

Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) e sua manifestação infanto-juvenil

Bárbara Pereira Oliveira¹, Ramone Santos Aragão¹, Everton da Silva Batista^{1,2}

¹ Centro Universitário Jorge Amado – Curso de Biomedicina, Salvador-BA;

² Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador-BA.

Resumo

Introdução: A infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) possui duas classificações: O tipo I se caracteriza por causar doenças graves de cunho neurológico, degenerativo e hematológico e o tipo II, que ainda não se mostrou associado a nenhuma doença até o momento. O fato de que a maioria dos indivíduos infectados permaneça assintomática e as manifestações clínicas normalmente serem tardias podem ser fatores que justifiquem o pequeno número de doenças associadas ao HTLV-I diagnosticadas na infância e adolescência. **Objetivo:** Descrever a sintomatologia, diagnóstico, patogênese, doenças oportunistas e tratamento da infecção pelo HTLV-I no universo infanto-juvenil de forma a auxiliar seu reconhecimento neste grupo específico. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Medical Publisher (PubMed)*. E do universo pesquisado foi retirado uma amostra de 36 artigos para análise. **Conclusão:** Torna-se evidente a necessidade de se promover políticas públicas que oportunizem ações voltadas para o diagnóstico e tratamento adequado dos portadores de HTLV, e com isso reduzir a taxa de transmissão do vírus, especialmente por via vertical.

Palavras-chave: Infecção infantil. HTLV-I. HAM/TSP. ATL. DIH.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) possui duas classificações: O tipo I caracteriza-se como um retrovírus e agente etiológico de doenças graves associadas a sua infecção, que podem ser de cunho neurológico, degenerativo e hematológico que foi isolado em 1980 de um paciente que possuía linfoma cutâneo¹ e o tipo II, identificado em 1982 em um paciente com leucemia de células pilosas² e é encontrado principalmente em algumas tribos indígenas americanas e usuários de drogas injetáveis¹², mas que, no entanto não se mostrou associado a nenhuma doença até o momento. Essa infecção é menosprezada ao ponto de não constar na lista de doenças negligenciadas da OMS, contrastando com sua endemia, que por sua vez, atinge diversas regiões do mundo, sendo a cidade de Salvador-BA a que apresenta maior prevalência no Brasil⁴. O HTLV-I possui diversas doenças associadas, o que torna ainda mais grave o caso clínico

¹Correspondente/Corresponding: *Bárbara Pereira Oliveira - End: Av. Luís Viana Filho, 6775 - São Marcos, Salvador - BA, 41680-400. E-mail: oliveirababi@outlook.com.br - Tel.: (71) 3206-8012

da doença. É importante que os médicos saibam reconhecer as manifestações pediátricas dessa infecção a fim de diagnosticá-la corretamente, propiciando aos pacientes uma orientação e tratamento adequados, entendendo como funciona a infecção em crianças para um prognóstico em adultos. Muito embora, a maioria dos indivíduos infectados permaneça assintomática, o HTLV-I pode causar patologias graves, dentre elas encontram-se a HAM/TSP (*HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*), ATL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) e a DIH (*Infective dermatitis associated with the HTLV-I*), sendo essa última considerada uma doença da infância enquanto a ATL e HAM/TSP são consideradas patologias do adulto. Eventualmente, também ocorrem manifestações patológicas oftalmológicas.

A falta de informação a respeito da DIH e a crença de que a ATL e a HAM/TSP associada ao HTLV-I manifestam-se apenas tardiamente talvez seja responsável pelo pequeno número de doenças associadas ao HTLV-I que são diagnosticadas na infância e adolescência. Essas patologias são pouco abordadas na literatura pediátrica, por isso sua importância em estudá-las.

METODOLOGIA

Para elaboração desta revisão foi realizada uma identificação de artigos selecionando temas a respeito da infecção por HTLV bem como sua relação com as doenças oportunistas, de forma, aqui reunida, a auxiliar no fornecimento de informações a respeito de sua manifestação infanto-juvenil, sem previsão de aplicação prática.

A identificação de artigos para esta revisão integrativa de literatura foi feita através das bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Publisher* (PubMed) e as palavras-chave/Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados isoladamente ou em associação foram: HTLV-I Infections, HTLV-II Infections, Human T-lymphotropic virus 1, Paraparesis Tropical Spastic, Dermatitis, Skin Diseases, Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell, Infection in children, bem como, seus correspondentes em português, utilizando o operador booleano “and”, com o intuito de relacionar os termos e especificar a busca. Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês e português; a relação do conteúdo literário com o objeto de pesquisa proposto e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos trinta anos. Após leitura criteriosa dos resumos, foram selecionados uma amostra de 36 artigos para esta revisão. Referências dos artigos selecionados

foram também utilizadas para compor o escopo deste artigo, quando consideradas importantes para melhor esclarecimento do assunto.

REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia

O HTLV-I é um retrovírus que foi descrito pela primeira vez em 1980 quando foi isolado em um paciente que tinha linfoma cutâneo de células T¹. Esse vírus é endêmico em diversas regiões do mundo como no Sul do Japão, Caribe, África, América do Sul e Ilhas da Melanésia³. É encontrado em todas as regiões brasileiras com variação em sua prevalência, sendo Bahia, Pernambuco e Pará os Estados que possuem índices mais elevados respectivamente.⁴ Grande parte da informação epidemiológica sobre o HTLV-I decorre de estudos antigos, que na maioria das vezes não definem apropriadamente a taxas de incidência e prevalência ou mostram resultados conflitantes e isso torna difícil a definição de medidas apropriadas de prevenção e controle, principalmente porque não é uma doença de notificação compulsória no Brasil e essa ausência de registro nacional de casos de HTLV-I, prejudica a identificação de ocorrências da infecção no país, uma vez que se não há conhecimento sobre as infecções, não se implementa políticas de saúde voltadas para a erradicação da doença.

Não se tem, atualmente, o número exato de portadores de HTLV no mundo. Há, entretanto, uma estimativa de que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas, na maioria pelo HTLV-1, com uma distribuição heterogênea nas diversas regiões⁴.

No Brasil há cerca de 2,5 milhões de infectados e, dessa estimativa, 1,8% da população é de Salvador-BA. Segundo estudos epidemiológicos das gestantes portadoras do vírus em Salvador, a infecção pode ter ocorrido principalmente por meio da amamentação ou por via sexual. Muitas delas também relataram a presença de eczema quando criança, demonstrando uma relação entre o eczema na infância e o HTLV-I².

Os relatos de soropositividade para o HTLV-I na infância é muito baixa e tende a aumentar a partir da adolescência e início da fase adulta. Em mulheres esse aumento é mais acentuado do que em homens, sendo que nelas o aumento continua após os 40 anos e neles atinge um platô após a mesma idade. A transmissão por via sexual mais eficiente do homem para mulher, pode ser uma explicação provável para essa diferença, além disso, as transfusões sanguíneas, outra forma de transmissão importante, também é mais frequente em mulheres⁴.

A maior parte dos estudos epidemiológicos do HTLV-I é feito a partir da soroprevalência em doadores de sangue, pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto, HAM/TSP e usuários de drogas injetáveis⁴.

Transmissão

Desde sua primeira descrição, diversos estudos tentam traçar o parâmetro de transmissão do HTLV-1, e de fato, o que apresenta um dos maiores riscos é a transmissão vertical que ocorre de mãe para filho⁶, seja na via transplacentária, no canal de parto ou durante amamentação, seguido por relação sexual sem proteção⁷, com múltiplos parceiros e dependendo do tempo de exposição e da carga proviral, além da transmissão via transfusão de hemocomponentes celulares⁸ que teve uma redução a partir de 1994 com a prática da triagem nos bancos de doadores de sangue e principalmente a transmissão por compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas entre usuários de drogas injetáveis⁹.

A principal forma de transmissão de mãe para filho é através da amamentação, que pode ocorrer de forma vertical ou horizontal quando é feita por amas-de-leite ou amamentação cruzada¹⁰. A transmissão de mãe para filho é um dos principais fatores para o aumento de casos em áreas endêmicas⁶, nesses locais cerca de 7 a 42% das crianças alimentadas com leite materno adquirem a infecção. Em alguns casos, crianças não amamentadas também podem adquirir a infecção por HTLV-I de forma vertical através do canal de parto ou de modo transplacentário, nesses casos, a frequência varia de 3,3 a 13,8% de infecção¹¹.

Uma forma de diminuição desse tipo de transmissão é a implementação de triagem sorológica para HTLV no pré-natal, além da oferta de testes confirmatórios no SUS em caso de triagens positivas, mas principalmente a sugestão de cesárea eletiva para mães soropositivas para a doença, considerando que esse tipo de parto reduz a infecção de forma vertical pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), logo, não se deve excluir a possibilidade que também auxilie na ausência de transmissão do HTLV².

Fisiopatologia

Os indivíduos infectados pelo HTLV na maioria das vezes são assintomáticos e sua infecção não provoca necessariamente processos patogênicos em seus portadores² e mesmo aqueles

que apresentam algum sintoma clínico ainda permanecem expostos à infecção por um longo período de tempo antes da manifestação sintomática³.

Não se sabe ainda como o HTLV é capaz de resistir a um sistema imune competente ou o que determina necessariamente o risco para o desenvolvimento de doenças associadas a ele³. É de conhecimento que pacientes com doença neurológica expressam uma carga proviral maior que portadores assintomáticos e pacientes com ATL. A carga proviral parece ser determinada por alelos presentes no sistema antígeno leucocitário humano (HLA), dessa forma, determinantes genéticos podem estar associados à transição de portador assintomático para doente⁴.

Sendo assim, a forma como a interação vírus/hospedeiro se desenvolve irá determinar esse indivíduo como assintomático ou paciente portador de doença hematológica (ATL) ou inflamatória (HAM/TSP, uveíte, DIH, polimiosite, síndrome de Sjögren, dentre outros acometimentos)¹⁴. Em crianças, acredita-se que a infecção perinatal esteja associada a um risco elevado de desenvolvimento de ATL após um longo período de latência, enquanto adquirir a infecção posteriormente, em idade avançada, pode levar ao início de HAM/TSP logo após a infecção¹².

Diagnóstico da infecção

O diagnóstico de rotina da infecção do vírus HTLV-I é através de sorologia com base na identificação de anticorpos específicos anti-HTLV. Assim como é característico dos retrovírus, esse agente infeccioso se integra ao genoma do hospedeiro através de transcriptase reversa e permanece na célula infectada até sua morte. Pode-se classificar os métodos sorológicos para seu diagnóstico em duas categorias: testes de triagem e de confirmação. Sua diferença está basicamente associada ao nível de sensibilidade e especificidade, que dependem das características do ensaio, e de valores preditivos positivos e negativos que dependem da prevalência da infecção na população estudada¹³.

Os testes de triagem sorológicos detectam anticorpos contra HTLV-I e HTLV-II, dentre eles o mais utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA- *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou o teste de aglutinação. O ELISA é um teste rápido e de boa sensibilidade que pode ser automatizado e realizado em larga escala e atualmente é utilizado em triagem para doadores de sangue. O teste de aglutinação apresenta alta sensibilidade, não requer equipamentos e é de rápida execução. No entanto, eles não são capazes de diferenciar se a infecção causada é por HTLV-I ou II devido à homologia nas proteínas dos dois vírus¹³ e a baixa especificidade, podendo apresentar

resultados falso-positivos³. Caso o teste inicial de triagem seja reativo, recomenda-se que as amostras sejam submetidas a um teste confirmatório¹³.

Atualmente não existe um teste padrão ouro para diagnóstico do HTLV, todos os testes confirmatórios possuem algumas limitações que podem dificultar o tratamento e orientação do paciente reativo. O ensaio confirmatório mais utilizado é o Western Blot (WB), teste que auxilia na discriminação entre HTLV-I e II que possui alta sensibilidade e especificidade, entretanto, algumas amostras podem ter resultado positivo no WB sem a diferenciação entre tipo I e II, apresentando resultado indeterminado¹³. Quando isso ocorre, se faz necessário a realização de testes moleculares para uma confirmação diagnóstica, dentre os quais o mais utilizado é a PCR (reação em cadeia da polimerase) que independe da produção de anticorpos contra o vírus, pois ele irá detectar diretamente o DNA proviral. Por possuir alta sensibilidade e especificidade, esse método é capaz de elucidar todos os resultados sorológicos indeterminados e até mesmo detectar infecção em pacientes soronegativos que apresentam quadro clínico sugestivo de doença associada ao HTLV-I. A PCR constitui o método de escolha na avaliação diagnóstica precoce da transmissão vertical² ressaltando que os testes sorológicos não podem ser indicativos de infecção em crianças de até dois anos por conta da transferência passiva de anticorpos maternos¹³.

Prevenção

Atualmente, não existe vacina preventiva para a infecção por HTLV-1 e nenhum outro método curativo, daí a importância da prevenção. Intervenções em saúde pública, tais como aconselhamento e educação dos indivíduos são de fundamental importância. O paciente diagnosticado com HTLV deve ser acompanhado em serviço de saúde especializado e receber atendimento de suporte psicológico, com atenção especial para diagnóstico de manifestações clínicas precoces das diversas patologias associadas à infecção³.

Na infecção por meio da via sexual as recomendações devem ser enfatizadas, principalmente a respeito da importância do uso do preservativo. Os contatos sexuais de pessoas infectadas pelo HTLV-I também devem ser convidados para triagem sorológica³.

Portadores do vírus HTLV não podem doar sangue ou órgãos. Em usuários de drogas injetáveis, deve ser evitado o compartilhamento desses materiais perfuro cortantes e outros objetos tais como canudos e cachimbos para uso de drogas³³.

Prevenir a transmissão vertical materno-infantil terá provavelmente o mais significativo impacto na redução das doenças associadas ao HTLV-1, é aconselhável a implementação da triagem sorológica para HTLV em gestantes durante o pré-natal e em caso de teste positivo confirmatório, sugerir o parto por cesárea eletiva. Da mesma forma, a amamentação está contraindicada e recomenda-se o uso de inibidores de lactação e de fórmulas lácteas infantis³³. O aconselhamento e a implantação de políticas de redução de danos podem ser medidas eficazes para reduzir a infecção pelo HTLV-1. Sendo assim, a notificação de casos é crucial para ações de enfrentamento, porém, a ausência de um registro nacional de casos prejudica o entendimento do cenário da infecção no país³³.

RESULTADOS

Muito embora grande parte dos indivíduos infectados permaneça assintomático, o HTLV-I pode causar patologias graves. Existe na literatura relatos de algumas doenças relacionadas à infecção por HTLV-I, como a alveolite linfocitária de células T, síndrome de Sjögren, tireoidite, doença de Behçet, artropatia e polimiosite³⁶, por exemplo. Porém as principais patologias observadas em crianças infectadas por HTLV-I e de quadro clínico grave que são objeto de estudo nesta revisão serão ATL, mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH) e as manifestações oftalmológicas associadas ao HTLV-I.

Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH)

A DIH é uma dermatite crônica em forma de eczema infectado e recidivante, que foi descrita na Jamaica em 1996¹⁵ e mais tarde associada ao HTLV-I e bem estabelecida na população pediátrica¹⁶. A transmissão nesses casos é via vertical e com uma frequência maior no sexo feminino, variando de 60 a 65%¹⁷. A DIH possui o maior número de casos na Jamaica e na Bahia, que foi apontado recentemente¹⁷. Ela corresponde a cerca de 10% dos casos relatados de eczema infantil na Jamaica¹⁸, geralmente inicia-se após 18 meses de vida e raramente se mantém após a vida adulta.

Sintomatologia

A clínica da DIH se manifesta através de dermatite exsudativa grave, que compromete o couro cabeludo, pescoço, pavilhões auriculares, axila e virilha, além de ser associada à presença de descarga nasal fluida e crostas nasais anteriores geralmente acompanhada de rinite e blefaroconjuntivite².

A doença também pode apresentar pústulas, pápulas eritemato-descamativas ou foliculares e fissuras retroauriculares². As culturas obtidas de material das fossas nasais anteriores ou pele são positivas para *Staphylococcus aureus* e/ou estreptococos β -hemolíticos, possuindo rápida resposta aos antibióticos, e recidiva imediata após a suspensão dos mesmos¹⁹.

Embora não seja possível fazer um diagnóstico histopatológico da DIH, o quadro histológico da dela é de uma dermatite espongiótica ou de uma dermatite crônica, raramente simulando psoríase e micose fungóide². O infiltrado inflamatório da DIH é predominantemente de células T, principalmente de linfócitos CD8 positivos em relação aos CD4 positivos².

Patogênese

Ainda é desconhecida a patogênese da DIH, não se sabe porque apenas algumas crianças infectadas desenvolvem a DIH e a maioria permanece assintomática. Há a possibilidade de que fatores genéticos do portador desempenhem um papel importante na gênese da DIH². Ela também foi associada com o posterior desenvolvimento de HAM/TSP e ATL¹⁹.

Alguns estudos mostram que pacientes com DIH possuem maior carga proviral. Pacientes com dermatite atópica infectados pelo HTLV-I apresentam níveis de anticorpos séricos anti-HTLV-I inferiores aos dos pacientes com DIH. Considerando que existe uma correlação positiva entre os níveis de anticorpos anti-HTLV-I e carga viral, esse achado parece indicar que a carga viral dos pacientes com DIH é mais elevada que das crianças que são apenas portadoras².

A ação das citocinas pode representar a causa do acentuado quadro inflamatório cutâneo. Estudos apontam que a proteína tax pode transativar genes de várias citocinas pró-inflamatórias, dentre elas a interleucina-1, a interleucina-6 e o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α). Essas citocinas seriam responsáveis por amplificar e manter a reação inflamatória cutânea, o que explicaria a natureza recidivante da DIH. Estudo sobre o padrão de citocinas na DIH, avaliando as concentrações de IFN- γ e TNF- α no sobrenadante de células mononucleares do sangue periférico,

mostrou níveis mais elevados dessas citocinas em comparação com indivíduos infectados e sem DIH².

Tratamento

É aconselhável que seja feita a sorologia para HTLV-I em todos os casos de eczema severo em crianças e adolescentes, pois o acometimento da DIH está associado ao desenvolvimento de HAM/TSP e ATL¹⁹, sendo que 44% dos casos dessa última, diagnosticados na Bahia, possui histórico de eczema severo na infância resistente a tratamento e com comprometimento do couro cabeludo, certamente correspondendo a DIH²⁰.

É necessário que seja feito um acompanhamento periódico com exames clínicos e neurológicos de portadores de DIH². Como a DIH associa-se sempre à infecção bacteriana, responde bem à antibioticoterapia e ao uso oral de trimetoprim/sulfametoxazol. Entretanto, há recidiva quando a medicação é suspensa¹⁹.

Expressão infanto-juvenil da HAM/TSP

A *HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis* (HAM/TSP) é uma doença inflamatória crônica, na forma de mielopatia grave e incapacitante na qual ocorrem lesões no sistema nervoso central²¹. Ocorre com mais frequência no gênero feminino e geralmente é uma doença resultante de infecção adquirida na fase adulta, sendo 46 anos a média de idade de início da doença, tendo sido transmitida via transfusão de sangue ou relação sexual²². Embora a HAM/TSP seja considerada uma patologia do adulto, existem 17 relatos bem documentados na literatura sobre essa doença na faixa etária infanto-juvenil, havendo também o predomínio do sexo feminino nesses casos. Diferente da transmissão no adulto, a forma de infecção no público infanto-juvenil da HAM/TSP é através da via vertical²³.

Sintomatologia

O quadro clínico dessa infecção corresponde a paraparesia espástica crônica e progressiva, envolvendo principalmente o trato piramidal (reflexos exaltados nos membros inferiores, clônus e sinal de Babinski), com fraqueza proximal nos membros inferiores, bexiga neurogênica e lombalgia²³.

A maioria dos casos da forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorreu em pacientes com DIH ou que tiveram DIH. Um estudo que avaliou neurologicamente 20 casos de DIH em crianças e adolescentes, em Salvador, observou-se que apenas 40% não apresentaram manifestações neurológicas. Em 30%, foi feito o diagnóstico conclusivo de HAM/TSP, e 20% manifestaram sintomas flutuantes de mielopatia. Além disso, 10% mostraram quadro clínico sugestivo de neuropatia periférica²⁴.

Disfunção vesical caracterizada por dificuldade no esvaziamento da bexiga, urgência e incontinência urinária observadas na HAM/TSP do adulto são também encontradas na forma infanto-juvenil dessa doença²³. Embora a forma infanto-juvenil da HAM/TSP apresente manifestações clínicas semelhantes às do adulto, ela é diferente quanto à evolução, que é rapidamente progressiva.

Patogênese

Segundo diretrizes da OMS (Organização Mundial da Saúde), o quadro clínico e a presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no líquido são considerados critérios essenciais para o diagnóstico da HAM/TSP²³, sendo que, anticorpos anti-HTLV estão presentes no líquido com títulos mais elevados em pacientes com esta infecção²⁵. Considerando que existe correlação entre nível de anticorpos e carga proviral é muito provável que esses pacientes apresentem elevada carga viral, a qual poderia ser responsável pelo início precoce da HAM/TSP².

Estudos sobre HAM/TSP do adulto mostram que o risco relativo para o desenvolvimento dessa doença aumenta acentuadamente quando a carga proviral excede uma cópia por 100 células mononucleares do sangue periférico²⁶.

Tratamento

Não existe consenso na literatura acerca da existência de um tratamento específico eficaz para as manifestações neurológicas relacionadas ao HTLV²⁵. A principal forma de minimizar os transtornos associados ao comprometimento neurológico ainda é o tratamento sintomático³. O fato da HAM/TSP ser considerada uma patologia imunomediada sugere um tratamento semelhante a outras doenças imunológicas do sistema nervoso, onde também haja predomínio do processo inflamatório.

É indicado uma assistência com equipe multidisciplinar (médico, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, enfermeiro e pedagogo) para uma melhor inclusão social desses pacientes, que sofrem grandes prejuízos de cunho psicológico e motor². No mais, a triagem sorológica deve ser realizada em crianças de áreas endêmicas com mielopatia, com objetivo de diagnosticar de forma precoce a HAM/TSP e oferecer tratamento adequado e melhor qualidade de vida a esses indivíduos².

Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)

A ATL constitui forma grave de leucemia/linfoma etiológicamente associada ao HTLV-I², é responsável por atingir as células de defesa do organismo, os linfócitos T, geralmente fatal e não responde à quimioterapia. Classifica-se em formas aguda, crônica, linfomatosa e indolente³². Geralmente é considerada uma patologia do adulto, sendo que a faixa etária de infectados no Brasil varia de 42 a 49 anos. Porém, há conhecimento de 24 casos diagnosticados na infância e adolescência, cujas manifestações clínicas são, em sua maioria, semelhantes às do adulto².

Sintomatologia

Nos tipos mais agressivos, que são o leucêmico agudo e o linfomatoso, o paciente pode apresentar como sinais da doença o aumento dos linfonodos, hepatoesplenomegalia, infiltração pulmonar, lesões de pele com mudança de textura e coloração, lesões ósseas como a hipercalcemia, causando taquicardia, sonolência com confusão mental, diminuição do fluxo urinário e insuficiência renal além de infecções constantes³³.

Tem-se observado que o *Strongyloides stercoralis*, parasitose que predispõe portadores de HTLV-I a desenvolver ATL, estimula a proliferação oligoclonal das células infectadas pelo HTLV-I em portadores assintomáticos, o que sugere que essa infestação pode estar associada ao desenvolvimento de ATL³⁴. É provável que em países em desenvolvimento, o início mais precoce de ATL, seja devido, em parte, à maior exposição dos portadores do HTLV-I a esse parasita por ser mais elevada a prevalência de infestação pelo *Strongyloides stercoralis* nesses locais².

A ATL não tem aspecto histológico característico, podendo apresentar padrões superponíveis ao linfoma periférico T não especificado, à micose fungóide ou ao linfoma anaplásico de grandes células².

Patogênese

Há relatos na literatura de que os casos de DIH podem evoluir para ATL, mas ainda não estão bem esclarecidos os mecanismos que levam a essa evolução. Por outro lado, há muitos casos de ATL que não tiveram passado de DIH². Ocorre que na DIH, a presença dos antígenos virais e de superantígenos bacterianos causaria estimulação dos linfócitos, logo, aumentaria a quantidade de células-alvo a serem infectadas pelo HTLV-I. Com a expansão de células T infectadas, seriam produzidos sinais para ativação e fatores de crescimento para as células T não infectadas, e repetidas expansões clonais dessas células aumentariam as chances de eventuais situações para que ocorra a transformação e a leucemogênese³⁵.

É possível que o desenvolvimento de ATL na infância e adolescência se relacione à aquisição da infecção muito precocemente, por via intra-uterina, no canal de parto ou pela amamentação nos primeiros meses de vida, considerando que o sistema imunológico do feto e da criança nos primeiros meses de vida é bem menos eficiente².

Tratamento

A escolha do tratamento depende da forma de ATL e da avaliação dos fatores prognósticos³². É muito importante o reconhecimento dos casos de ATL, porque o prognóstico e o tratamento são diferentes dos outros tipos de leucemia/linfoma². Têm sido obtidos melhores resultados nas formas aguda, crônica e indolente com a associação AZT/IFN- α do que com a quimioterapia, mas esse tratamento não beneficia os pacientes com a forma linfomatosa³².

Tradicionalmente, os pacientes com as formas indolente e crônica de bom prognóstico não são submetidos a tratamento, a não ser quando há progressão do quadro. No entanto, já se observou que tratando essas formas com a associação AZT/IFN- α obtém-se sobrevida geral de 100% em seguimento médio de 10 anos, sendo esses resultados superiores aos da conduta expectante³².

Manifestações oftalmológicas

Pacientes infectados pelo HTLV-I podem apresentar alterações oftalmológicas diferenciadas. As mais comumente abordadas na literatura são: a síndrome do olho seco (SOS), a uveíte associada ao HTLV-I (HAU) e a ceratite intersticial²⁷.

A SOS é resultante de disfunções qualitativas associadas ao filme lacrimal, particularmente em condições que se associam com inflamação crônica da superfície ocular²⁷. As complicações

incluem: blefarconjuntivite, infecção corneana, úlceras periféricas, ceratopatia em faixa e ceratinização conjuntival e corneana. Atualmente possui tratamento predominantemente sintomático, com utilização de lubrificantes oculares, mas que são úteis para evitar a progressão e complicação da doença²⁸.

A HAU é uma doença predominante em adultos de meia idade infectados pelo HTLV-I ou em portadores de HAM/TSP²⁹. No entanto, há referência de cinco casos de uveíte associada ao HTLV-I, dentre os quais quatro são de sexo feminino, com idade variando de 3 a 14 anos e com sintomatologia semelhante a observada no adulto. Essa patologia possui boa resposta a tratamento tópico ou sistêmico com corticosteróides, mas podendo apresentar recidivas³⁰.

A ceratite intersticial consiste em inflamação da córnea e é considerada urgência oftalmológica na qual o tratamento deve ser precoce. Ela é caracterizada especialmente por opacidades estromais anteriores, arredondadas, esbranquiçadas, indolores, bilaterais e periféricas, logo, não afetam o campo visual, e sem ulceração ou neovascularização. As lesões não respondem à corticoterapia local²⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado, a DIH, ATL e a forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorrem em indivíduos infectados verticalmente, sendo a amamentação a principal forma de transmissão vertical. Deve-se ressaltar a importância da prevenção dessa forma de contágio principalmente em áreas endêmicas, a exemplo de Salvador, para tanto, é preciso incentivar a realização da triagem sorológica de gestantes e o devido acompanhamento das soropositivas, bem como o aconselhamento para se absterem de amamentar³¹. Considerando que as mães portadoras de HTLV-I geralmente são de baixa renda, no Brasil, por exemplo, é necessário que haja o fornecimento de suprimento nutricional alternativo e assistência médica pediátrica a seus lactentes².

A transmissão vertical do HTLV-I é considerada um sério problema de saúde pública, e as políticas públicas ainda hoje negligenciam essa doença. É necessário fomentar a criação de centros nacionais de referência ao cuidado do portador dessa infecção, fornecer material informativo para população geral, contemplar o HTLV em editais de pesquisa, além de instituir o HTLV como infecção de notificação compulsória no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. 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.** Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77:7415-9.
2. BITTENCOURT, Achiléa Lisboa; PRIMO, Janeusa; OLIVEIRA, Maria de Fátima Paim. **Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I).** Jornal de Pediatria, (Rio J.) Vol. 82 no. 6 Porto Alegre Nov./Dec. 2006.
3. ROMANELLI, LUIZ CLÁUDIO FERREIRA et al. HUMAN T-CELL LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE-: WHEN TO SUSPECT INFECTION?. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 3, p. 340-7, 2010.4 .CARNEIRO-PROIETTI ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, BritoMelo GEA, Martins-Filho AO, et al. **Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil.** Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35:499-508.
5. BITTENCOURT AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. **Human T-Cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in Northeastern Brazil.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;26:490-4.
6. GOTUZZO E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, Dooren SV, et al. **Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis.** Rev Panam Salud Publica. 2007;22:223-30
7. ROUCOUX DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. **A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II.** J Infect Dis. 2005;191(9):14907.
8. OKOCHI K, Sato H, Hinuma Y. **A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients.** Vox Sang. 1984;46(5): 24553.
9. LEE HH, Weiss SH, Brown LS, Mildvan D, Shorty V, Saravolatz L, et al. **Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in intravenous drug abusers from the middle atlantic and central regions of the USA.** J Infect Dis. 1990;162(2):34752.
10. BITTENCOURT AL. **Vertical transmission of HTLV-I/II: a review.** Ver Inst Med Trop São Paulo. 1998;40:245-51.
11. ANDO Y, Saito K, Nakano S, Kakimoto K, Furuki K, Tanigawa T, et al. **Bottle-feeding can prevent transmission of HTLV-I from mothers to their babies.** J Infect. 1989;19:25-9
12. YAO K, Hisada M, Maloney E, Yamano Y, Hanchard B, Wilks R, et al. **Human T lymphotropic virus types I and II Western Blot seroindeterminate status and its association with exposure to prototype HTLV-I.** J Infect Dis. 2006;193:427-37

13. SABINO.EC, Silvia Maia F.C **Diagnóstico laboratorial do HTLV - Cadernos hemominas. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2015. p. 73-83. Vol. XVI.**
14. - MARTINS, Marina Lobato, SOUZA, Jaqueline Gontijo et al . **Patogênese da infecção pelo HTLV - Marina Lobato Martins, Jaqueline Gontijo de Souza, Cadernos hemominas. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2015. p. 28-72. Vol. XVI.**
15. SWEET RD. **A pattern of eczema in Jamaica. B J Dermatol.** 1966; 78:93-100.
16. LAGRENADE L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. **Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. Lancet.** 1990;336:1345-7
17. LA GRENADE L, Manns A, Fletcher V, Derm D, Carberry C, Hanchard B, et al. **Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotrophic virus type I-associated infective dermatitis in children. Arch Dermatol.** 1998;134:439-44.
18. LA GRENADE L, Schwartz RA, Janniger CK. **Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infective dermatitis, a marker for infection with human T-cell leukemia virus-I. Cutis.** 1996;58:115-8
19. GUEDES, Antonio Carlos Martins, Marcelo G.A. et al. i. **Manifestações dermatológicas na infecção pelo HTLV-1 - Cadernos hemominas. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2015. p. 330. Vol. XVI.**
20. BITTENCOURT AL. **Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil. Braz J Infect Dis.** 2005;9:437-8
21. BATISTA, Everton da Silva et al. **Avaliação quantitativa de genes da região pX na Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e na Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH).** 2015. Tese de Doutorado. Instituto Gonçalo Moniz.
22. McKhann G 2nd, Gibbs CJ Jr., Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Lib erski PP, Gdula WJ, et al. **Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-1 encephalomyeloneuropathy). J Infect Dis.** 1989;160:371-9.
23. Primo JR, Brites C, Oliveira M de F, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. **Infective dermatitis and juvenile HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Clin Infect Dis.** 2005;41:535-41.
24. Primo JR. **Mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia tropical espástica(HAM/TSP) em pacientes com dermatite infecciosa na faixa etária infanto-juvenil [tese]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2005.**

25. Cooper SA, Loeff MS, Taylor GP. **The neurology of HTLV-1 infection.** *Pract Neurol.* 2009;9:16-26.
26. Mueller NE, Blattner WA. **Retroviruses: HTLV-I.** In: Evans AS, Kaslow R, editors. **Viral infections of humans: epidemiology and control.** New York: Plenum Medical Press; 1997. p. 785-813.
27. NOZELA, Wendy Serra Oliveira. **Manifestações oftalmológicas em pacientes com infecção pelo vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1 (HTLV – 1) Bahia, Brasil.** Repositório Institucional da UFBA. Disponível em: <<http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/17537>> Acesso em: 20 nov. 2020.
28. Mathers WD, Lane JA, Sutphin JE, Zimmerman MB. **Model for ocular tear film function.** *Cornea.* 1996; 15(2):110–9.
29. Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, et al. **Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. Study Group for HTLV-I Associated Ocular Diseases.** *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38:168-74.
30. Kihara K, Tsuruda M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Miyata N, et al. **Human T-lymphotropic virus type 1 uveitis in children.** *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1997;101:538-3
31. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG, et al. **Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study.** *Transfusion.* 1997;37:242-3
32. BITTENCOURT, Achiléa L.; FARRE, Lourdes. **Leucemia/linfoma de células T do adulto.** *An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro* , v. 83, n. 4, p. 351-359, Aug. 2008 . <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000400011>>. Acesso em: 15 nov. 2020.
33. VALLVE, Maria de IOURDES Farre. **Pathogenesis of adult T cell leukemia/lymphoma (ATL).** Available from <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/10648> Acesso em: 20 nov. 2020.
34. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. **High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-I bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis.** *Oncogene.* 2000;19:4954-60
35. Tschachler E, Franchini G. **Infective dermatitis a pabulum for human T-lymphotropic virus type I leukemogenesis?** *Arch Dermatol.* 1998;134:487-8
36. IJICHI, Shinji et al. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 13, p. S26-S32, 1996.