

HIV controlador de elite: relato de caso

HIV elite controller: case report

Controlador de elite del VIH: informe de un caso

Recebido: 17/07/2022 | Revisado: 29/07/2022 | Aceito: 01/08/2022 | Publicado: 10/08/2022

Iury Venâncio Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-6252>
Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil
E-mail: iuryvenancio145@gmail.com

Heitor Contato Polisei

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8826-8823>
Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil
E-mail: heitorcpolisei@gmail.com

Gustavo Marques Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7863-3786>
Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil
E-mail: guhcosta@gmail.com

Rosana Alves Vieira Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5206-5891>
Centro de Testagem e Aconselhamento, Brasil
E-mail: rob.ros.enda@hotmail.com

Cândida Aparecida Leite Kassuya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8998-9219>
Universidade Federal da Grande Dourados, Brasil
E-mail: candida2005@gmail.com

Resumo

O objetivo do estudo é relatar o caso de um paciente do sexo feminino, com dupla confirmação sorológica em testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV há mais de 10 anos, em acompanhamento pelo Serviço de Atendimento Especializado/Centro de Testagem e Aconselhamento, que nunca apresentou sinais de progressão clínica da doença e mantém carga viral indetectável mesmo na ausência de qualquer terapia antirretroviral. Caso de grande relevância para a comunidade científica tendo em vista a raridade da evolução clínica apresentada e a morbimortalidade desse tipo de infecção no Brasil, já que segundo dados do Ministério da Saúde o número de infectados aproxima-se de 1 milhão. A possibilidade de controle natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) sem uso de terapia antirretroviral, como a relatada no caso, abre perspectivas para o entendimento de mecanismos imunológicos e biomoleculares específicos envolvidos na proteção e para a possibilidade de uma cura funcional espontânea ou direcionada à infecção.

Palavras-chave: HIV; Anticorpos anti-HIV; Portador sadio; Síndrome de imunodeficiência adquirida; Relatos de casos.

Abstract

The objective of the study is to report the case of a female patient with double serological confirmation in rapid tests for anti-HIV antibodies for more 10 years, being follow up by the Service Specialized Attendance/Testing and Counseling Center, who never showed signs of clinical disease progression and maintain an undetectable viral load even in the absence of any antiretroviral therapy. A case of great relevance for the scientific community, given the rarity of the clinical evolution presented and the morbidity and mortality of this type of infection in Brazil, since according to data from the Ministry of Health the number of infected is close to 1 million. The possibility of natural control of human immunodeficiency virus (HIV) infection without antiretroviral therapy, such as the one reported in the case, opens perspectives for understanding the specific immunological and biomolecular mechanisms involved in protection and for the possibility of a spontaneous functional cure of the infection.

Keywords: HIV; HIV Antibodies; Carrier state; Acquired immunodeficiency syndrome; Case reports.

Resumen

El objetivo del estudio es reporte del caso de un paciente femenino, con doble confirmación serológica en pruebas rápidas para detección de anticuerpos anti-VIH desde hace más de 10 años, siendo seguida por el Servicio de Atención Especializada/Centro de Pruebas y Consejería, que nunca mostró signos de progresión clínica de la enfermedad y mantiene una carga viral indetectable incluso ausencia de cualquier terapia antirretroviral. Un caso de gran relevancia para la comunidad científica, dada la rareza de la evolución clínica presentada y la morbilidad y

mortalidad de este tipo de infección en Brasil, ya que según datos del Ministerio de Salud el número de infectados se acerca al millón. La posibilidad de control natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin el uso de terapia antiretroviral, como la reportada en el caso, abre perspectivas para la comprensión de mecanismos inmunológicos y biomoleculares específicos involucrados en la protección y para la posibilidad de una respuesta espontánea o cura funcional dirigida de la infección.

Palabras clave: VIH; Anticuerpos anti-VIH; Portador sano; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Reporte del caso.

1. Introdução

Dados de 2021 do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) revelaram que aproximadamente 38 milhões de pessoas ao redor do mundo estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com uma estimativa de que mais de 1,5 milhões de pessoas poderiam ser inseridas no grupo no mesmo ano (UNAIDS, 2021). Há cerca de 4 décadas desde a identificação do HIV, os estudos se empenham em elucidar a atuação e as consequências da infecção viral juntamente com a busca de tratamentos eficazes e abordagens preventivas como ferramentas contra a cadeia de transmissão (Wolf & Noe, 2020).

A bibliografia evidencia que há grande variabilidade na progressão da doença, sendo que, em um intervalo de até 10 anos decorridos da infecção primária pelo HIV, 85 a 95% dos infectados, se não tratados, evoluirão para a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Vergis & Mellors, 2000). A menor parcela compõe um grupo denominado HIV-positivos não progressores em longo prazo (LTPN) que, mesmo sem terapia antirretroviral (TARV), não desenvolverão sintomas da SIDA, por períodos maiores que 10 anos, apresentando uma viremia detectável abaixo da faixa de 5 mil cópias de RNA/ml (Zhou *et al.*, 2019). Há, entretanto, uma razão ainda menor dos infectados, também considerados LTPN, que se diferenciam por manterem uma viremia abaixo dos níveis detectáveis por muitos anos sem qualquer evidencia clínica da infecção. Esses últimos são chamados de controladores de elite e são extremamente raros, apontando dados estatísticos menores que 1% de todos os infectados (Deeks & Walker, 2007).

O objetivo do estudo é relatar um caso confirmado de infecção pelo vírus HIV, em acompanhamento por serviço especializado, em que nunca houve uso de TARV e se manteve sem quaisquer sintomas sugestivos de SIDA por mais de 10 anos.

2. Metodologia

O estudo foi realizado em concordância com as normas éticas previstas pela Declaração de Helsinque. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Universidade Federal da Grande Dourados sob o número CAAE: 38750120.4.0000.5160, possuindo financiamento próprio.

Estudo observacional, do tipo descritivo, realizado a partir da coleta de dados do prontuário médico, após aprovação pelo CEP e autorização mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente maior de idade e não indígena (Pereira *et al.*, 2018). A assinatura do TCLE ocorreu no Serviço de Atendimento Especializado/Centro de Testagem e Aconselhamento (SAE/CTA) no município de Dourados, Mato Grosso do Sul, em momento oportuno da consulta de acompanhamento rotineiro e com a presença somente do paciente e do médico responsável pelo acompanhamento clínico. O paciente teve conhecimento da garantia de plena liberdade para decidir sobre sua participação, dispondo do tempo que lhe foi adequado para a tomada de decisão autônoma, com o objetivo de garantir a confiabilidade das informações, resguardar a privacidade e proteger sua identidade.

Os dados utilizados referem-se à evolução clínica e laboratorial da patologia apresentada, bem como condutas adotadas pelo médico assistente no acompanhamento do caso. Foi realizada, também, discussão comparativa do caso com evidências científicas mais atuais já publicadas para evolução clínica semelhante ao caso descrito.

3. Relato do Caso

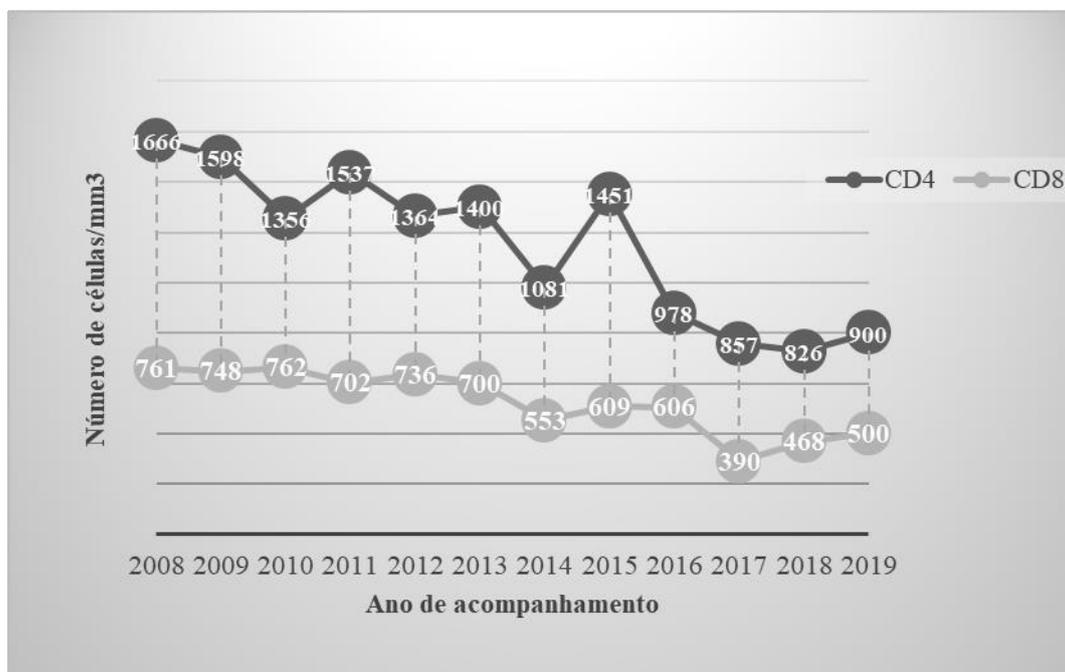
Paciente do sexo feminino, 64 anos, parda, casada, do lar, portadora do vírus HIV com dupla confirmação sorológica em testes rápidos para detecção de anticorpos anti-HIV e acompanhada pelo Serviço de Atendimento Especializado/ Centro de Testagem e Aconselhamento (SAE/CTA) desde 2008. À admissão no serviço, referia nunca ter feito uso de TARV, apresentava-se assintomática, em bom estado geral, com carga viral indetectável pelo método b-DNA, contagem de células LTCD4+ de 1680 células/mm³, além de VDRL, HBsAg, Anti-HbC total e Anti-HCV não reagentes. Apresentava função hepática e renal preservadas. Logo, a TARV não foi iniciada, uma vez que, seguindo o protocolo clínico vigente no período, a recomendação para início de TARV era restrita a grupos selecionados e, dentre os assintomáticos, incluía somente aqueles com contagem de células LTCD4+ entre 500 – 350 células/mm³ na presença coinfeções ou comorbidades associadas e para os que apresentassem contagem de células LTCD4+ abaixo de 350 células/mm³ ou carga viral superior a 100.000 cópias.

O monitoramento da carga viral foi realizado pelo método b-DNA durante os anos de 2008 a 2012, seguindo intervalos preconizados pelo Ministério da Saúde. Manteve-se hígida, com carga viral inferior ao limite mínimo de cópias detectáveis durante todo o período. No mesmo intervalo, os valores obtidos na contagem de células LTCD4+, pela técnica de citometria de fluxo, em células/mm³, foram de: 1429; 1666; 1598; 1356; 1537; 1608; 1364, respectivamente, e a relação entre células LTCD4+/LTCD8+ oscilou de 1,78 a 2,19 em intervalos não lineares.

A partir de 2014, o monitoramento da carga viral passou a ser realizado pelo método de ensaio para uso *in vitro* da transcriptase reversa associado à reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), conforme atualização técnica do Ministério da Saúde. O primeiro RT-PCR resultou em uma carga viral de 71 cópias (log: 1,851258) associada a uma contagem de células LTCD4+ de 1081 células/mm³ e uma relação de células LTCD4+/LTCD8+ de 1,95, sem qualquer intercorrência clínica. Evoluiu com carga viral indetectável nos dois anos posteriores, carga viral inferior ao limite mínimo de cópias detectáveis em 2017, e indetectável em 2018 e 2019. Nesse ínterim, a contagem de células LTCD4+, em células/mm³, foi de 1451; 978; 857; 826 respectivamente. Mantém-se assintomática, sem nenhuma intercorrência e sem o desejo de início da TARV.

A Figura 1 expressa a contagem de células TCD4+ e TCD8+, em células mm³, de 2008 a 2019.

Figura 1 – Contagem de células TCD4+ e TCD8+, em células/mm³, por ano de acompanhamento.



Fonte: Autores.

No eixo vertical do gráfico expresso na figura 1 tem-se o número absoluto de células CD4 e CD8/mm³ circulantes, conforme coloração apontada no canto superior esquerdo. No eixo horizontal, tem-se a representação dos anos de acompanhamento clínico.

4. Discussão

O acompanhamento da evolução clínico-laboratorial permite classificar o caso como LTPN, mais especificamente como controlador de elite, uma vez que apresenta sorologia positiva para o vírus HIV, carga viral indetectável, contagem de células LTCD4+ elevada e, clinicamente, não apresenta qualquer sintomatologia que caracterize a doença, mesmo sem uso de TARV (Deeks & Walker, 2007). Os aspectos do controle virêmico e da resposta imunológica que justificam a evolução atípica frente à infecção pelo HIV nesses casos são alvos de estudos biomoleculares complexos e multifatoriais que envolvem mecanismos virais e do hospedeiro.

Dentre os fatores virais potencialmente envolvidos, destaca-se a presença de partículas virais replicativamente deficientes (Balog & Minarovits, 2006). A proteína acessória Nef está relacionada, entre outros fatores, com a modulação da presença dos complexos de histocompatibilidade na superfície dos linfócitos e a consequente facilitação da infecção. A função Nef reduzida, presente em partículas virais replicativamente deficientes, já foi demonstrada nos controladores de elite e deleções no gene acessório que codifica essa proteína contribuem para a manutenção de níveis elevados dos linfócitos TCD4+ e para a progressão lenta ou não progressão da infecção, o que pode ter ocorrido no caso descrito. Mutações em genes codificadores de outras proteínas virais acessórias possuem contribuição adicional nesse mecanismo (Mwimanzi *et al*, 2013).

Outra característica viral que deve ser pontuada é a diversidade genética do reservatório periférico. Na evolução natural da infecção pelo HIV ocorre elevação da taxa de replicação viral resultando no surgimento de variantes virais com maior potencial citopático e com maior capacidade de escape frente à resposta imunológica do hospedeiro (Visseaux *et al*, 2019). Os controladores de elite, no entanto, são capazes de manter um reservatório viral periférico praticamente homogêneo e sem aumento mensurável de diversidade ao longo do tempo. Esse reservatório, por sua vez, permite a detecção positiva nos

testes sorológicos nos indivíduos com carga viral indetectável, como ocorreu no caso. Porém, tal fato ainda é alvo de estudos a fim de esclarecer se essa característica constitui a causa ou a consequência da não progressão replicativa (Boritz *et al*, 2016).

Fatores genéticos do hospedeiro também estão associados com o perfil evolutivo não progressor. Estudos prospectivos demonstraram que a heterozigose da deleção de pares de bases no gene do receptor de quimiocina CCR5, receptor celular acoplado à proteína-G envolvido na penetração do vírus na célula em fases iniciais, resultaram em não progressão da infecção (Pastori, et al, 2006). Além disso, a presença de alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) das classes B*27 e B*57 contribuem para o controle da replicação viral por meio do reconhecimento de uma larga variedade de antígenos e indução de uma resposta imunológica efetiva pelos linfócitos TCD4+ e TCD8+. A efetividade dessa resposta pode ser exemplificada pela manutenção dos níveis celulares e da relação LTCD4+/LTCD8+ elevada, além da carga viral indetectável (Lécuroux *et al*, 2014).

Apesar de a infecção pelo HIV ser crônica, aspectos da imunidade inata parecem contribuir para o controle da infecção viral nos controladores de elite (Shi *et al*, 2022). Dentre esses aspectos destacam-se a expressão do alelo HLA-Bw4*801 nas células-alvo, os receptores celulares KIR3DL 1 e KIR3DS 1 responsáveis pela atividade citotóxica das células Natural Killer com função preservada e altos níveis de expressão de proteínas APOBEC3G, Teterina e TRIM5 α na superfície de linfócitos TCD4+ como fatores de restrição da replicação viral (Kamya, et al, 2011). Entretanto, é importante ressaltar que nem todos os controladores de elite apresentam essas propriedades imunológicas (Abdel-Mohsen *et al*, 2013).

A imunidade adaptativa, por sua vez, possui papel fundamental no controle da replicação viral e na progressão da doença, apresentando características peculiares nos controladores de elite (Hartana & Yu, 2021). Estudos anteriores comprovaram que os linfócitos TCD8+ desses indivíduos possuem uma maior capacidade de lise de células infectadas, de proliferação e de produção de diferentes citocinas e quimiocinas, quando comparados com indivíduos progressores (Migueles *et al*, 2019). Além disso, a manutenção de repostas robustas e polifuncionais de linfócitos TCD4+, bem como sua influência sobre a secreção de citocinas que auxiliam na atividade citotóxica das células LTCD8+, foram documentadas. A expressão desses mecanismos sugere a capacidade de controle viral pleno sem o uso de TARV nesses indivíduos, ainda que não estejam presentes em todos os casos estudados (Porichis & Kaufmann, 2011).

Contudo, ao mesmo tempo, a presença de níveis elevados de marcadores associados à inflamação e a ativação de células T tem sido apontada como parâmetro preditivo de progressão imunológica e virológica ao longo do tempo nos controladores de elite (Li & Blankson, 2021). Episódios intermitentes de viremia, como o apresentado pela paciente relatada no ano de 2014, também estão associados à progressão imunológica e a uma maior ativação sistêmica (Noel *et al*, 2015). Dessa maneira, ressalta-se a necessidade de acompanhamento desses casos em longo prazo, mesmo com carga viral indetectável e preservação dos níveis de células LTCD4+, com o objetivo de detectar uma possível progressão infecciosa e de contribuir para estudos que envolvam uma possibilidade de cura funcional da doença.

5. Conclusão

É sabido que a apresentação clínica após a infecção é bastante variável, desde o tempo para o início de sintomas até mesmo quanto sua intensidade e progressão, evoluindo de modo particular em decorrência das interações vírus-hospedeiro se mostrarem bastante heterogêneas. A apresentação clínico-laboratorial da paciente alvo ratifica um caso raro de HIV-positivo, assintomático, que permanece virologicamente estável ao longo desses 12 anos, mesmo sem uso de TARV, confirmando, dessa forma, um caso controlador de elite.

O estudo desses pacientes mostra-se de extrema importância, uma vez que entendendo os mecanismos pelos quais eles conseguem manter uma estabilidade imunológica decorrente de uma supressão viral sem fatores externos, levanta-se uma

possibilidade de cura funcional e o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos biomoleculares para o controle da doença, seja pela elaboração de novos fármacos ou até mesmo de uma vacina eficaz.

Referências

- Abdel-Mohsen, M., Raposo, R. A., Deng, X., Li, M., Liegler, T., Sinclair, E., Salama, M. S., Ghanem, H., Hoh, R., Wong, J. K., David, M., Nixon, D. F., Deeks, S. G., & Pillai, S. K. (2013). Expression profile of host restriction factors in HIV-1 elite controllers. *Retrovirology*, *10*, 106. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-106>
- Balog, K., & Minarovits, J. (2006). Nef: a pleiotropic modulator of primate lentivirus infectivity and pathogenesis. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, *53*(1), 51–75. <https://doi.org/10.1556/AMicr.53.2006.1.4>
- Boritz, E. A., Darko, S., Swazek, L., Wolf, G., Wells, D., Wu, X., Henry, A. R., Laboune, F., Hu, J., Ambrozak, D., Hughes, M. S., Hoh, R., Casazza, J. P., Vostal, A., Bunis, D., Nganou-Makamdop, K., Lee, J. S., Migueles, S. A., Koup, R. A., Connors, M., & Douek, D. C. (2016). Multiple Origins of Virus Persistence during Natural Control of HIV Infection. *Cell*, *166*(4), 1004–1015. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.039>
- Deeks, S. G., & Walker, B. D. (2007). Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity*, *27*(3), 406–416. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.08.010>
- Hartana, C. A., & Yu, X. G. (2021). Immunological effector mechanisms in HIV-1 elite controllers. *Current opinion in HIV and AIDS*, *16*(5), 243–248. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000693>
- Li, J. Z., & Blankson, J. N. (2021). How elite controllers and posttreatment controllers inform our search for an HIV-1 cure. *The Journal of clinical investigation*, *131*(11), e149414. <https://doi.org/10.1172/JCI149414>
- Kamya, P., Boulet, S., Tsoukas, C. M., Routy, J. P., Thomas, R., Côté, P., Boulassel, M. R., Baril, J. G., Kovacs, C., Migueles, S. A., Connors, M., Suscovich, T. J., Brander, C., Tremblay, C. L., Bernard, N., & Canadian Cohort of HIV Infected Slow Progressors (2011). Receptor-ligand requirements for increased NK cell polyfunctional potential in slow progressors infected with HIV-1 coexpressing KIR3DL1**h*/**y* and HLA-B*57. *Journal of virology*, *85*(12), 5949–5960. <https://doi.org/10.1128/JVI.02652-10>
- Lécroux, C., Sáez-Cirión, A., Girault, I., Versmisse, P., Boufassa, F., Avettand-Fenoël, V., Rouzioux, C., Meyer, L., Pancino, G., Lambotte, O., Sinet, M., & Venet, A. (2014). Both HLA-B*57 and plasma HIV RNA levels contribute to the HIV-specific CD8+ T cell response in HIV controllers. *Journal of virology*, *88*(1), 176–187. <https://doi.org/10.1128/JVI.02098-13>
- Migueles, S. A., Chairez, C., Lin, S., Gavil, N. V., Rosenthal, D. M., Pooran, M., Natarajan, V., Rupert, A., Dewar, R., Rehman, T., Sherman, B. T., Adelsberger, J., Leitman, S. F., Stroncek, D., Morse, C. G., Connors, M., Lane, H. C., & Kovacs, J. A. (2019). Adoptive lymphocyte transfer to an HIV-infected progressor from an elite controller. *JCI insight*, *4*(18), e130664. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130664>
- Mwimanzi, P., Markle, T. J., Martin, E., Ogata, Y., Kuang, X. T., Tokunaga, M., Mahiti, M., Pereyra, F., Miura, T., Walker, B. D., Brumme, Z. L., Brockman, M. A., & Ueno, T. (2013). Attenuation of multiple Nef functions in HIV-1 elite controllers. *Retrovirology*, *10*, 1. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-10-1>
- Noel, N., Lerolle, N., Lécroux, C., Goujard, C., Venet, A., Saez-Cirion, A., Avettand-Fenoël, V., Meyer, L., Boufassa, F., Lambotte, O., & ANRS C021 CODEX Study Group (2015). Immunologic and Virologic Progression in HIV Controllers: The Role of Viral "Blips" and Immune Activation in the ANRS C021 CODEX Study. *PLoS one*, *10*(7), e0131922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131922>
- Pastori, C., Weiser, B., Barassi, C., Uberti-Foppa, C., Ghezzi, S., Longhi, R., Calori, G., Burger, H., Kemal, K., Poli, G., Lazzarin, A., & Lopalco, L. (2006). Long-lasting CCR5 internalization by antibodies in a subset of long-term nonprogressors: a possible protective effect against disease progression. *Blood*, *107*(12), 4825–4833. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2463>
- Pereira A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Porichis, F., & Kaufmann, D. E. (2011). HIV-specific CD4 T cells and immune control of viral replication. *Current opinion in HIV and AIDS*, *6*(3), 174–180. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e3283454058>
- Shi, Y., Su, J., Chen, R., Wei, W., Yuan, Z., Chen, X., Wang, X., Liang, H., Ye, L., & Jiang, J. (2022). The Role of Innate Immunity in Natural Elite Controllers of HIV-1 Infection. *Frontiers in immunology*, *13*, 780922. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.780922>
- UNAIDS. (2021). Relatório informativo – Atualização global da AIDS 2021. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS UNAIDS.
- Vergis, E. N., & Mellors, J. W. (2000). Natural history of HIV-1 infection. *Infectious disease clinics of North America*, *14*(4), 809–vi. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70135-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70135-5)
- Visseaux, B., Le Hingrat, Q., Damond, F., Charpentier, C., & Descamps, D. (2019). Physiopathologie de l'infection par le VIH-2 [Physiopathology of HIV-2 infection]. *Virologie (Montrouge, France)*, *23*(5), 277–291. <https://doi.org/10.1684/vir.2019.0789>
- Wolf, E., & Noe, S. (2020). Antivirale Therapie der Zukunft: Was ist in der Pipeline? : HIV-Therapie [Future prospects of antiviral HIV therapy: what is in the pipeline?]. *MMW Fortschritte der Medizin*, *162*(Suppl 2), 50–54. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-0647-9>
- Zhou, X. J., Zhu, Q. Y., Li, J. J., Lan, G. H., Liang, S. S., Liu, S. F., Liu, X. H., Meng, Q., Zhou, C. X., & Shen, Z. Y. (2019). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, *40*(1), 70–73. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.01.014>