

Vírus linfotrópico das células T humanas tipo I (HTLV-1): Brasil, o país com o maior número absoluto de casos de infecções e implicações na odontologia.

Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV1): Brazil, the country with the highest absolute number of infection and implication in dentistry

Priscila Lie Tobouti¹

Gabriel Marques Bueno²

Davi Roquini de Sousa²

Diogo Ferrari Gomes²

Anderson Alves da Silva Alcantara²

Daniela Assis do Vale³

Katia Maria Riera Machado⁴

¹Mestre em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo

²Graduando em Odontologia pela Universidade Ibirapuera

³Mestre em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

⁴Mestre em Odontologia pela Universidade de Taubaté

Autor para correspondência

Priscila Lie Tobouti

Faculdade de Odontologia-Universidade Ibirapuera

End.: Av. Interlagos, 1329 – Chácara Flora- CEP:04661-100

São Paulo, SP. Brasil

E-mail: pritobouti@usp.br

Artigos Científicos

RESUMO:

O vírus linfotrópico das células T humanas tipo I (HTLV-1) foi o primeiro vírus a ser identificado como causador de uma neoplasia maligna. Este, diferente do HIV, possui progressão mais lenta e pode ficar latente por décadas. Este vírus pouco divulgado, afeta mais de 2,5 milhões de brasileiros, tornando o Brasil o país com o maior número de indivíduos infectados no mundo. O HTLV-1 está ligado a duas doenças incuráveis: a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH) e a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), além de estar associado à lesões bucais como xerostomia, candidíase, língua fissurada, língua despapilada e síndrome de Sjogren.

ABSTRACT:

The human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) was the first virus to be identified as causing a malignancy neoplasm. This, unlike HIV, has a slower progression and can stay latent for decades. This virus unheralded, affects more than 2.5 million Brazilians, making Brazil the country with the highest number of infected individuals in the world. HTLV-1 is connected to two incurable diseases the tropical spastic paraparesis / HTLV-associated myelopathy (HAM / TSP) and the leukemia / lymphoma adult (ATLL). In addition it is associated with oral lesions such as xerostomia, candidiasis, fissured tongue, depapiladed tongue and Sjogren's syndrome.

Descritores: HTLV; lesões bucais; odontologia

Keywords: HTLV, oral disease, dentistry

Artigos Científicos

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico das células T humanas tipo I (HTLV-1) foi descrito em meados dos anos 80 e isolado de células derivadas de um linfoma não-Hodgkin, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL). Este vírus também foi o primeiro retrovírus a ser identificado como agente causador de câncer em humanos (1). Suas vias de transmissão são semelhantes as do HIV sendo as principais, o compartilhamento de agulhas, o contato sexual e a via vertical(1-3). De modo isolado, doações de sangue tiveram uma grande influência na transmissão, originando um grande número de infectados no Brasil que hoje estima-se que ultrapasse os 2,5 milhões(3). Isto é devido, principalmente às triagens para o vírus só terem sido preconizadas como procedimento padrão nos bancos de sangue brasileiros a partir do ano de 1993 (4).

O HTLV-1 está ligado à duas doenças incuráveis: a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (PET/MAH), uma doença inflamatória desmielinizante que envolve a produção de anticorpos contra antígenos do HTLV-1 e a leucemia/linfoma de células T do

adulto (ATLL), uma neoplasia maligna, porém este vírus também pode estar envolvido em outras neoplasias, doenças inflamatórias e infecciosas (5).

Existem poucos estudos em que identificaram-se alterações bucais em pacientes soropositivos para HTLV-1, manifestações orais da ATLL foram encontradas em poucos relatos de casos, (16, 17)e alterações de composição e produção salivar já foram evidenciadas tanto em pacientes assintomáticos como com PET/MAH(6).

REVISÃO DA LITERATURA

Histórico

A primeira descrição do HTLV foi feita no ano de 1980, a partir do isolamento de células T de um paciente que apresentava ATLL(1, 7). Este vírus é um membro da família dos deltavírus e foi o primeiro vírus a estar associado com uma neoplasia maligna em humanos. Há ainda relatos de primatas, na África, que deram origem ao vírus HTLV-1, com posterior transmissão interespecie. Este curso resultou na formação de inúmeros subtipos, HTLV-2, -3, -4. O HTLV-2 apresenta um genoma 70% homólogo ao do HTLV-1, no entanto, até hoje não há comprovação de que esse tenha

Artigos Científicos

capacidade de causar qualquer doença(8).

Prevalência

No mundo cerca de 20 milhões de pessoas estão infectadas, sendo as regiões endêmicas o sudoeste do Japão, Caribe, Irã, alguns países da América Latina e nas regiões central e sul da África (1). No Brasil, estima-se que 2,5 milhões de pessoas estão infectadas por este vírus, tornando o país com o maior número absoluto de casos. Em estudo realizado em bancos de sangue observou-se que os estados de maior prevalência são o Maranhão (1%), Bahia (0,94%) e o Pará (0,91%), a cidade de São Paulo apresentou uma prevalência de 0,32%(3, 9). Outro estudo com doadores de sangue nas capitais brasileiras mostra que o HTLV-1/2 é 0,1% a 1% maior no nordeste em relação à região Sul (9).

Em crianças a taxa é baixa e cresce na adolescência chegando a sua maior frequência em adultos. As mulheres apresentam uma prevalência maior em relação aos homens(10).

O crescente número de indivíduos infectados pelo HTLV-1 está diretamente associada à baixa divulgação de sua transmissão e existência, e ao desprezo dos

profissionais da saúde ao seu respeito (11)

Transmissão e replicação

Há três modos de transmissão do HTLV-1: horizontal, vertical e parenteral. A forma parenteral é quando há um contato sexual, e acontece devido a presença de linfócitos infectados no sêmen e na secreção vaginal. Já a forma vertical de transmissão, ocorre da mãe para o filho pela placenta, pelo parto e pela amamentação, sendo esta última uma das principais (12). A via parenteral é por transfusão de sangue contaminado, e também pelos produtos do sangue, como plasma e plaquetas, e ainda por seringas que estejam contaminadas. Normalmente o HTLV-1 mantém uma carga viral baixa no indivíduo e sua replicação é mais lenta do que o HIV, podendo ficar latente por mais de 30 anos (13).

O HTLV-1 infecta as células através do contato célula-célula o que aumenta a sua chance de transmissão quanto maior o número de células infectadas, ao invés de ter sua taxa de transmissão proporcional à taxa de replicação viral, como ocorre em outros vírus. Existem três moléculas, um transportador de glicose (GLUT1), um proteoglicano de sulfato de heparina

Artigos Científicos

(HSPG) e o neuropilin-1, importantes na interação entre o vírus e a membrana celular, assim como na entrada do vírus nas células. Tem sido sugerido que o vírus entra, primeiro, em contato com HSPG e forma complexos com a neuropilin-1, seguida de uma associação com o GLUT1 na superfície da célula colaborando na fusão com a membrana celular do hospedeiro e entrada na célula não infectada(14).

Portanto, as células T infectadas pelo HTLV-1 se ligam às células não infectadas formando uma sinapse virológica, no ponto de contato, composto por moléculas virais e celulares. Após o brotamento viral, a célula infectada mantém partículas virais na superfície, presas em uma matriz extracelular viral composta por colágenos e proteínas. Quando a célula infectada coberta por esse emaranhado viral se liga à células não infectadas, o componente extracelular contendo as partículas virais é rapidamente transferida para a superfície da célula alvo, resultando na infecção. O HTLV-1 codifica a proteína p8, na região pX. A proteína p8 é sintetizada pelo processamento de p12l. Ao interagir o antígeno1 da função de linfócito (LFA-1) e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), p8 aumenta a conjugação

das células T, além disso, p8 induz uma formação condutora entre as células T e aumenta a transmissão viral através desta condução (15)

Após a incorporação nas células alvo, no interior da célula infectada, o RNA do HTLV-1 é transcrito em DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa e, posteriormente, transportado para o núcleo, onde o DNA viral se insere no DNA genômico da célula hospedeira, interrompendo as seqüências humanas. O DNA viral inserido de modo randômico no DNA genômico humano é denominado DNA proviral. A integração proviral é necessária para a eficiente expressão dos genes virais e para a replicação do vírus. Após a integração, há expressão das proteínas virais nas células infectadas, tais como a tax, que é considerada a principal indutora das etapas iniciais da oncogênese nessa infecção, pois estimula a proliferação e inibe a apoptose da célula infectada, regulando vias celulares-chave no controle desses processos, como a via de AKT, NF-kB e p53(16).

No entanto, para poder escapar do sistema imune, a expressão de tax é inibida. Outro gene viral, o HTLV-1 *bZIP factor* (HBZ) cujo mRNA transcrito é responsável pela expansão dos linfócitos infectados, enquanto a

Artigos Científicos

proteína HBZ inibe a expressão de tax, permitindo que as células infectadas escapem do sistema imune(17). O contínuo estímulo da proliferação dos linfócitos infectados, durante um longo período de latência, provoca o aparecimento e o acúmulo de alterações genéticas no genoma humano, levando à transformação neoplásica do linfócito e dando lugar a um clone celular com elevada capacidade de proliferação e sobrevivência (18). A expansão desse clone neoplásico leva ao desenvolvimento da ATLL. Assim, as células na ATLL originam-se a partir de célula única e constituem uma população monoclonal em que todas as células contêm o DNA proviral do HTLV-1, sempre integrado no mesmo local do genoma humano. Essa condição que caracteriza a ATLL é chamada integração monoclonal do HTLV-1 (19). A demonstração da integração monoclonal proporciona o diagnóstico diferencial da ATLL com outros linfomas T não relacionados ao vírus e que podem ocorrer em portadores do HTLV-1 (1)(20).

Apesar dos linfócitos T CD4 serem os alvos principais deste vírus, este também tem a capacidade de infectar linfócitos T CD8, células progenitoras, células dendríticas,

endoteliais e monócitos(21). Há evidências de que o HTLV-1 também infecte células epiteliais, *in vitro*, do timo (22), da mama (23), do pulmão (2), da retina (24) e, *in vivo*, de células epiteliais descamadas da mucosa bucal (25).

Diagnóstico

O diagnóstico do HTLV é realizado através de exames de sangue, sendo dividido em duas etapas: triagem e confirmação(1).

No início são utilizados testes de triagem de menor custo, como testes de aglutinação ou enzimático, que detectam a presença de anticorpos contra o vírus. Devido à baixa especificidade, esses testes podem apresentar com frequência resultados falso-positivos ou falso-negativos. É recomendada então a confirmação por imunofluorescência indireta ou Western Blot. Esses testes ajudam na discriminação entre HTLV-1 e 2, mas nem sempre a confirmação e a discriminação são possíveis, tornando-se necessária a realização da PCR (reação em cadeia da polimerase) para confirmação diagnóstica(26).

Também podem ser usados como exames de confirmação a imunofluorescência indireta (IFI) e a radioimunoprecipitação (RIPA) (1)

Tratamento

Não existe cura e o tratamento do HTLV é paliativo, visando controlar o vírus e melhorar a qualidade de vida do paciente soropositivo(27).

A PET/MAH pode ser controlada por tratamento medicamentoso envolvendo corticóides, interferon- α , plasmaferese e vitamina C em altas doses, heparina, azatioprina e anticorpos anti IL-2 têm representado opções terapêuticas. Os medicamentos utilizados no controle da doença podem apresentar efeitos colaterais sobre a cavidade oral, modificando assim o processo de salivação, o que leva à maiores incidências de cárie e periodontites, podendo chegar à perdas dentais(28).

Lesões bucais

O HTLV, apesar de ser pouco discutido, é de grande importância para a área da saúde, principalmente pelo fato do Brasil possuir o maior número de indivíduos infectados e sua transmissão ser também pelo contato com o sangue contaminado. (1) O fato do HTLV ser um vírus contagioso e ter capacidade oncogênica requer a atenção do cirurgião dentista (CD) tanto na biossegurança quanto no diagnóstico e manejo desses pacientes

e das manifestações orais decorrentes da infecção e dos efeitos colaterais do tratamento para a PET/MAH e a ATLL.

A ATLL é a neoplasia maligna mais comum encontrada em pacientes soropositivos com poucos casos relatados acometendo a cavidade bucal (16, 17). Por ser uma lesão agressiva possui péssimo prognóstico, com sobrevida de aproximadamente 12 meses dependendo da gravidade das manifestações(29). Outras lesões são encontradas nestes pacientes mas devido aos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados (28).

As principais alterações bucais relacionadas ao HTLV-1 são xerostomia, língua despilada, língua fissurada e candidíase (1). A xerostomia é um termo clínico que se refere à sensação de boca seca. Sua causa pode estar relacionada ao mal desenvolvimento das glândulas salivares, ao uso de certos medicamentos, bem como iatrogenias e doenças sistêmicas como a Síndrome de Sjogren. Apesar das altas doses de medicamentos, entre eles anti-colinérgicos, utilizadas nos pacientes com HTLV-1, o desenvolvimento da xerostomia nesses pacientes parece não estar relacionado ao uso de nenhum medicamento(1). No entanto a Síndrome de Sjögren, ou simplesmente

Artigos Científicos

uma síndrome seca tem sido frequentemente relatada nesses pacientes e o CD deve estar atento as manifestações que podem estar relacionadas à esta síndrome como sensação de secura de boca e olhos e conseqüentemente dificuldade de fonação e deglutição, maior risco de cárie e doença periodontal e a predisposição a doenças oportunistas como a candidíase.

A candidíase também é favorecida pelas alterações moleculares que o HTLV-1 parece causar o que leva a infecções secundárias. P30, uma proteína viral, consegue modular a ativação de células da reposta inata, como macrófagos (30). A expressão desta proteína nos macrófagos humanos altera a expressão de TLR4. TLR4, expresso no epitélio bucal, protege diretamente a superfície da mucosa bucal contra infecções por *Candida* via um processo dependente de células polimorfonucleares (31), o que nos faz questionar se essa inibição da expressão de TLR4 possa estar ocorrendo nas células epiteliais, dificultando o reconhecimento dos fungos e assim colaborando para o desenvolvimento de candidíase.

Dentre todas as manifestações do HTLV-1 a PET/MAH é a mais

comum. Esta é uma doença inflamatória crônica que acomete pacientes portadores do vírus geralmente após um longo período de incubação(1). Os principais sintomas são paraparesia espástica progressiva, sendo esta não relacionada à compressão medular, distúrbios esfinterianos e disfunção erétil(1, 32). PET/MAH, apesar de não estar ligado diretamente às lesões bucais, esta ligada às complicações físicas que o indivíduo possa apresentar.

Portanto, é importante que os cirurgiões dentistas, particularmente aqueles que atuam em áreas endêmicas para o vírus, tenham conhecimento destes efeitos para fornecerem um atendimento odontológico adequado a estes pacientes(28) .

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento deste vírus que afeta uma enorme quantidade de brasileiros e que tem potencial oncogênico e de alterações bucais é de extrema importância. Entre os profissionais da saúde que estão expostos ao risco de contaminação pelo HTLV, está o dentista. Por isto, este deve conhecer e utilizar as informações para evitar acidentes e possíveis

Artigos Científicos

contaminações. O CD também precisa estar consciente de que não deve abrir mão em momento algum da biossegurança e dos equipamentos de proteção individual. Além de estar atento a uma conversa amigável e profissional com paciente portador do vírus para orientá-lo aos devidos cuidados de transmissão e possíveis alterações bucais que o mesmo possa sofrer. Para assim, colaborar com a melhor qualidade de vida do paciente e a diminuição de novos casos de infecção.

REFERÊNCIAS

1. Martins FM, Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC, de Paiva MF, Watanuki F, Ortega KL. Oral manifestations of human T-cell lymphotropic virus infection in adult patients from Brazil. *Oral Dis.* 2010;16(2):167-71.
2. Teruya H, Tomita M, Senba M, Ishikawa C, Tamayose M, Miyazato A, et al. Human T-cell leukemia virus type I infects human lung epithelial cells and induces gene expression of cytokines, chemokines and cell adhesion molecules. *Retrovirology.* 2008;5:86.
3. 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.
4. Tamegao-Lopes BP, Rezende PR, Maradei-Pereira LM, de Lemos JA. [HTLV-1 and HTLV-2 proviral load: a simple method using quantitative real-time PCR]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(6):548-52.
5. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient

- infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):266-81.
6. Lins L, de Carvalho VJ, de Almeida Rego FF, Azevedo R, Kashima S, Gallazi VN, et al. Oral health profile in patients infected with HTLV-1: clinical findings, proviral load, and molecular analysis from HTLV-1 in saliva. *J Med Virol.* 2012;84(9):1428-36.
7. Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology.* 2005;2:16.
8. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):270-80.
9. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA, Interdisciplinary HRG. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(3):926-31.
10. Guimaraes de Souza V, Lobato Martins M, Carneiro-Proietti AB, Januario JN, Ladeira RV, Silva CM, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in Sao Luis, state of Maranhao, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(2):159-62.
11. Silva MFL, F.J.; Torres, S.L.; Barros, E.M.; Tavares, J.C.; Salvattori, T.C.; Sampaio, D.A.; Loureiro, P. . O uso da comunicação e informação e saúde na prevenção do vírus HTLV: um estudo de caso na associação dos portadores. *Revista Ciências Médicas de Pernambuco.* 2011;7(2).
12. Santos VSR, M.C.C. Facilidades e dificuldades encontradas na realização do aconselhamento às pessoas que vivem com HTLV. *Cien Cuid Saude.* 2012;11(3):6.
13. Li M, Kesic M, Yin H, Yu L, Green PL. Kinetic analysis of human T-cell leukemia virus type 1 gene expression in cell culture and infected animals. *J Virol.* 2009;83(8):3788-97.
14. Lambert S, Bouttier M, Vassy R, Seigneuret M, Petrow-Sadowski C, Janvier S, et al. HTLV-1 uses HSPG and neuropilin-1 for entry by molecular mimicry of VEGF165. *Blood.* 2009;113(21):5176-85.
15. Bai XT, Nicot C. Overview on HTLV-1 p12, p8, p30, p13: accomplices in persistent infection and viral pathogenesis. *Front Microbiol.* 2012;3:400.

Artigos Científicos

16. Jung KJ, Dasgupta A, Huang K, Jeong SJ, Pise-Masison C, Gurova KV, et al. Small-molecule inhibitor which reactivates p53 in human T-cell leukemia virus type 1-transformed cells. *J Virol*. 2008;82(17):8537-47.
17. Gazon H, Lemasson I, Polakowski N, Cesaire R, Matsuoka M, Barbeau B, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor requires cellular transcription factor JunD to upregulate HTLV-1 antisense transcription from the 3' long terminal repeat. *J Virol*. 2012;86(17):9070-8.
18. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 12):3177-89.
19. Kamihira S, Sugahara K, Tsuruda K, Minami S, Uemura A, Akamatsu N, et al. Proviral status of HTLV-1 integrated into the host genomic DNA of adult T-cell leukemia cells. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(4):235-41.
20. Bittencourt AL, Barbosa HS, Pimenta A, Farre L. A case of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) with a survival of more than 13 years. *Acta Oncol*. 2008;47(5):981-3.
21. Journo C, Mahieux R. HTLV-1 and innate immunity. *Viruses*. 2011;3(8):1374-94.
22. Moreira-Ramos K, de Castro FM, Linhares-Lacerda L, Savino W. Can thymic epithelial cells be infected by human T-lymphotropic virus type 1? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):759-62.
23. Southern SO, Southern PJ. Persistent HTLV-I infection of breast luminal epithelial cells: a role in HTLV transmission? *Virology*. 1998;241(2):200-14.
24. Liu B, Li Z, Mahesh SP, Kurup SK, Giam CZ, Nussenblatt RB. HTLV-1 infection of human retinal pigment epithelial cells and inhibition of viral infection by an antibody to ICAM-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(4):1510-5.
25. Offen D, Achiron A, Wasserman L, Miller M, Shaklai M, Dabby R, et al. HTLV-1 in mouthwash cells from a TSP/HAM patient and asymptomatic carriers. *Arch Virol*. 1998;143(5):1029-34.
26. Romanelli LCF, Caramell P, Proietti ABdFC. Ovírus linfotrópico de células t humanos tipo 1 (htlv-1): quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(3):7.
27. Lim AG, Maini PK. HTLV-I infection: a dynamic struggle between viral persistence and host immunity. *J Theor Biol*. 2014;352:92-108.
28. Cerqueira FSX, M.T. . Tratamento para o Controle da Infecção pelo Vírus HTLV-1 e a Saúde Bucal dos Pacientes. *Rev Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica*. 2011;11(1):4.
29. Bittencourt ALF, L. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *An Bras Dermatol*. 2008;83(4).
30. Datta A, Sinha-Datta U, Dhillon NK, Buch S, Nicot C. The HTLV-I p30 interferes with TLR4 signaling and modulates the release of pro- and anti-inflammatory cytokines from human macrophages. *J Biol Chem*. 2006;281(33):23414-24.
31. Naglik JR, Moyes D. Epithelial cell innate response to *Candida albicans*. *Adv Dent Res*. 2011;23(1):50-5.
32. Fuzii HT, da Silva Dias GA, de Barros RJ, Falcao LF, Quaresma JA. Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sci*. 2014;104(1-2):9-14.