamento antineoplásico (químico e radioterapia) acarretam redução da capacidade de resposta imunológica aumentando a predisposição para a aquisição ou reativação de infecções parasitárias e virais latentes, principalmente durante os períodos de leucopenia^{1,2,3}. Somando-se a este cenário, a administração frequente de hemoderivados pode aumentar o risco de infecção por alguns desses agentes. Embora sejam infecções assintomáticas na maioria dos pacientes imunocompetentes, podem resultar em graves comorbidades¹ e aumentar a morbimortalidade em imunossuprimidos^{2,3}. Os episódios de febre na vigência de neutropenia nos pacientes onco-hematológicos são comuns e cerca de 50% destes são de origem desconhecida, podendo ser de etiologia viral¹. Este estudo teve como objetivo avaliar a soroprevalência de toxoplasmose, sífilis, rubéola, hepatites virais, HIV, citomegalovirose, mononucleose e doença de Chagas entre os pacientes onco-hematológicos no momento do diagnóstico da neoplasia.

MÉTODOS

Estudo observacional transversal, que incluiu 68 pacientes pediátricos com idade até 17 anos, admitidos na unidade de internação pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG para investigação diagnóstica de neoplasia ou para iniciar o seu tratamento, no período de julho de 2016 a outubro de 2017. Foram excluídos os casos cuja sorologia à admissão hospitalar não foi coletada e aqueles cujos responsáveis legais se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto do estudo teve a aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFMG (CAAE nº 52792715.5.0000.5149).

Os dados foram coletados em questionário padronizado, a partir da revisão dos prontuários dos pacientes, sendo coletados os resultados dos seguintes exames sorológicos realizados à admissão na unidade de internação: pesquisa de imunoglobulinas G e M (IgG e IgM, respectivamente) para toxoplasmose, citomegalovírus (CMV), rubéola, vírus Epstein-Barr (EBV), anti-*Trypanosoma cruzi*, teste não treponêmico VDRL, pesquisa de Antígeno Austrália (HBsAg), pesquisa de anticorpos contra vírus da imunodeficiência humana adquirida (anti HIV), e contra hepatites A e C (anti-HAV e anti-HCV, respectivamente). Destaca-se que a solicitação destes exames faz parte da rotina assistencial já estabelecida no hospital. Os dados coletados foram inseridos em banco de dados específico e analisados utilizando o programa SPSS versão 18.0.

RESULTADOS

Foram incluídos 68 pacientes que apresentaram idade mediana de 7,8 anos (idade mínima de 5 meses e máxima de 17 anos de idade). As principais características epidemiológicas e clínicas estão descritas na tabela 1.

À admissão, nenhum dos pacientes apresentou infecção recente caracterizada por positividade da Imunoglobulina M (IgM) para toxoplasmose, CMV ou rubéola. Infecção recente pelo EBV foi observada em dois pacientes, sendo confirmada em apenas um deles. Neste caso, a paciente encontrava-se sem quaisquer sinais ou sintomas sistêmicos da doença, possivelmente mascarados pelo uso de medicação concomitante.

Exposição prévia marcada pela positividade da imunoglobulina G (IgG) para toxoplasmose ocorreu em apenas 5,1% dos pacientes, enquanto para rubéola, EBV e CMV, foram observadas as prevalências de 86,5%, 83,3% e 75,9%. A partir dos resultados do teste não treponêmico VDRL, verificou-se a inexistência de infecção por *Treponema pallidum* nesta população.

Também não foram observadas infecções por outros vírus, como hepatites (positividade para o antígeno HBs/ HBsAg, anticorpos contra Hepatite C), HIV ou vírus

TABELA 1. Soroprevalência de infecções virais e parasitárias entre crianças e adolescentes ao diagnóstico de neoplasias malignas em hospital de universitário.

Variável	Características N = 68
Mediana de idade (mín-máx)	7,8 anos (5 meses - 17 anos)
Sexo	
Masculino	39 (57,3%)
Procedência	
Interior de MG	40 (58,8%)
Região metropolitana	27 (39,7%)
Outro estado	1 (1,5%)
Doença neoplásica de base	
Leucemia	40 (58,8%)
Linfoma	10 (14,7%)
Tumores sólidos	18 (26,5%)
Positividade IgG	
Toxoplasmose	3/59 (5,1%)
Rubéola	32/37 (86,5%)
<i>Epstein Barr</i>	30/36 (83,3%)
CMV	22/29 (75,9%)

linfotrópico humano tipo I/II (HTLV I/II). A presença de anticorpos contra a hepatite B (anti-HBs) foi mensurada em menos da metade dos participantes do estudo, com detecção de proteção entre 42,3% destes pacientes, provavelmente associado à cobertura vacinal completa no primeiro ano de vida, conforme relato materno. Observou-se 57% de exposição prévia ao vírus da hepatite A (anti-HAV) entre os pacientes.

Apesar da recomendação de avaliação da prevalência de infecção pelos agentes infecciosos acima citados para todos pacientes na admissão hospitalar, verificou-se a ausência de exames sorológicos entre 10% (toxoplasmose, HIV, HCV, EBV) a 50% (rubéola, anti-*T cruzi*) dos pacientes internados, dificultando a análise dos dados.

As leucemias e os linfomas apresentaram maior taxa de exposição prévia ao EBV quando comparado aos pacientes com tumores sólidos (83,9% vs. 80%, $p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Verificou-se baixa soroprevalência de infecções parasitárias agudas nesta amostra da população de pacientes com diagnóstico de doenças onco-hematológicas. Entretanto, houve alta prevalência de exposição prévia ao vírus da rubéola, mononucleose e CMV nos pacientes internados. Os achados foram concordantes com a literatura, demonstrando que a soropositividade de pacientes onco-hematológicos ao diagnóstico não possui diferenças significativas com a população em geral, porém, passam a apresentar níveis sorológicos semelhantes ao de adultos após o tratamento antineoplásico¹. A baixa exposição ao toxoplasma alerta para a necessidade de reforçar medidas preventivas durante o acompanhamento desta população.

Em relação ao CMV é importante salientar que ele pertence ao grupo dos vírus herpes e pode permanecer latente por anos nas células do hospedeiro. Além disso, trata-se de uma infecção muito comum na população (aproximadamente 60-80% dos adultos saudáveis são positivos para CMV)⁴ e geralmente é assintomática. Contudo, pacientes imunossuprimidos, como aqueles submetidos a transplante ou que estão em tratamento antineoplásico, apresentam alto risco de doença sintomática. A infecção ativa pelo CMV pode se manifestar com febre, fadiga, leucopenia, distúrbios da função hepática, colite, mielite, retinite e pneumonia. Essa infecção é, uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes após transplante de células-tronco hematopoéticas⁴. Segundo dados da literatura, os principais fatores de risco estão relacionados ao tipo de transplante (a infecção ocorre mais frequentemente no transplante alogeneico em relação ao autólogo) e

à soropositividade do doador e do receptor antes do procedimento (receptores soropositivos têm alto risco de reativação do vírus, posteriormente)⁴. Retinite é uma das manifestações de infecção por CMV descritas em pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda submetidos a transplante de medula óssea^{5,6,7}. A imunossupressão parece ser o fator determinante para a ocorrência dessa doença⁵. É oportuno esclarecer que a retinite, apesar de pouco frequente nessa população é, por vezes, assintomática e pode levar à perda da acuidade visual, assim como à cegueira permanente. Destaca-se também a dificuldade diagnóstica nos pacientes pediátricos devido à ausência de manifestações oculares externas e da exiguidade de relato de sintomas como escotomas, moscas volantes e visão turva⁶. Devido à alta prevalência de exposição prévia ao CMV e às complicações que a infecção pode causar nesses grupos de risco, é importante que os médicos estejam atentos a esse diagnóstico para a instituição oportuna do tratamento.

Em relação à rubéola, a elevada soropositividade encontrada nos pacientes onco-hematológicos vista no presente estudo pode ser atribuída à vacinação precoce instituída pelo Ministério da Saúde. A primeira dose da vacina Tríplice Viral (Sarampo, Caxumba e Rubéola) é aplicada aos 12 meses, segundo o Calendário Nacional de Vacinação de 2018.

No tocante ao EBV, é sabido que se trata de um gama herpes-vírus, amplamente difundido na população e sua transmissão se dá pela saliva. Esse vírus atinge as células da nasofaringe e orofaringe e, posteriormente, chega aos tecidos linfóides próximos, entrando em contato com os linfócitos B. A infecção se dá por processos complexos do ponto de vista bioquímico e dos mecanismos virais, que culminam em alterações genéticas e celulares no hospedeiro. Vê-se, portanto, associação entre o EBV e desordens proliferativas linfóides malignas, como linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin e linfoma difuso de grandes células B⁸. O encontro do genoma ativo do vírus nas células tumorais é forte indício do seu papel etiológico nessas patologias⁸. Pesquisas indicam que o comprometimento da resposta imunológica mediada por células T, como nos casos de pacientes imunocomprometidos (submetidos ao transplante de células tronco ou transplante de órgão - principalmente no primeiro ano após o procedimento), oferece maior risco de desenvolvimento de uma doença linfoproliferativa associada ao EBV⁸.

Estudos apontam a existência de uma relação entre a exposição tardia às infecções comuns da infância e o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin⁹. Também é descrita a associação entre a soronegatividade para os vírus sincicial respiratório e EBV no desenvolvimento de linfoma não Hodgkin⁹. Alguns dos motivos apontados

para a exposição tardia a esses agentes são o nível de desenvolvimento socioeconômico e as famílias pequenas. A exposição a infecções comuns ocorre geralmente na infância dos indivíduos da maioria dos países subdesenvolvidos e é geralmente assintomática. Em áreas mais privilegiadas e desenvolvidas, essa exposição pode ser retardada até o final da adolescência ou mesmo até a idade adulta e possui manifestações clínicas mais graves⁹. No presente estudo observou-se elevada porcentagem de IgG positivo para EBV à admissão hospitalar em consonância com a literatura, podendo ser feita a relação com o baixo nível socioeconômico do país, assim como a inserção precoce de crianças em ambientes coletivos como creches e escolas.

Como limitações deste estudo, pode-se citar que foram incluídos apenas pacientes internados para diagnóstico ou início do tratamento, de modo que os pacientes diagnosticados e tratados ambulatorialmente constituíram uma perda no que diz respeito à análise da prevalência destas infecções nesta população específica. Também foi observada a ausência de relato nos prontuários de hemotransfusões prévias ao diagnóstico de neoplasia.

Outra crítica que se pode destacar é a falta de uniformidade de solicitação das sorologias antes de iniciar o tratamento oncológico, que acarretou a heterogeneidade dos dados analisados. No entanto, durante a revisão da literatura, foi possível observar que esta padronização não está bem estabelecida, com exceção das hepatites B, C, do herpes vírus e também do HPV (papiloma vírus humano) nas mulheres adultas.

A baixa prevalência de sorologias positivas para os agentes infecciosos descritos na amostra analisada, assim como a escassez da literatura, aponta para a necessidade de estudos epidemiológicos que avaliem a prevalência destas infecções nesta população específica para que se possa estabelecer recomendações de triagem infecciosa baseada em evidências.

CONCLUSÕES

Observou-se baixa soroprevalência de infecção parasitária aguda, assim como alta prevalência de exposição prévia aos vírus da rubéola, mononucleose e citomegalovirose. Os pacientes diagnosticados com leucemias e linfomas apresentaram maior soroprevalência de infecção por EBV quando comparados com aqueles diagnosticados com tumores sólidos.

REFERÊNCIAS

1. Michálek J, Horvath R. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus 6 infections in children with cancer. *BMC Pediatr.* 2002; 2:1.
2. Saki J, Tavakoli S, Pedram M. Seroprevalence and molecular evaluation of toxoplasmosis in children with cancer in Khuzestan province, Southwest of Iran. *J Parasit Dis.* 2017 dec; 41(4):947-51. doi: 10.1007/s12639-017-0916-4.
3. Baytan B, Gunes AM, Gunay U. Efficacy of primary hepatitis B immunization in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 2008 apr; 45(4):265-70.
4. Zaucha-Prazmo A, Wójcik B, Drabko K, Choma M, Kowalczyk JR. Cytomegalovirus (CMV) infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005 jun; 22(4):271-6.
5. Rahbarimanesh A, Ehsani M, Karahroudi M, Rashidi A, Aghajani M, Meysami A, et al. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia in the nontransplant setting: case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 aug; 37(6):429-32. doi: 10.1097/MPH.0000000000000298.
6. Singh R, Singh R, Trehan A, Jain R, Bhalekar S. Cytomegalovirus retinitis in an ALL child on exclusive chemotherapy treated successfully with intravitreal ganciclovir alone. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 apr; 35(3):e118-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31827078ad.
7. Demir SÖ, Çeliker H, Karaaslan A, Kadayifci EK, Akkoç G, Atıcı S, et al. Cytomegalovirus retinitis in three pediatric cases with acute lymphoblastic leukemia: case series and review of the literature. *Jpn J Infect Dis.* 2016 nov; 69(6):534-8.
8. Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 oct; 372(1732). pii: 20160271. doi: 10.1098/rstb.2016.0271.
9. Michos A, Dessypris N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, et al. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009 jul; 20(5):795-802. doi: 10.1007/s10552-009-9294-2.