

Conhecendo o HTLV e suas implicações no atendimento odontológico

Getting to know HTLV and their implications during dental care

Fabiana Martins e MARTINS¹
 Nathalie Pepe Medeiros de REZENDE¹
 Marina Helena Cury Gallottini de MAGALHÃES¹
 Karem López ORTEGA¹

RESUMO

Os vírus T Linfotrópico humano representam um grupo de retrovírus que possuem tropismo por linfócitos T e são transmitidos pelas vias parenteral, vertical e sexual. Foram identificados os tipos 1, 2, 3 e 4 sendo que o vírus T Linfotrópico humano -1 tem sido o mais associado ao desenvolvimento de doenças nos pacientes infectados. A estimativa global é de que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus T Linfotrópico humano -1. No Brasil o vírus é endêmico, apresentando o maior número absoluto de casos no mundo e sendo incluído na triagem hematológica realizada nos hemocentros. As principais doenças associadas ao vírus T Linfotrópico humano -1 são a leucemia/linfoma de células T do adulto e a paraparesia espástica tropical. A única manifestação bucal associada ao vírus T Linfotrópico humano é o linfoma de células T do adulto, sendo que alguns autores apontam para a possibilidade de pacientes com paraparesia espástica tropical também apresentarem a síndrome de Sjögren relacionada à infecção pelo vírus. O fato de o vírus T Linfotrópico humano ser um vírus contagioso e com capacidade oncogênica requer a atenção do cirurgião-dentista tanto no manejo odontológico quanto no diagnóstico de possíveis doenças associadas.

Termos de indexação: Manifestações bucais. Paraparesia tropical espástica. Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1.

ABSTRACT

The human T-lymphotropic viruses represent a group of retroviruses that possess tropism for T lymphocytes and are transmitted parenterally, vertically and sexually. Four types have been identified, 1, 2, 3 and 4. Type 1 has been most frequently associated with disease in infected individuals. It is estimated that 15 to 20 million people are affected by human T-lymphotropic virus type 1. In Brazil, the virus is endemic, presenting the greatest absolute number of cases in the world and included in blood bank screening tests. The main diseases associated with human T-lymphotropic virus type 1 are adult T-cell leukemia/lymphoma and tropical spastic paraparesis. The only oral manifestation associated with human T-lymphotropic virus is adult T-cell lymphoma. Some authors believe it is possible for some patients with tropical spastic paraparesis to also present virus-related Sjögren's syndrome. Since human T-lymphotropic virus is contagious and potentially oncogenic, it demands attention from the dental surgeon not only for dental management but also for diagnosing associated diseases.

Indexing terms: Oral Manifestations. Paraparesis tropical spastic. Human T-lymphotropic virus 1.

INTRODUÇÃO

O HTLV-1 (*Human T-Lymphotropic Virus*) foi descrito em 1980 após ser isolado em uma linhagem de células T proveniente de um caso de leucemia/linfoma de células T do adulto, conhecido posteriormente como ATLL¹.

Em 1982 foi descoberto o HTLV-2, que diferentemente do HTLV-1 é pouco associado à ocorrência de doenças¹. Em 2005 foram identificados os tipos 3 e 4 em pacientes nativos do continente africano²⁻³.

O vírus pode ser transmitido por contato sexual, contato com sangue contaminado, hemoderivados e pela via vertical, principalmente pela amamentação⁵.

Além de sua associação com a ATLL, este vírus também está relacionado com o aparecimento de outra doença incurável, a paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV (TSP/HAM)¹, e as doenças auto-imunes, infecciosas e outros tipos de neoplasias⁶.

O HTLV-1 também está relacionado a alterações bucais como a ATLL e a síndrome de Sjögren, sendo que estas manifestações geralmente são descritas em pacientes oriundos de países endêmicos para a doença⁷⁻⁸.

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia. Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária, 05508-000, São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: FM MARTINS. E-mail: <fabmm@usp.br>.

HTLV

O HTLV é um retrovírus, pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*⁹. É considerado um vírus complexo, com duas cópias de RNA de fita simples, formado por 9032 nucleotídeos. Assim como outros retrovírus, apresenta em sua estrutura genética os genes *gag*, *pol* e *env* que codificam, respectivamente, as proteínas do core, a enzima transcriptase reversa e as proteínas do envelope viral¹⁰. A estrutura do genoma do HTLV-1 e do HTLV-2 exhibe grande similaridade, sendo que 70% da sequência de nucleotídeos são homólogos¹¹.

O HTLV possui na extremidade 3' de seu genoma os genes *tax* e *rex* que codificam as proteínas reguladoras de mesmo nome¹¹⁻¹². A proteína *tax* é associada diretamente com a transcrição viral, promovendo a imortalidade das células T e é vinculada ao aparecimento da paraparesia espástica tropical (TSP/HAM) e ao linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL)^{10,12}.

Epidemiologia

Aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas com HTLV em todo o mundo⁴⁻⁵. A infecção pelo HTLV-1 é considerada endêmica no sudoeste do Japão, Caribe, Irã, alguns países da América Latina e regiões centrais e sul da África. A infecção pelo HTLV-2 é mais frequente em tribos indígenas das Américas Central, Norte e Sul⁵ (Figura 1).

No Brasil estimativas contabilizaram cerca de 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1, tornando-o o país com o maior número absoluto de casos¹³. O HTLV-2 foi identificado em maior número em populações indígenas, e o HTLV-3 e HTLV-4 ainda não foram identificados em território brasileiro.

A distribuição do vírus no Brasil é bastante heterogênea, sendo que o estado com maior incidência é o da Bahia (1,35 a 1,8%)¹³.

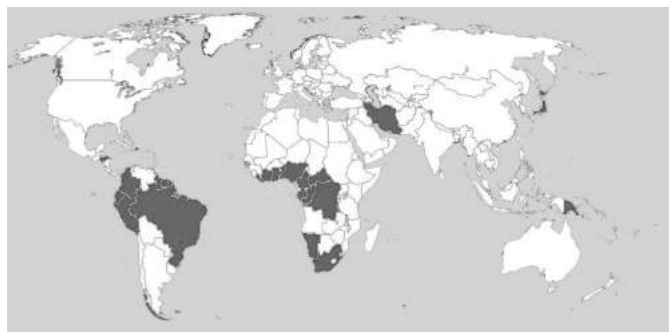


Figura 1. Distribuição geográfica mundial do HTLV.
Fonte: Adaptada de Proietti et al.⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico do HTLV é executado pelos exames de sangue em duas etapas: triagem e confirmação¹³.

Para a triagem realiza-se o ensaio imunoenzimático (EIA ou ELISA) para a pesquisa de anticorpos contra o HTLV dos tipos 1 e 2¹⁴. A confirmação do diagnóstico é feita através do Western Blot (WB), outra sorologia, mais específica para o vírus. Também podem ser usados como exames confirmatórios a imunofluorescência indireta (IFI) e a radioimunoprecipitação (RIPA). A reação de polimerase em cadeia (PCR) é utilizada para a diferenciação entre HTLV-1 e HTLV-2¹³⁻¹⁴.

Patogenia

O principal alvo da infecção pelo HTLV-1 são os linfócitos TCD4+ e secundariamente os linfócitos TCD8+, monócitos, macrófagos, megacariócitos, células dendríticas e células da glia¹⁰.

As células infectadas pelo HTLV contaminam outras células através do contato célula - célula (sinapse viral), transferindo assim as proteínas e o RNA viral para a nova célula. Nesta, o vírus converte-se em DNA através da transcriptase reversa, e integra-se ao DNA da célula, que deste modo está pronta para infectar uma nova célula¹⁵.

As partículas virais do HTLV-1 não são encontradas em quantidade considerável no sangue periférico de pacientes infectados, uma vez que o vírus permanece dentro da célula hospedeira, imortalizando-a¹⁰.

Doenças associadas ao HTLV

As doenças mais encontradas são a TSP/HAM e a ATLL⁶, e em menor frequência polimiosites, artropatias, dermatites infecciosas, uveites, imunossupressão, pneumopatias e síndrome de Sjögren (SS)^{6,8,16}. O Quadro 1 mostra as doenças associadas ao HTLV de acordo com suas categorias⁶.

TSP/HAM

A TSP/HAM é uma doença inflamatória crônica progressiva desmielinizante que acomete os pacientes portadores do HTLV-1 após um longo período de incubação¹⁷⁻¹⁸. A proteína *tax*, presente no HTLV facilita a transposição de linfócitos T CD4+ sensibilizados/infectados frente à barreira hemato-encefálica contaminando assim o Sistema Nervoso Central (SNC)^{10,19}. A medula espinhal

torácica e a massa branca cerebral são afetadas, resultando no espessamento leptomeníngeo e na atrofia medular¹⁷⁻¹⁸. Histologicamente apresenta infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose¹⁹.

Os principais sinais e sintomas da TSP/HAM são a paraparesia espástica progressiva não relacionada a uma compressão medular, distúrbios esfinterianos, com leve ou nenhuma perda sensorial e disfunção erétil no homem¹⁷.

ATLL

A ATLL, ou leucemia/linfoma de células T do adulto, é uma neoplasia hematopoiética de linfócitos T CD4+ de rápida progressão e prognóstico ruim, com uma taxa de sobrevivência média de 24 meses²⁰. É mais frequente em países onde o HTLV-1 é endêmico, como o Japão, e acomete geralmente pacientes com mais de 20 anos de infecção pelo vírus⁴.

Clinicamente observa-se mal-estar, febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, perda de peso, lesões cutâneas, icterícia, sede, fadiga e imunossupressão^{1,20}.

No sangue periférico, nota-se a alteração da morfologia nuclear do linfócito T que apresenta um núcleo multilobulado com o aspecto de 'flor' (*flower cells*). Reações imunoistoquímicas mostram positividade para linfócitos TCD4+ e para o linfócito T auxiliar CD25. Os achados laboratoriais incluem ainda a hipercalcemia e altas concentrações de dehidrogenase láctica^{1,13}.

O tratamento da ATLL é quimioterápico, associado ou não a corticóides²¹.

ATLL em região de cabeça e pescoço

Apenas cinco trabalhos na literatura^{7,22-25} relatam o aparecimento da ATLL em região de cabeça e pescoço, sendo que três deles acometiam a cavidade oral, e em quatro casos, os pacientes não sabiam que eram soropositivos para o HTLV-1.

O Quadro 2 mostra os trabalhos que relatam casos de ATLL em região de cabeça e pescoço, assim como a localização das lesões, a soropositividade para o HTLV e o país de origem dos casos relatados.

Alguns autores tentam relacionar o HTLV-1 à Síndrome de Sjögren (SS). Entretanto, estes trabalhos analisaram a presença do HTLV-1 em pacientes portadores da Síndrome de Sjögren em regiões altamente endêmicas para o HTLV-1, correlacionado assim as duas doenças^{8,16}.

Quadro 1. Doenças associadas ao HTLV.

Doenças associadas ao HTLV		
Inflamatórias	Infecciosas	Neoplasias malignas
TSP/HAM	Estrongiloidiase	ATLL
Artropatias	Dermatites infecciosas	Linfoma cutâneo de células T
Polimiosites	Tuberculose	
Síndrome de Sjögren		
Pneumopatias		
Tireoidites		
Uveítes		
Broncoalveolites de células T		

Quadro 2. ATLL em região de cabeça e pescoço.

Autores	Ano	Localização	Soropositividade para o HTLV	País
Segami et al. ⁷	1990	Língua	Desconhecida	Japão
Obama et al. ²²	2004	Glândula Parótida	Desconhecida	Japão
Tong et al. ²³	2004	Glândula Parótida	Desconhecida	Japão
Albuquerque et al. ²⁴	2005	Palato	Desconhecida	Brasil
Takase et al. ²⁵	2005	Glândulas Parótida e submandibulares	Conhecida	Japão

DISCUSSÃO

Apesar de o Brasil ser um dos países com maior número absoluto de pessoas infectadas com o HTLV¹³, este vírus ainda é desconhecido por grande parte da população, inclusive profissionais de saúde e cirurgiões-dentistas.

O HTLV é um vírus de grande importância na área da saúde, uma vez que pode ser transmitido através de contato com sangue contaminado⁶. Desta maneira é imprescindível que ao atender o paciente HTLV+, assim como qualquer outro paciente, o cirurgião-dentista esteja atento às regras de biossegurança, como esterilização do instrumental, desinfecção de superfícies, prevenção de contaminação cruzada e equipamento de proteção individual, entre outras.

Por ser uma doença infecto-contagiosa, os pacientes soropositivos para o HTLV enquadram-se entre os pacientes portadores de necessidades especiais. Além deste fato, ao desenvolverem doenças como a TSP/HAM e a ATLL, passam a ser portadores de um distúrbio neuropsicomotor e de uma doença sistêmica crônica, doenças que também os classificam como pacientes especiais e que requerem conhecimento específico para seu manejo clínico.

Os pacientes com TSP/HAM desenvolvem problemas neuropsicomotores severos que comprometem sua locomoção levando-os à deficiência física. Os pacientes

apresentam dificuldade de ambulação e por vezes passam a utilizar cadeiras de rodas¹⁷. Portanto, os consultórios dentários devem ser amplos, permitindo a passagem das cadeiras de rodas, com rampas e sem escadas ou desníveis, permitindo o total acesso do paciente.

O tratamento sistêmico da TSP/HAM pode influenciar o odontológico, uma vez que os pacientes fazem uso de diversas drogas como a prednisona, o alfa-interferon, a azatioprina, as gamaglobulinas, o danazol, a pentoxifilina, a vitamina C, e até mesmo a heparina. Recentemente, alguns antirretrovirais foram utilizados, como o zidovudina (AZT) e o lamivudina¹³ (3TC).

Essas drogas apresentam uma série de efeitos adversos, sendo a xerostomia o principal deles. Alterações na quantidade e na qualidade do fluxo salivar levam a um aumento da incidência de cárie e doença periodontal com consequentes perdas dentais precoces, além de propiciar um meio mais adequado à instalação de lesões mucosas, tanto traumáticas como infecciosas²⁶⁻²⁷.

Como efeitos adversos das medicações utilizadas também podem ser incluídos a estomatite liquenóide, distúrbios hematológicos, alterações em órgãos e sistemas, nefropatias, hepatopatias, diminuição de resposta imune com conseqüente atraso na cicatrização e aceleração de periodontopatias, entre outros.

Os pacientes que desenvolvem a ATLL recebem tratamento quimioterápico associado ou não à corticóides²¹, gerando uma imunodeficiência e predisposição à infecções oportunistas, sejam elas bacterianas, fúngicas, parasitárias ou virais²⁸. Alguns pacientes também podem apresentar hepatomegalia e hipercalcemia, podendo provocar alteração de funções renais e hepáticas²⁹, assim como outros efeitos adversos da quimioterapia, como o desenvolvimento de mucosites. Cabe ao cirurgião-dentista identificar e manejar estas lesões, integrando a equipe multidisciplinar que atende o paciente neste momento.

Uma vez que o HTLV possui as mesmas vias de transmissão do HIV e da hepatite C, existe a possibilidade de o paciente apresentar uma co-infecção por um destes vírus e é possível que o cirurgião-dentista tenha que manejar as reações adversas e o curso clínico de mais de uma doença em um único paciente³⁰.

Com exceção do ATLL, a literatura não mostra trabalhos que abordem manifestações bucais causadas diretamente pelo HTLV. Entretanto, alguns trabalhos

tentam correlacionar o HTLV com a síndrome de Sjögren^{8,16}. Os trabalhos que relacionam o HTLV e a síndrome de Sjögren foram realizados no Japão, área endêmica para o HTLV, sendo que outros autores não encontraram esta relação.

Apesar de não estar bem definido ainda se a síndrome de Sjögren é mais frequente ou pode estar associada ao HTLV, é interessante que o cirurgião-dentista pesquise a síndrome, em especial em pacientes HTLV+ com Sicca (mucosas oculares e orais ressecadas)³¹, uma vez que o paciente portador da síndrome pode apresentar dificuldade de deglutição e fonação, risco de cárie e doença periodontal aumentados e a predisposição a doenças oportunistas como candidíase³¹, além do fato de alguns autores associarem a síndrome de Sjögren com risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas não - Hodgkin (LNH)³².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HTLV é um vírus infecto-contagioso, com transmissão vertical, sexual e por contato com sangue contaminado. Dentro do contexto odontológico, o paciente soropositivo para o HTLV deve ser considerado e tratado como um paciente especial, uma vez que o mesmo apresenta uma doença infecto-contagiosa e pode apresentar alterações neuropsicomotoras e sistêmicas como a TSP/HAM e a ATLL, que podem interferir no manejo odontológico do paciente. A associação deste vírus com síndrome de Sjögren ainda não está bem estabelecida, mas o cirurgião-dentista deve estar atento para as manifestações relacionadas com a mesma.

Colaboradores

FM MARTINS foi responsável pelo levantamento bibliográfico e redação do artigo. NPM REZENDE foi responsável pela estruturação da revisão da literatura e redação do artigo. MHCG MAGALHÃES foi responsável pela concepção do artigo e redação final. KL ORTEGA foi responsável pela idealização, orientação e redação final.

REFERÊNCIAS

1. Bangham CR. HTLV-I infections. *J Clin Pathol.* 2000;53(8):581-6.
2. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia A, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(22):7994-9.
3. Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in central Africa. *Retrovirology.* 2005;2(1):30.
4. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene.* 2005;24(39):6058-68.
5. Murphy EL, Jacobson S, Franchini G, Taylor GP, Hanchard B, Morgan O, Lairmore M. International retrovirology association brings together scientists and clinicians to bridge discoveries about human T-lymphotropic viruses from the laboratory to clinical trials. *Retrovirology.* 2005;2(1):22.
6. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme A, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):266-81.
7. Segami N, Hosoda M, Fukuda M, Sugihara T, Yahata Y. Adult T-cell leukemia/lymphoma of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(2):206-9.
8. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1994;344(8930):1116-9.
9. Primate T-lymphotropic virus 1 ICTV Paris, 2002. Global Biodiversity Information Facility (GBIF) [cited 2007 jan 25]. Available from: <http://www.europe.gbif.net/portal/ecat_browser.jsp?termsAccepted=true>.
10. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol.* 2003;84(pt12):3177-89.
11. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene.* 2005;24(39):5996-6004.
12. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood.* 1995;86(10):3619-39.
13. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(5):499-508.
14. Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion.* 2002;42(6):780-91.
15. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science.* 2003;299(5613):1713-6.
16. Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(3):167-72.
17. Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC. The tropical of spastic paraparesis- Human T cell leukemia type 1-associated myelopathy (TSP/HAM). *Braz J Medic Biol.* 2000;33(12):1395-401.
18. Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do adulto do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(4):377-84.
19. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (TSP/HAM). *J NeuroVirol.* 2002;8(5):359-64.
20. Tsukasaki K, Koeffler P, Tomonaga M. Human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Bail Clin Haematol.* 2000;13(2):231-43.
21. Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Res.* 2001;78(1-2):79-92.
22. Obama K, Saito M, Higuchi I, Tara M, Niina K, Osame M. Adult T-cell leukemia predominantly involving exocrine glands. *Eur J Haematol.* 2004;73(5):332-9.
23. Tong GX, Hernandez O, Yee HT, Zheng SH, Yang GC. Human T-lymphotropic virus type-1 related adult T-cell leukemia/lymphoma presenting as a parotid mass diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2004;31(5):333-7.
24. Albuquerque M, Migliari D, Sugaya N, Kuroishi M, Capuano A, de Sousa S, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(3):315-20.
25. Takase K, Ohyagi Y, Furuya H, Nagashima K, Taniwaki T, Kira J. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy presenting white matter MRI lesions extending over the cerebral cortex and a marked decrease in cerebral blood flow on SPECT, and associated with HTLV-I infection. *Rinsho Shinkeigaku.* 2005;45(6):426-30.
26. Leung KC, McMillan AS, Leung WK, Wong MC, Lau CS, Mok TM. Oral health condition and saliva flow in southern Chinese with Sjogren's syndrome. *Int Dent J.* 2004;54(3):159-65.
27. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003;20(2):64-77.
28. Silva FA, Méis E, Dobbin JA, Oliveira MSP. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. *Rev Bras Canc.* 2002;48(4):585-95.
29. Borducchi DM, Kerbaux J, Oliveira JS. Lymphoma/leukemia of T cells in adults. *Rev Assoc Med Bras.* 1999;45(1):63-70.
30. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM. Tissue safety study group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med.* 2004;351(8):751-9.
31. Kassin SS, Moutsopoulos H M. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1275-84.
32. Jordan R, Diss TC, Lench NJ, Isaacson PG, Speight PM. Immunoglobulin gene rearrangements in lymphoplasmacytic infiltrates of labial salivary glands in Sjögren's syndrome a possible predictor of lymphoma development. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(6):723-9.

Recebido em: 12/8/2009
Aprovado em: 25/9/2009