

Diagnostyka zakażeń ludzkim wirusem T-limfotropowym (HTLV-I i HTLV-II) oraz parwowirusem B19 (B19V)

Dane prezentowane podczas seminarium „Postępy w badaniach
przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.)

Diagnostics of the human T-lymphotropic virus (HTLV-I and HTLV-II)
and parvovirus B19 (B19V). Data presented at the seminar
“Advances in blood donor screening” (Warsaw, 5–6 October 2015)

Aleksandra Kalińska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

J. Transf. Med. 2015; 8: 142–144

Diagnostyka zakażeń ludzkim wirusem T-limfotropowym (typu I i II)

Ludzki wirus T-limfotropowy (HTLV) to retrowirus należący do *Oncovirinae*, który bierze udział w patogenezie chorób rozrostowych. Wyróżniono dwa typy wirusa — HTLV-I i HTLV-II — posiadające otoczkę lipidową, których zmienność genetyczna wynosi około 30% [1]. HTLV-I wykazuje tropizm do limfocytów T CD4+, natomiast HTLV-II do limfocytów T CD8+ [2].

Zakażenie HTLV nie jest powszechne. HTLV-I występuje endemicznie na Karaibach, w Afryce międzyzwrotnikowej, południowo-zachodniej Japonii, Ameryce Południowej, Rumunii [3], natomiast występowanie HTLV-II wykazano wśród niektórych plemion zamieszkujących Amerykę [4].

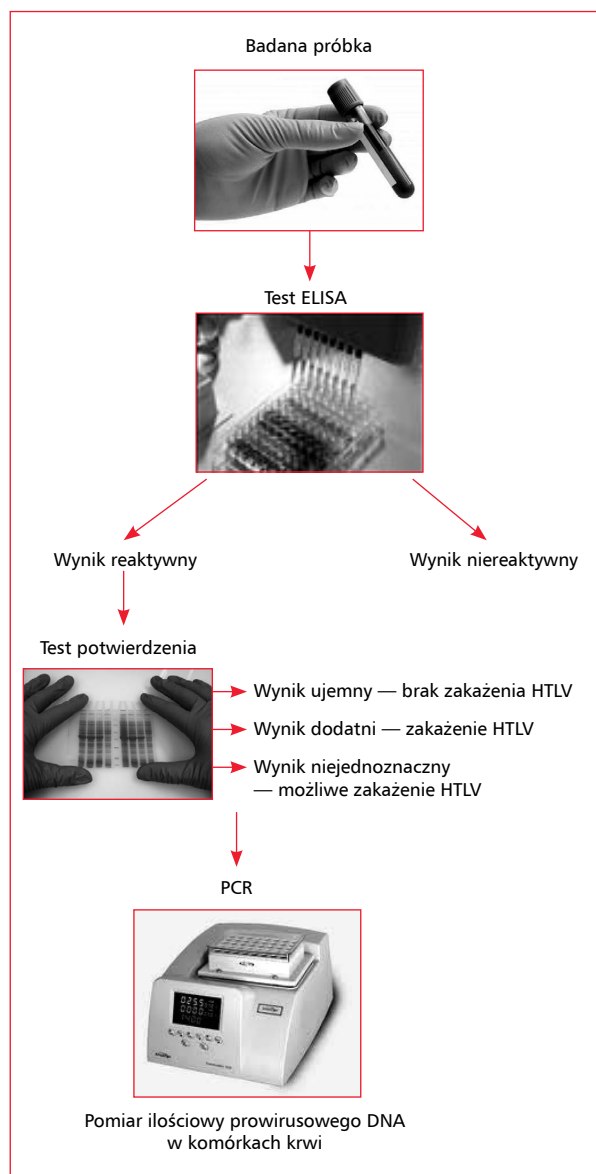
Szacuje się, że nawet do 20 milionów ludzi na świecie jest zakażonych HTLV [5]. Okres latencji wynosi 30–40 lat, u maksymalnie 5% zakażonych może rozwinąć się choroba rozrostowa [6]. Przeniesienie zakażenia HTLV może nastąpić z matki na dziecko podczas karmienia piersią, w trakcie podawania dożylnie narkotyków, drogą seksualną, podczas transfuzji krwi i jej składników [7]. Opisano przypadki transmisji HTLV-I z przeszczepianymi

narządami [8, 9], hematopoetycznymi komórkami macierzystymi [10]. Prawdopodobieństwo przeniesienia zakażenia HTLV-I w trakcie transfuzji przez składniki komórkowe wynosi 20–60% [6]. Stwierdzono, że $\geq 9 \times 10^4$ komórek z HTLV-I może spowodować zakażenie u biorcy w wyniku transfuzji [13]. Ryzyko przeniesienia zakażenia HTLV-I/II przez krew jest ograniczane metodami inaktywacji i leukoredukcji [11, 12]. Przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych zmniejsza ryzyko transmisji HTLV-I/II podczas transfuzji.

Wykazano związek etiologiczny HTLV-I z białaczką T-komórkową dorosłych, mielopatią/tropikalną spastyczną paraparezą, chorobami reumatologicznymi, zapaleniem mięśni, polineuropatią [7]. Przypuszczalnie HTLV-II odgrywa rolę w indukowaniu białaczki włochatokomórkowej z limfocytów T [6].

Diagnostyka zakażenia HTLV-I/II opiera się na badaniu markerów serologicznych i molekularnych. Wynik reaktywny należy potwierdzić testem uzupełniającym, na przykład *Western blot*. Badanie molekularne pozwala wykryć kwasy nukleinowe wirusa. Postępowanie diagnostyczne w przypadku HTLV-I/II przedstawiono na rycinie 1.

Adres do korespondencji: mgr Aleksandra Kalińska, Zakład Wirusologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 349 66 44, faks: 22 349 66 03, e-mail: akalinska@ihit.waw.pl



Rycina 1. Postępowanie diagnostyczne w przypadku HTLV-I/II; <http://htlvaware.com>

Figure 1. Diagnostic procedure of HTLV-I/II; <http://htlvaware.com>

Badania przeglądowe HTLV-I/II u dawców krwi są prowadzone w krajach o wysokim lub rosnącym ryzyku wystąpienia HTLV-I/II, na przykład w Afryce Środkowej, na Wyspach Kanaryjskich, w Japonii, Francji, Szkocji i Walii [7, 14]. W Polsce badania HTLV-I/II u dawców krwi nie są wykonywane rutynowo, bowiem brakuje danych wskazujących na istotną częstość zakażeń HTLV. Wobec coraz częstszych podróży, jak również zwiększonej migracji ludności ważne jest śledzenie sytuacji epidemiologicznej.

Zgodnie z Dyrektywą 2006/17/WE i 2012/39/UE badaniom laboratoryjnym w kierunku HTLV-I

poddaje się dawców tkanek/komórek zamieszkujących tereny o wysokiej zachorowalności, pochodzących z takich terenów lub których partnerzy seksualni albo rodzice pochodzą z takich terenów. Dodatni wynik badań laboratoryjnych HTLV-I wyklucza dawstwo tkanek, komórek (wyjątkiem są komórki rozrodcze) [15, 16].

Diagnostyka zakażenia parwowirusem B19

Parwovirus B19 to erytrowirus, którego replikacja zachodzi w prekursorowych komórkach erytroidalnych w szpiku. W transfuzjologii bezotoczkowy wirus jest usuwany z osocza metodą nanofiltracji.

Zakażenia B19V są powszechne. Do przeniesienia wirusa dochodzi przede wszystkim drogą kropelkową, ale także przez łożysko od matki do płodu. Opisywane są również przypadki transmisji w wyniku transfuzji zakażonej krwi i jej składników, produktów krwiopochodnych, z przeszczepianymi tkankami, narządami [17, 18]. Warto podkreślić fakt obserwowania przypadków przeniesienia zakażenia przez transfuzje u pacjentów z obniżoną odpornością [19]. Chorzy, którym często przetacza się krew, należą do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia B19V [20].

Zakażenie B19V może spowodować groźne powikłania u osób z obniżoną odpornością (przewlekłą i głęboką niedokrwistość, aplazję) i nasiloną erytropoezą (przełom aplastyczny). U seronegatywnych kobiet w ciąży może dojść do poronienia, nieimmunologicznego obrzęku płodu [17].

Diagnostyka zakażenia B19V opiera się na wykrywaniu swoistych przeciwciał oraz DNA wirusa. Test *Western blot* pozwala potwierdzić swoistość przeciwciał oraz określić awidność anti-B19V IgG. U osób z obniżoną odpornością zaleca się wykonywanie badań opartych na detekcji DNA wirusa.

W Polsce obowiązują badania DNA B19V u dawców krwi, których osocze jest wykorzystywane do produkcji immunoglobulin anti-D oraz anti-HBs. Zgodnie z Farmakopeą Europejską w pulach osocza do produkcji immunoglobuliny anti-D stężenie DNA B19V nie może przekroczyć poziomu 10^4 IU/ml.

Obecnie nie ma jednoznacznych międzynarodowych zaleceń dotyczących postępowania z dawcami krwi, u których wykryto DNA B19V przy okazji badań osocza przeznaczonego do frakcjonowania. Mając na uwadze bezpieczeństwo biorców krwi w Polsce, w przypadku wykrycia DNA B19V u dawcy należy go zdyskwalifikować na minimum 12 miesięcy. Ujemny wynik badania kontrolnego

wykonanego w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii umożliwia ponowne oddawanie krwi przez dawcę [21].

Konflikt interesów

Praca powstała na podstawie wykładu wygłoszonego podczas seminarium „Postępy w badaniach przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.), organizowanego przez Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o. pod nadzorem merytorycznym Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Piśmiennictwo

1. Mannus A., Blattner W.A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991; 31: 67–75.
2. Jones K.S., Fugo K., Petrow-Sadowski C. i wsp. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 use different receptor complexes to enter T cells. *J. Virol.* 2006; 80: 8291–8302.
3. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/geographical-distribution-areas-high-prevalence-HTLV1.pdf>
4. Maloney E.M., Biggar R.J., Neel J.V. i wsp. Endemic human T-cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J. Infect. Dis.* 1992; 166: 100–107.
5. Proietti F.A., Carneiro-Proietti A.B.F., Catalan-Coare B.C., Murphy E.L. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24: 6058–6088.
6. Grabarczyk P., Sulkowska E. Retrowirusy — biologia, epidemiologia i diagnostyka. W: Brojer E., Grabarczyk P. (red.). Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Fundacja Pro Farmacia Futura, Warszawa 2015: 77–78.
7. Gonçalves D.U., Proietti F.A., Ribas J.G.R. i wsp. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 577–589.
8. González-Pérez M.P., Muñoz-Juárez L., Cárdenas F.C., Zarranz Imirizaldu J.J., Carranceja J.C., García-Saiz A. Human T-cell leukemia virus type I infection in various recipients of transplants from the same donor. *Transplantation* 2003; 75: 1006–1011.
9. Toro C., Rodés B., Poveda E., Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003; 75: 102–104.
10. Kikuchi H., Ohtsuka E., Ono K. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation-related transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 1235–1237.
11. Antoniewicz-Papis J., Lachert E. Metody ograniczania przenoszenia czynników zakaźnych przez krew — leukoredukcja. W: Brojer E., Grabarczyk P. (red.). Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Fundacja Pro Farmacia Futura, Warszawa 2015: 199–205.
12. Antoniewicz-Papis J., Lachert E. Metody ograniczania przenoszenia czynników zakaźnych przez krew — inaktywacja. W: Brojer E., Grabarczyk P. (red.). Czynniki zakaźne istotne w transfuzjologii. Fundacja Pro Farmacia Futura, Warszawa 2015: 206–222.
13. Sobata R., Matsumoto C., Uchida S., Suzuki Y., Satake M., Tadokoro K. Estimation of the infectious viral load required for transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus type 1 infection (TT-HTLV-1) and of the effectiveness of leukocyte reduction in preventing TT-HTLV-1. *Vox Sang.* 2015; 109: 122–128.
14. Usnarska-Zubkiewicz L., Szymczyk-Nużka M., Grabarczyk P. HTLV-1/2 — zapomniany retrovirus a bezpieczeństwo preparatów krwiopochodnych, 2012; <http://infekcje.mp.pl/problemywpraktyce/show.html?id=65483>
15. Dyrektywa Komisji 2006/17/WE z dnia 8 lutego 2006 r. wprowadzająca w życie dyrektywę 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do niektórych wymagań technicznych dotyczących dawstwa, pobierania i badania tkanek i komórek ludzkich. *Dz.U. L 38 z 9.2.2006*, s. 40–52.
16. Dyrektywa Komisji 2012/39/UE z dnia 26 listopada 2012 r. zmieniająca dyrektywę 2006/17/WE w odniesieniu do niektórych wymagań technicznych dotyczących badania tkanek i komórek ludzkich. Tekst mający znaczenie dla EOG. *Dz.U. L 327 z 27.11.2012*, s. 24–25.
17. Young N.S., Brown K.E. Mechanisms of disease — Parvovirus B19. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 586–597.
18. Heegaard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 485–505.
19. Satake M., Hoshi Y., Taira R., Momose S.Y., Hino S., Tadokoro K. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion* 2011; 51: 1887–1895.
20. Brojer E., Grabarczyk P., Łopaciuk S., Moraczewska Z., Żupańska B. Prevalence of human parvovirus B19 DNA and IgG/IgM antibodies in Polish haemophilia patients. *Vox Sang.* 1999; 77: 107.
21. Diagnostyka czynników zakaźnych przenoszonych przez krew. W: Łętowska M. (red.). Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi. Praca zbiorowa, wyd. III. Warszawa 2014: 421–465.