

Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil

Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil

Anna Bárbara F. Carneiro-Proietti¹, João Gabriel Ramos Ribas², Bernadette C. Catalan-Soares¹, Marina L. Martins¹, Gustavo E. A. Brito-Melo¹, Olindo A. Martins-Filho³, Sônia R. Pinheiro¹, Abelardo de Queiroz-Campos Araújo⁴, Bernardo Galvão-Castro⁵, Maria S. Pombo de Oliveira⁶, Antônio Carlos Guedes⁷ e Fernando Augusto Proietti⁸

Resumo A infecção pelos vírus HTLV-I/II encontra-se presente em todas as regiões brasileiras, mas as prevalências variam de um estado para outro, sendo mais elevadas na Bahia, Pernambuco e Pará. As estimativas indicam que o Brasil possui o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo. Testes de triagem de doadores e estudos conduzidos em grupos especiais (populações indígenas, usuários de drogas intravenosas e gestantes) constituem as principais fontes de informação sobre essas viroses em nosso país. O HTLV-I causa a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA), a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (TSP/HAM), uveíte associada ao HTLV (HAU) e anormalidades dermatológicas e imunológicas. O HTLV-II não se mostrou associado a nenhuma doença até o momento. O diagnóstico é feito com testes de triagem (ELISA, aglutinação) e confirmatórios (Western Blot, PCR). Estes vírus são transmitidos pelo sangue e agulhas contaminadas, através de relações sexuais e de mãe para filho, especialmente através do aleitamento materno. Medidas de prevenção devem focalizar a orientação de doadores soropositivos, mães infectadas e usuários de drogas intravenosas.

Palavras-chaves: HTLV I/II. Leucemia. Linfoma. Dermatites. Uveítes.

Abstract HTLV-I/II infection is present in all regions of Brazil, but its prevalence varies according to the geographical area, being higher in Bahia, Pernambuco and Pará. It has been estimated that Brazil has the highest absolute number of infected individuals in the world. Blood donors screening and research conducted with special groups (indigenous population of Brazil, IV drug users and pregnant women) are the major sources of information about these viruses in our Country. HTLV-I causes adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL), HTLV associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), HTLV associated uveitis (HAU), dermatological and immunological abnormalities. HTLV-II is not consistently associated with any disease. Diagnosis is established using screening (enzymatic assays, agglutination) and confirmatory (Western blot, PCR) tests. The viruses are transmitted by blood and contaminated needles, by sexual relations and from mother to child, especially by breast feeding. Prevention efforts should focus on education of positive blood donors, infected mothers and IV drug users.

Key-words: HTLV I/II. Leukemia. Dermatitis. Uveitis.

A infecção pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) tem chamado a atenção e despertado o interesse de pesquisadores e médicos em sua atividade clínica. O HTLV-I, isolado em 1980²⁶, é o mais prevalente dos dois vírus em todo o mundo e está associado principalmente à leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) e a uma doença neurológica (paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV – TSP/HAM). Como

o HTLV-II, descoberto em 1982, apesar de ter grande homologia com o HTLV-I, não está consistentemente associado a nenhuma doença humana até o momento, daremos ênfase nesta revisão ao HTLV-I.

Embora as patologias associadas ao HTLV-I mais estudadas sejam as neurológicas e hematológicas, à medida que os estudos se desenvolvem, mais se evidencia que a doença pode ser sistêmica, evoluindo provavelmente

1. Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG. 2. Fundação Sarah Kubitschek, Belo Horizonte, MG. 3. Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte, MG. 4. Departamento de Neurologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. 5. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ. 6. Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de Minas Geraos. 7. Departamento de Medicina Preventiva e Social da UFMG. 8. Departamento de Medicina Preventiva e Social da UFMG. 9. Os demais componentes do GIPH participaram do presente trabalho, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Dra Anna Bárbara F. Carneiro-Proietti. R. Domingos Vieira 319/2º andar, 30150-240 Belo Horizonte, MG.

Fone: 31 3241-1134/3248-4492; Fax: 31 3241-6415.

e-mail: presid@hemominas.mg.gov.br

Recebido em 18/3/2002.

para o conceito de síndrome²⁷. Achados dermatológicos, oftalmológicos e imunológicos também serão abordados no decorrer deste texto. O próprio acometimento do SNC, antes pensado restringir-se ao neuro-eixo, hoje encontra correspondentes em funções corticais superiores. Os desdobramentos deste seu envolvimento trazem repercussões importantíssimas sobre as funções vitais. Por tudo isso, é difícil excluir uma especialidade médica que

poderia prescindir do conhecimento deste vírus e dos efeitos adversos à saúde a ele relacionados. O tratamento científico a ser dado a este assunto é desafiador, mesmo porque, trata-se de infecção de conhecimento relativamente recente e cujos mecanismos de transmissão, de evolução, do comportamento na relação agente-hospedeiro, da resposta imune, de fisiopatologia e tratamento, exigem pesquisas e troca de informações contínuas²⁷.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo HTLV - I/II caracteriza-se por: agrupamento da infecção em áreas geográficas definidas no mundo; variação espacial das taxas de soroprevalência, dentro de áreas de prevalência reconhecidamente elevadas; aumento da soroprevalência com a idade (efeito da idade, efeito de coorte, soroconversão tardia); e soroprevalência mais elevada em mulheres, mais acentuada após os 40 anos²⁷.

O HTLV-I é endêmico no Japão, Caribe, África, América do Sul e ilhas da Melanésia. Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-I no mundo. No Brasil, ele está presente em todos os estados onde foi pesquisado, com prevalências variadas (Figura 1)^{4 7 28}. Estimativas baseadas nas prevalências conhecidas (Proietti, FA, comunicação oral) apontam para aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-I, o que torna o Brasil o país com o maior número absoluto de casos. O HTLV-II está também presente no Brasil, sendo significativa a sua prevalência entre populações indígenas brasileiras (Figura 1)^{9 27}.

Na infância, a soropositividade para o HTLV-I é muito baixa e aumenta a partir da adolescência e início da idade adulta. Esse aumento é mais acentuado em mulheres do que em homens: naquelas o aumento continua após os 40 anos enquanto que naqueles atinge um platô após os 40 anos. A explicação mais provável para essa diferença é a transmissão por via sexual mais eficiente do homem para a mulher e as transfusões sanguíneas mais frequentes em mulheres. A inclinação

da curva e a taxa máxima de prevalência alcançada dependerão da região e população estudada, mas o tipo de curva acima descrita parece reproduzir-se em todos os locais.

Existe controvérsia com relação à origem dos vírus. Vários estudos têm sido feitos tentando explicar sua origem através do estudo da heterogeneidade molecular entre os isolados virais de várias regiões. Retrovírus relacionados ao HTLV foram isolados de diversos primatas, na África e Ásia, sugerindo a possibilidade de transmissão enzoótica ao homem. Aparentemente, o HTLV veio para a América através de migrações vindas da Ásia há cerca de 12.000 anos^{7 9}. Foram identificados no Caribe agrupamentos compatíveis com origem africana, através do tráfico de escravos. No Japão, os estudos sugerem que o vírus foi introduzido através de sucessivas migrações humanas em épocas remotas (2.300 a 10.000 anos atrás).

Grande parte dos trabalhos sobre a epidemiologia do HTLV-I consistem em estudos de soroprevalência em doadores de sangue, pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA), TSP/HAM e usuários de drogas intravenosas (UDIs). A presença da infecção sem resposta de anticorpos parece ser evento raro, embora pouco estudado. Ainda hoje, a utilização de metodologia diagnóstica muito variada, tanto para triagem quanto para confirmação, dificulta a comparação entre estudos realizados em diferentes momentos e áreas do mundo²⁷.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV-I

O diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV-I é feito em duas etapas: triagem e confirmação (Tabela 1)³.

Para a etapa de triagem são utilizados os testes sorológicos, que detectam indiretamente estes agentes, isto é, testam a presença de anticorpos contra o vírus (ELISA ou aglutinação). Os antígenos mais comumente utilizados nos testes disponíveis no mercado são aqueles encontrados no lisado viral do HTLV-I e HTLV-II, além das proteínas recombinantes derivadas dos genes virais *env* e *gag*.

Na confirmação, utilizamos geralmente um teste sorológico, o Western blot (WB). Além de confirmar a infecção, é necessário discriminar se a mesma está sendo causada pelo HTLV-I ou HTLV-II. Como os vírus

possuem grande homologia entre si, é necessário enriquecer os testes com antígenos recombinantes específicos de cada vírus. O teste de imunofluorescência indireta não é comercializado, o que limita a sua utilização.

Em alguns casos, nem a confirmação nem a discriminação é possível através do Western Blot. Utilizam-se nestes casos os testes moleculares^{3 27}, que detectam a presença de ácidos nucleicos ou ribonucleicos do vírus, através da técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR). Uma importante diferenciação deste teste em relação aos testes sorológicos é não depender da produção de anticorpos contra o vírus, uma vez que detecta diretamente o

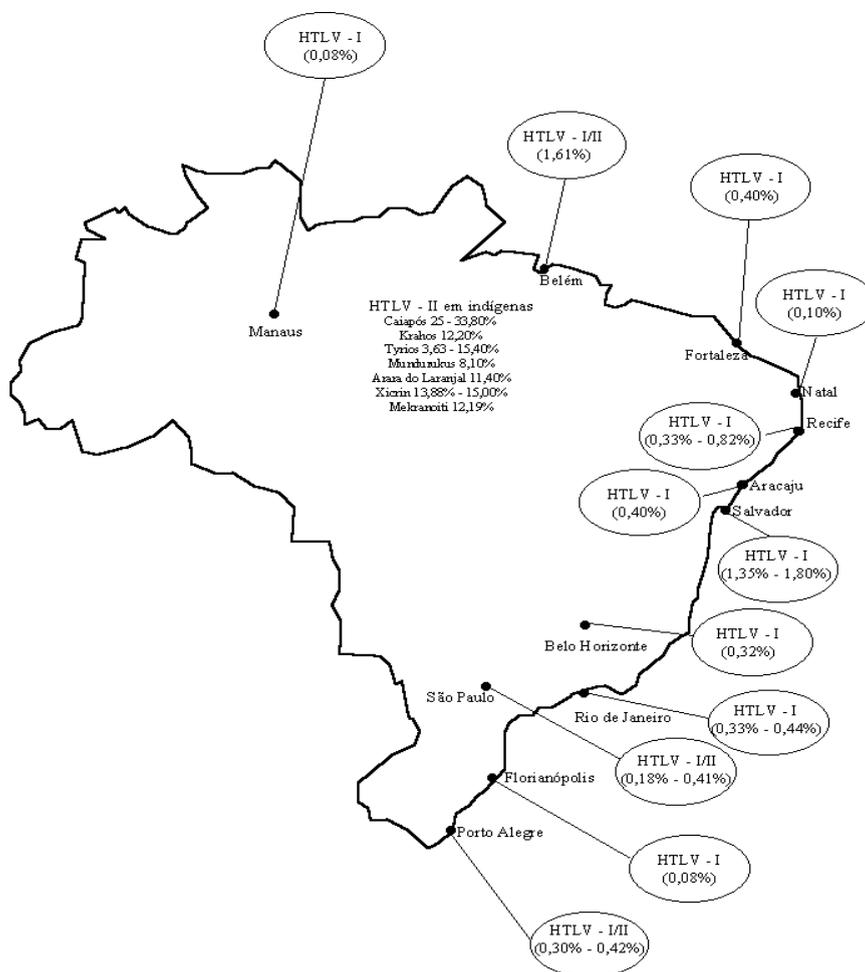


Figura 1 - Prevalências de HTLV-III, HTLV-I e HTLV-II reportadas no Brasil de 1989 a 1996.

Tabela 1 - Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-I/II.

Teste	Categoria
ELISA (teste imunoenzimático)	triagem
Aglutinação de partículas (látex ou gelatina)	triagem
IFI (imunofluorescência indireta)	confirmatório
WB (Western blot)	confirmatório
PCR	confirmatório

material genético do mesmo (DNA proviral). Esta característica faz da PCR o método de escolha para avaliação da transmissão neonatal. Por sua alta sensibilidade e especificidade, a PCR é um método capaz

de esclarecer estados sorológicos indeterminados, além de ser utilizado na distinção entre uma infecção pelo tipo I ou pelo tipo II do HTLV, ou definição dos subtipos virais. Veja na Figura 2 o fluxograma diagnóstico do HTLV-I/II.

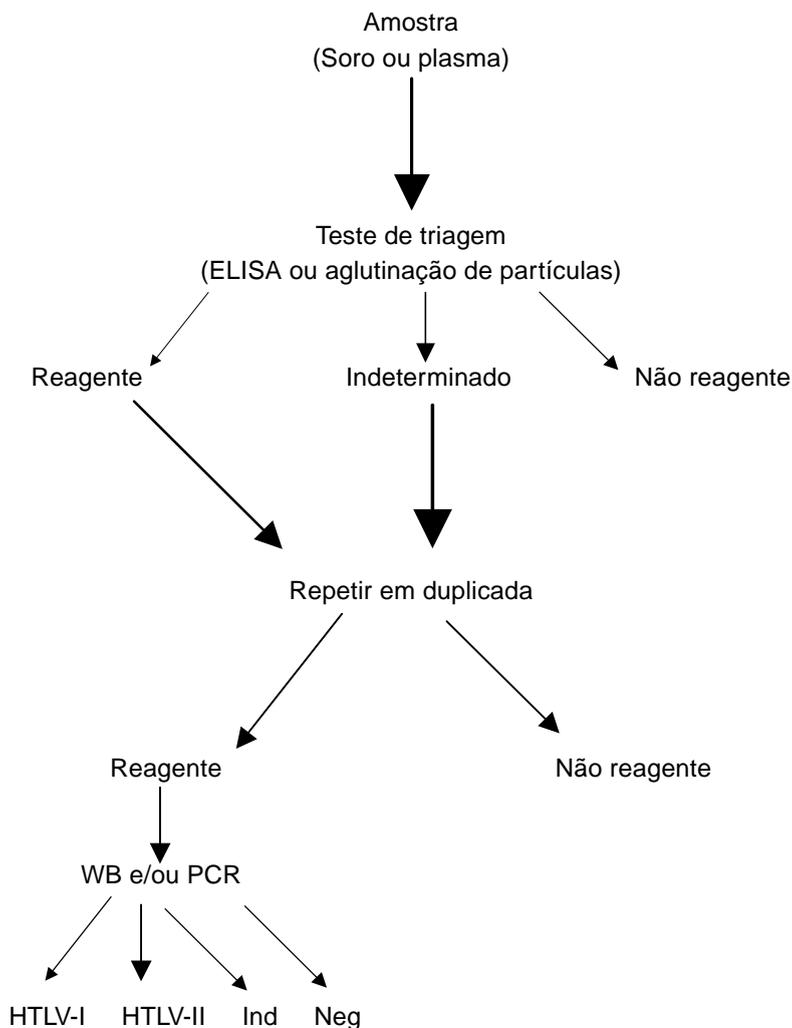


Figura 2 - Fluxograma dos testes diagnósticos para HTLV-I/II.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I: QUADRO CLÍNICO E TRATAMENTO

Complexo neurológico associado ao HTLV: uma grande variedade de manifestações neurológicas tem sido descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-I⁹. Embora a mais comum destas seja a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM) em um número expressivo de casos o que se observa é a associação de várias manifestações – além da mielopatia propriamente dita – em um mesmo

paciente. Daí o termo Complexo Neurológico associado ao HTLV-I. A Tabela 2 resume os principais componentes deste complexo sindrômico¹.

As síndromes que fazem parte do complexo neurológico associado ao HTLV-I têm um substrato patogênico distinto da leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA). Histopatologicamente, observa-se

Tabela 2. Complexo neurológico associado ao HTLV-I.

Síndrome	Quadro clínico	Exames complementares
TSP/HAM Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia associada ao HTLV-I*	Fraqueza crônica e progressiva dos membros inferiores, distúrbios esfinterianos, sinais sensitivos objetivos pobres ou ausentes, síndrome tetrapiramidal**	Sorologia positiva simultaneamente no sangue e líquido; RM de coluna com atrofia da medula torácica, imagens hiperintensas em substância branca cerebral; PevSS com lentificação da velocidade de condução sensitiva central; líquido com leve pleocitose mononuclear, hiperproteínoorraquia, bandas oligoclonais de IgG e aumento da síntese intratecal de anticorpos específicos; urodinâmica com bexiga neurogênica
Miopatia	Fraqueza muscular proximal, mialgias, reflexos profundos e sensibilidade normais	ENMG com padrão miopático; aumento de CK; biópsia muscular com infiltrado inflamatório linfomonocitário e degeneração de fibras
Doença do neurônio motor	Fraqueza muscular, amiotrofias, síndrome piramidal, miofasciculações, sensibilidade normal	ENMG com sinais de denervação ativa sugerindo acometimento da ponta anterior da medula; biópsia muscular com sinais de atrofia por denervação
Neuropatia periférica	Fraqueza muscular distal, hipoestesia em luvas e/ou em meias, hipo ou arreflexia profunda	ENMG com padrão axonal ou desmielinizante; acometimento sensitivo habitualmente maior que o motor
Disautonomia	Hipotensão ortostática, disfunção esfinteriana	Respostas cutâneas simpáticas anormais; sinais objetivos de hipotensão ortostática; dissinergia detrusor-esfíncter à urodinâmica
Ataxia cerebelar	Tremor de ação, dismetria, assinergia de tronco, nistagmo	Similar à TSP/HAM
Disfunção cognitiva	Alentecimento psicomotor, distúrbios de memória, hipoatenção, distúrbio visuo-motor	Anormalidades em testes neuropsicológicos específicos

*Quadros clínicos similares, embora com menor freqüência, têm sido descritos em pacientes infectados pelo HTLV-II.

** O diagnóstico de TSP/HAM baseia-se na presença de sinais clínicos compatíveis e dados laboratoriais que comprovem a infecção pelo HTLV no sangue e, simultaneamente, no líquido cefalorraquiano.

processo inflamatório resultante de infiltração linfocitária. Os elementos inflamatórios celulares serão, ao longo do tempo, substituídos por degeneração da substância branca e reação glió-mesenquimal. O sítio de maior acometimento é a medula torácica baixa, embora todo o neuro-eixo possa estar envolvido.

Fortes evidências sugerem que o tecido nervoso seja lesado de forma indireta pelo HTLV-I. Linfócitos infectados, apresentando maior capacidade de migração para o interior do sistema nervoso central, liberariam citocinas e outros fatores neurotóxicos que seriam lesivos às células do parênquima (teoria do dano circunstante).

Ainda não se conhecem com exatidão os mecanismos pelos quais um portador assintomático do vírus evolui para doença, ou seja, os determinantes da história natural da infecção¹⁴. Sabe-se que pacientes com doença neurológica exibem uma carga proviral

maior do que os portadores assintomáticos e pacientes com LLTA. A carga proviral parece ser determinada por alelos contidos no sistema HLA. Deste modo, determinantes genéticos estariam associados à transição de assintomático para doente.

O complexo neurológico associado ao HTLV por ter uma patogenia provavelmente imunomediada pode ser tratado como outras doenças imunológicas do sistema nervoso. Diversas drogas têm sido utilizadas nestes pacientes como a prednisona, o alfa-interferon, a azatioprina, a plasmaferese, as gamaglobulinas, o danazol, a pentoxifilina, a vitamina C, e, até mesmo, a heparina. Mais recentemente ressurgiu maior interesse na utilização de agentes antiretrovirais, como a azidotimidina e a lamivudina. A ausência de ensaios clínicos controlados, no entanto, impedem a sua indicação rotineira no atual estado do conhecimento.

Deve-se ressaltar que nenhuma das drogas inibidoras da protease do HIV apresentam atividade contra a enzima homóloga dos HTLV^{1 23}.

Leucemia/linfoma de células T do Adulto: a leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) é uma entidade clínico-patológica distinta devido à sua associação etiológica com o HTLV-I³⁴. As evidências que demonstraram o papel etiológico do HTLV-I nesta doença são: 1) presença de LLTA em região endêmica para HTLV-I; 2) todos os pacientes com LLTA apresentam anticorpos para HTLV-I e 3) a integração monoclonal do DNA proviral nas células leucêmicas dos pacientes, confirmando que a LLTA surgiu da transformação maligna de uma célula previamente infectada com HTLV-I⁶. A maior incidência de LLTA ocorre em geral após a terceira década de vida, tendo sua expressão máxima em indivíduos de 40 a 60 anos de idade. Devido à superposição de sinais clínicos com outras doenças linfoproliferativas (leucemia linfóide crônica, síndrome de Sézary e linfomas), a LLTA possivelmente permanece subdiagnosticada em vários países do mundo, inclusive o Brasil³⁰.

Nas regiões reconhecidas como áreas endêmicas para a infecção pelo HTLV-I, foram adotados testes laboratoriais e critérios de classificação clínica de LLTA. Portanto, para o diagnóstico de LLTA é necessário que o paciente apresente características que preencham os critérios de diagnóstico tais como: anticorpos anti-HTLV-I, presença de células malignas linfóides da linhagem T (CD2, CD3, CD4+ e CD25+) e comprovação da integração do HTLV-I proviral monoclonal.

As formas clínicas desta doença são classificadas em 4 grupos: forma aguda, crônica, linfomatosa e *smoldering*^{18 31}. Em geral, um estágio intermediário entre o portador sadio e o doente com monoclonalidade, passa a ser denominada como LLTA do tipo *smoldering*. Esta forma pode evoluir para as formas crônica ou aguda em tempo variado entre 10 a 15 anos. Lesões de pele crônica resistente a tratamento tem sido um dos sinais clínicos iniciais da LLTA na sua forma inicial. Em geral, com ausência de linfocitose e raros linfócitos atípicos esta forma clínica pode passar despercebida por vários anos. A forma crônica caracteriza-se por linfocitose absoluta [células T CD4+] e a presença de lesões de pele, episódios de infecções oportunistas e infiltrado pulmonar intersticial. A forma aguda de LLTA (65% dos casos) caracteriza-se por leucocitose com células linfóides atípicas e hipercalemia. A forma linfomatosa (25% dos casos) é indistinguível de outros tipos de linfoma não-Hodgkin nos aspectos clínicos e histopatológicos, exceto pela constante apresentação de lesões de pele e hipercalemia. A sobrevida média de pacientes com as formas aguda, linfoma, crônica e *smoldering* da LLTA é de 6, 10, 24 e 42 meses, respectivamente. Padrões de desempenho precários (níveis elevados de DHL e cálcio séricos, idade >40 anos e lesões múltiplas) tem sido associados a curta

sobrevida média, independentemente do forma clínica inicial. Outros fatores prognósticos como alta taxa proliferativa de linfócitos avaliada pelo anticorpo monoclonal Ki-67, fenótipos aberrantes (CD4-/CD8+ ou CD4/CD8-), integração proviral defectiva e deleção de genes de supressão tumoral como *p15/p16*, tem sido identificados como indicadores de mau prognóstico.

Pacientes com as formas crônica e *smoldering* da LLTA tem um curso clínico arrastado e muitas vezes assintomático, até ocorrer a progressão da doença para forma aguda. Não existe evidências de que o tratamento agressivo vá prolongar a fase crônica da doença. Nos casos com lesões de pele¹¹, a fotoquimioterapia extracorpórea é usada com benefícios promovendo a regressão das lesões, porém, não evita a transformação em forma aguda posteriormente. Embora seja doença bastante agressiva e de evolução fatal, a LLTA nas formas aguda e o linfoma não respondem a longo prazo às combinações quimioterápicas agressivas [VEPAM, MACOP-B, VEMP, ProMACE]. Esta resistência ao tratamento está relacionada à super expressão da glicoproteína-p responsável pela resistência a múltiplas drogas. Um dos novos caminhos que parece ser atrativo e com potencial para resposta é a combinação de interferon- α recombinante com o AZT. Novas modalidades terapêuticas utilizando anti-CD25, associados a toxinas ou radioisótopos vem apresentando resultados encorajadores³².

As principais complicações secundárias do tratamento são consequência da imunodeficiência dos pacientes, traduzida por infecção fúngica na pele, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, herpes zoster e meningite criptocócica. Estrongiloidíase também está frequentemente associada às complicações por imunodeficiência em pacientes em tratamento de LLTA. O uso profilático de cotrimoxazol, aciclovir oral e antifúngico oral são recomendadas em conjunto com os quimioterápicos¹⁹.

Manifestações cutâneas do HTLV-I: a associação de lesão cutânea com a infecção pelo HTLV-I deve ser bem estabelecida em virtude da abordagem terapêutica, que poderá incluir antivirais, como nos casos de leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA)¹⁹.

Podemos classificar as manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-I em: relacionadas ao HTLV-I, relacionadas à imunossupressão e manifestações cutâneas inespecíficas.

Manifestações cutâneas de doenças relacionadas ao HTLV-I. *Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA)*: conforme visto na seção anterior, a LLTA *smoldering* caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas, sem acometimento visceral, contagem normal de leucócitos e presença de raras células leucêmicas no sangue periférico. As alterações de pele podem ser a primeira manifestação clínica da LLTA *smoldering*, precedendo de meses ou anos a fase leucêmica aguda.

A LLTA crônica apresenta envolvimento visceral, além do acometimento cutâneo. Algumas lesões precoces podem lembrar, clínica e histopatologicamente, a dermatite seborréica, a psoríase e a alopecia mucinosa. Lesões inespecíficas marcadoras de imunossupressão, como herpes zoster, sarna crostosa e dermatofitose extensa, podem ser observadas. As lesões cutâneas mais freqüentes neste subtipo são pápulas, nódulos e eritema. Histologicamente as lesões cutâneas mostram infiltrado dérmico de linfócitos, por vezes pleomórficos e convolutos, semelhantes às células circulantes na LLTA (*flower-cells*). A LLTA aguda evolui como doença fulminante e mostra acometimento cutâneo e visceral e, por imunossupressão grave, as infecções oportunistas são freqüentes.

Paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM): as manifestações cutâneas na TSP/HAM caracterizam-se pelo achado de xerodermia e ictiose adquirida que, ao lado da hipohidrose, podem estar relacionadas a uma resposta cutânea simpaticomimética alterada por lesão da inervação cutânea periférica. Outros achados seriam eritema palmar persistente e foliculite decalvante. A candidíase perineal é observada nos pacientes com incontinência urinária e as calosidades plantares naqueles com dificuldade de deambulação. Foram observadas alterações cutâneas relacionadas ou não ao acometimento imunológico como xerose cutânea, dermatite seborréica, dermatofitose, eritrodermia, vitiligo, molusco contagioso e erisipela de repetição.

Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I: a associação da dermatite infecciosa com a infecção por HTLV-I foi demonstrada por La Grenade, na Jamaica¹⁷. Apresenta-se como eczema agudo em crianças sem qualquer episódio anterior de eczema infantil, predominando no vestíbulo nasal. O couro cabeludo, o pescoço, o ouvido externo, as áreas retroauriculares, as axilas e a região anterior do nariz podem estar lesadas. Caracteriza-se por lesões eritêmato-pápulo-crostosas associadas à secreção nasal e, por vezes, a lesões papulosas disseminadas. A cultura da secreção nasal mostra *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Antibióticos controlam a dermatite que retorna logo após a suspensão dos mesmos. A resistência ao tratamento, as exacerbações freqüentes e a infecção por bactérias pouco virulentas favorecem a hipótese da correlação de dermatite infecciosa e imunossupressão. Foi proposto que a dermatite infecciosa seria uma manifestação pré-leucêmica da LLTA¹⁷.

MANIFESTAÇÕES OFTALMOLÓGICAS RELACIONADAS AO HTLV-I/II

Diversas manifestações oftalmológicas têm sido descritas em pessoas infectadas pelo vírus HTLV-I, mas, estudos clínicos, soropidemiológicos e virológicos têm apontado uma uveíte endógena (HAU- HTLV-I associated uveitis), como a terceira entidade clínica associada ao vírus HTLV-I^{10,21}. A HAU está relacionada com a presença de linfócitos T CD4-positivos infectados com o HTLV-I que produzem uma variedade de linfocinas (IL-1, IL-2,

Linfoma cutâneo de células T (CTCL): caracteriza-se pela proliferação esporádica de células T malignas primárias da pele. Há predomínio de homens com idade média acima de 50 anos. Clinicamente encontram-se desde placas endurecidas até nódulos subcutâneos. A doença mostra uma progressão lenta e a disseminação para órgãos internos constitui evento terminal. A associação de HTLV-I com CTCL é discutível. O vírus pode ser detectado na pele dos pacientes portadores de CTCL, mas não no estado de monoclonalidade, que seria fundamental para definir LLTA. LLTA e CTCL seriam diferenciadas pela presença ou pela ausência de monoclonalidade do HTLV-I na pele, respectivamente. Desta forma, é improvável que a presença do HTLV-I seja responsável pela formação de CTCL¹⁵.

Manifestações cutâneas relacionadas à imunossupressão. Acredita-se que doenças dermatológicas podem surgir em decorrência da imunossupressão causada pelo HTLV-I. Considerando as doenças bacterianas seriam valorizadas a dermatite infecciosa e a foliculite decalvante, entre as viróticas o molusco contagioso e dentre as infecções fúngicas, as dermatofitoses, por vezes disseminadas, seriam indicadores de imunossupressão. Especial atenção deve se dar à sarna crostosa, que é sabidamente marcadora de deficiência imunológica, sendo observada na LLTA em estágios diversos. A presença de uma doença dermatológica com comportamento atípico, quer pela sua extensão ou por exuberância das lesões clínicas, permite a suspeita de imunossupressão.

Manifestações cutâneas inespecíficas. Há uma série de doenças e sinais cutâneos freqüentes na clínica dermatológica que não mostram-se relacionados à infecção por HTLV-I mas, nos doentes infectados pelo vírus, são observados com maior freqüência. Dentre estas, encontram-se eritrodermia, psoríase, dermatite seborréica, ictiose, acantose nigricante e prurigo. Se tais doenças ou sintomas têm comportamento não habitual frente às terapias usuais, deve-se suspeitar a concomitância de uma possível infecção viral, em especial o HTLV-I. Deve-se ter conhecimento da associação de doenças dermatológicas com a infecção pelo HTLV-I, principalmente em áreas endêmicas, para se ter um diagnóstico precoce, evitando a disseminação da doença. Por outro lado, o acometimento cutâneo pode significar por vezes doença em estágio mais avançado, orientando a terapêutica mais agressiva.

IL-3, IL-6, TNF-alfa e IFN-gama) desencadeando a resposta inflamatória. Em particular, a IL-6 é uma linfocina multifuncional típica com diversas atividades biológicas incluindo hemopoiese e resposta de fase aguda²⁹. O TNF-alfa parece ser a responsável pela patogênese da vasculite retiniana além de outras atividades biológicas. O achado ocular típico da HAU é uma infiltração dos tecidos oculares, particularmente

no corpo vítreo e uma vasculite retiniana moderada (57,4% dos casos), mas pode se apresentar também como uma uveíte anterior (17,6%), uveíte posterior (17%) e panuveíte com lesões retinocoroidianas (exsudatos e hemorragias) (5,1%)^{27,29}.

HAU pode estar associada a portadores de doença neurológica (TSP/HAM), apresentar-se isolada em portadores assintomáticos do HTLV-I, ou, como descrito por Gonçalves et al⁸, ocorrendo simultaneamente com TSP/HAM e ATLL *smoldering* em uma paciente de 27 anos. A associação de uveíte com a síndrome de Sjögren também foi relatada no Brasil, em uma paciente portadora de TSP/HAM e artrite reumatóide²⁴.

A prevalência de HAU encontra-se relacionada à presença do HTLV-I na região. Estudos japoneses mostram que, em áreas endêmicas no Sudoeste do Japão, a prevalência da HAU varia de 35,4 a 44,8% dentre os infectados. Já nas áreas não endêmicas (região central do Japão) encontrou-se apenas 9,5% de HAU entre os pacientes HTLV-I soropositivos e 3,8% de soropositividade entre os pacientes portadores de uveíte endógena. A doença no sexo masculino afeta geralmente pacientes dos 20 aos 49 anos, e no sexo feminino ocorrem dois picos:

um dos 20 aos 29 anos e o outro dos 50 aos 59 anos. Embora a idade de aparecimento da HAU seja geralmente após os 16 anos de idade, já foi relatada a presença de HAU em crianças de 3 a 14 anos, com quadro clínico similar ao dos adultos.

A frequência desta associação no Brasil ainda é pouco conhecida. Pinheiro et al²⁵ estudaram 55 pacientes portadores de uveíte de causa indeterminada na cidade de Belo Horizonte, encontrando 3,7% de soropositividade entre os estudados²⁵. Em São Paulo foi encontrado apenas um paciente (1,9%) com HAU dentre 55 pacientes com uveíte de etiologia indeterminada e nenhum caso de uveíte em 105 doadores de sangue positivos para o HTLV³³. Apesar de as amostras estudadas serem pequenas, parece que nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo, regiões de média endemicidade, onde foram realizados os estudos, há baixa prevalência de uveíte associada ao HTLV-I, quando comparada com a literatura japonesa.

Outros estudos demonstram que TSP/HAM e ATL parecem estar mais associados com ceratoconjuntivite sicca que com a HAU²⁰.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO HTLV

Embora seja latente na maioria das células T, e desta forma indetectável pelo sistema imune do hospedeiro, a infecção produtiva pelo HTLV induz a ativação de linfócitos os quais respondem através de mecanismos múltiplos da resposta imune celular e humoral. Vários estudos têm sido realizados no sentido de compreender o papel do sistema imunológico no processo de cronicidade diferenciada da infecção pelo HTLV. Esses estudos buscam correlacionar fatores ligados aos mecanismos imunopatológicos/imunoprotetores com o desenvolvimento ou manutenção das diferentes formas clínicas da infecção. A natureza desses fatores e os mecanismos pelos quais eles se manifestam ainda estão por ser esclarecidos. Alguns parâmetros como alta carga proviral, elevada linfoproliferação espontânea *in vitro*, altos títulos de anticorpos e linfócitos T CD8+ específicos para antígenos do HTLV-I tanto no soro quanto no fluido cerebrospinal parecem estar associados com a presença de TSP/HAM¹⁶.

Com relação ao processo de progressão de TSP/HAM, acredita-se que a manutenção da forma clínica assintomática possa ser consequência do estabelecimento de mecanismos imunoprotetores, os quais de alguma maneira conseguem criar um equilíbrio nas interações vírus-hospedeiro. Todavia, é importante ressaltar que a forma clínica assintomática pode não refletir uma ausência de reações inflamatórias anti-HTLV ou anergia do sistema imunológico. Foi sugerido que durante a infecção pelo HTLV-I, as células T CD4+ infectadas são capazes de expressar epitópos virais no contexto de MHC de classe I e promover a ativação de células T CD8+ citotóxicas com potencial antiviral,

restritas ao MHC de classe I. Este papel citotóxico exercido pelas células T CD8+ foi também observado frente a linfócitos T CD8 infectados, caracterizando o conceito de fratricídio celular recentemente adotado na infecção pelo HTLV-I¹². Uma vez que os linfócitos T CD4+ também podem desempenhar um papel importante modulando a resposta de células T CD8+ antivirais, as células T CD4+ infectadas pelo HTLV exerceriam um papel duplo, regulando a resposta imune contra elas próprias e contra células T CD8+ infectadas. Neste contexto, linfócitos T CD8+, de forma controversa, atuariam em mecanismos antivirais e imunopatológicos, uma vez que a infecção pelo HTLV poderia interferir em aspectos centrais da resposta imune do hospedeiro importantes para o desenvolvimento de auto-agressão. As células T CD8+ citotóxicas (CTL) assumem um papel importante no desenvolvimento/manutenção dessa patologia²². Acredita-se que células T CD8+, além de exercerem sua função citotóxica, secretam citocinas essenciais para a manutenção da resposta inflamatória. O aumento de citocinas, tais como IFN-gama e TNF-alfa, nos compartimentos afetados durante a infecção viral, acompanhado da manutenção do processo inflamatório, parece ser controlador importante da ativação de linfócitos T CD8+ auto-reativos e/ou da perda da tolerância a auto-antígenos. A análise da ativação celular, tanto no sangue periférico quanto no fluido cerebrospinal, chama a atenção para o fato de que pacientes com TSP/HAM apresentam aumento de células T ativadas, positivas para os marcadores HLA-DR e CD28^{2,13}. No entanto, essa ativação celular analisada isoladamente não esclarece os mecanismos de desenvolvimento e evolução de TSP/HAM. É importante considerar a resposta imune como o

somatório de interações entre moléculas sinalizadoras e receptores de superfície celular. Assim, a modulação da

resposta do hospedeiro a antígenos derivados do HTLV-I não deve ser avaliada de forma limitada e restrita.

PREVENÇÃO

Medidas de prevenção devem focalizar prioritariamente a orientação de doadores soropositivos, mães infectadas e usuários de drogas intravenosas.

Como o vírus infecta linfócitos e essas células se encontram no sangue, nas secreções sexuais e no leite materno, o(a) portador(a) do HTLV-I/II deve ser orientado a:

- Não doar sangue, sêmen ou órgãos.
- Não compartilhar agulhas ou seringas.
- Não amamentar (ou inativar o vírus presente no leite materno através de pasteurização ou fervura).

- Usar preservativos nas relações sexuais. Se o casal está planejando filhos, só não usará o preservativo no período fértil.

É necessário esclarecer ao (à) portador(a) assintomático(a) ou ao (à) paciente que ele(a) poderá transmitir o HTLV-I/II, se não adotar medidas preventivas. É também desejável que os indivíduos comuniquem o resultado do exame aos seus parceiros sexuais. A estes deve ser oferecida a oportunidade de serem testados para o HTLV-I/II. Finalmente, filhos de mulheres positivas, que tenham sido amamentados com leite materno, também devem ser testados²⁷.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição de Tânia Ferreira Campos e Cláudio Felício Pífano Silva, da Assessoria de Comunicação Social da Fundação Hemominas pela confecção do mapa de prevalências de HTLV. O GIPH é composto pelos seguintes pesquisadores: EF Barbosa-Stancioli, C Bonjardim, GEA Brito-Melo, ABF Carneiro-Proietti, BCC Catalan-Soares, DU Gonçalves, AC Guedes, EG Kroon, JR Lambertucci, ML Martins, AO Martins-Filho, V Nobre, OMC Pfeilsticker, SR Pinheiro, FA Proietti, JGR Ribas e GW Thorun.

REFERÊNCIAS

1. Araujo ADQ, Andrada-Serpa MJ. Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I. associated myelopathy in Brazil. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndrome Human Retrovirology* 13:S33-37, 1996.
2. Brito-Melo GEA. Perfil fenotípico e funcional dos leucócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-I. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2000.
3. Constantine N. Serological tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 7:1-13, 1993.
4. Cortes E, Detels R, Abouafia D, Li XI, Moudgil T, Alam M, Bonecker C, Gonzaga A, Oyafuso L, Tondo M, Boite C, Hammershlag N, Capitani C, Slamon Dj, Ho DD. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. *New England Journal of Medicine* 320: 953-958, 1989.
5. Ferreira Jr OC, Planelles V, Rosenblatt JD. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology and pathogenesis. *Blood Reviews* 11:91-104, 1997.
6. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-Cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood* 86:3619-3639, 1995.
7. Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JBP, Kuroda A, Oliveira ABS, Cruz MY, Ribeiro AAF, Delaney SR, Henrard DR, Rosario J, Roman GC. Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *American Journal of Tropical Medical Hygiene* 49: 664-671, 1993.
8. Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti ABF, Pinheiro SRAA, Catalan-Soares B, Proietti FA, Lambertucci JR, GIPH. Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T-cell leukaemia. *International Journal of STD & AIDS* 10: 336-337, 1999.
9. Gotuzzo E, Arango C, Araujo AQC, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-i in Latin America. *Infectious Diseases Clinic North America* 14:211-239, 2000.
10. Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, Batelier L, Guillemin B. Infection à HTLV-1 et syndrome sec. *Journal Français Ophtalmologie* 18: 597-602, 1995.
11. Hamada T, Setoyama M, Katahira Y, Furuno T, Fujiyoshi T, Sonoda S, Tashiro M. Differences In HTLV-I Integration patterns between skin lesions and peripheral blood lymphocytes of HTLV-I seropositive patients with cutaneous lymphoproliferative disorders. *Journal Dermatological Science* 4:76-82, 1992.
12. Hanon E, Stinchcombe JC, Saito M, Asquith BE, Taylor GP, Tanaka Y, Weber JN, Griffiths GM, Bangham CR. Fratricide among CD8(+) T lymphocytes naturally infected with human T cell lymphotropic virus type I. *Immunity* 13:657-664, 2000.
13. Ijichi S, Eiraku N, Osame M, Izumo S, Kubota R, Maruyama I, Matsumoto M, Niimura T, Sonoda S. Activated T lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *Journal Neuroimmunology* 25:251, 1989.
14. Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, Bunce M, Ogg GS, Welsh KI, Weber JN, Lloyd AL, Nowak MA, Nagai M, Kodama D, Izumo S, Osame M, Bangham CR. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 96:3848-3853, 1999.
15. Kikuchi A, Ohata Y, Matsumoto H, Sugiura M, Nishikawa T. Anti-HTLV-I antibody positive cutaneous T-Cell lymphoma. *Cancer* 79:269-274, 1997.
16. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. HTLV-I specific IFN-gamma+ CD8+ lymphocytes correlate with

- the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *Journal Neuroimmunology* 102:208-215, 2000.
17. La Grenade L, Hanchad B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 336:1345-1347, 1990.
 18. Levine PH, Cleghorn F, Manns A, Jaffe ES, Navarro-Roman L, Blattner WA, Hanchard B, Oliveira MP, Matutes E, Catovsky D, Shimoyama M, Tajima K, Sonoda S, Yamaguchi K, Takatsuki K. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point-score classification of adult T-cell leukemia/lymphoma for epidemiological studies. *International Journal Cancer* 59:491-493, 1994.
 19. Marsh BJ. Infectious complications of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clinical Infectious Diseases* 23:138-145, 1996.
 20. Merli H, Smadja D, LE Hoang P, Bera A, Cabre P, Landau M, Vernant JC. Ocular manifestations in patients with HTLV-I associated infection – a clinical study of 93 cases. *Japanese Journal Ophthalmology* 40:260-270, 1996.
 21. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, Araki S, Takatsuki K, Mori S, Miyata M. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *American Journal Ophthalmology* 114: 123-129, 1992.
 22. Nagai M, Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Current Opinions Neurology* 14:381-386, 2001.
 23. Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, Kawabata M, Higuchi I, Kubota H, Izumo S, Arimura K, Osame M. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *Journal Neurovirology* 2:345-355, 1996.
 24. Pinheiro SR, Lana MA, Proietti ABFC, Oréfice F, Martins MVCL, Proietti FA. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arquivos Neuropsiquiatra* 53:777-781, 1995.
 25. Pinheiro SR, Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MV, Proietti FA, Pereira AA, Oréfice F. HTLV-I/II Seroprevalence in 55 Brazilian patients with idiopathic uveitis. *Journal of Acquired Immune deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 110: 241, 1995.
 26. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type-c retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous t-cell lymphoma. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 77:7415–7419, 1980.
 27. Proietti ABFC. HTLV-I/II. *Cadernos do Hemominas*, volume XI, 2000.
 28. Proietti FA, Lima-Martins MVC, Passos VMA, Brener S, Carneiro-Proietti ABF. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil. *Vox Sanguinis* 67:77, 1994.
 29. Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, Tanimoto A, Sugita S, Watanabe T, Itoh K. Immunopathological mechanisms of human t cell lymphotropic virus type 1 (HTLV) uveitis. *Journal Clinical Investigation* 95:852-858, 1995.
 30. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical sub-types of adult T-cell leukemia lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-78). *British Journal Of Haematology* 79:428-437, 1991.
 31. Wagner M, Rose VA, Linder R, Schulze HJ, Krueger GR. Human pathogenic virus-associated pseudolymphomas and lymphomas with primary cutaneous manifestations in humans and animals. *Clinical Infectious Diseases* 27:1299-1308, 1998.
 32. Waldmann TA, White JD, Goldman CK, Top L, Grant A, Bamford R, Roessler E, Horak ID, Zaknoen S, Kasten-Sportes C. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T cell lymphotropic virus 1 induced adult T cell leukemia lymphoma. *Blood* 82:1701-1712, 1993.
 33. Yamamoto JH, Segurado AA, Hirata CE, Sampaio MW, Souza EC, Nukui Y, Cliquet M, Saaéz-Alquézar A, Olivalves E, Mochizuki M. Human T cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. *Archives Ophthalmology* 117: 513-517, 1999.
 34. Yoshida M, Seiki M, Yamagushi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human t-cell leukemia provirus in all primary tumours of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 81:2534-2537, 1984.