

Dermatite Infecciosa Associada a Infecção por HTLV-1 no Adulto: Difícil Diagnóstico e Importante Manejo Clínico

Priscila Silva Correia¹, Fernanda Cabral¹, Gabriela Higino de Souza¹, Miguel Barrella Neto², Daniel Lago Obadia³, Igor Brum Cursi³

¹Pós-graduandos e Residentes do Serviço de Dermatologia/Residents, Dermatology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ/HUPE), Brasil

²Interno de Medicina/Resident, Internal Medicine, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Brasil

³Médico Dermatologista voluntário do Serviço de Dermatologia/Resident Volunteer, Dermatology, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ/HUPE), Brasil

RESUMO – A dermatite infecciosa é uma dermatite grave, crônica e recidivante associada ao vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1). Embora a maioria dos casos descritos tenha início na infância, casos de dermatite infecciosa em adultos tem sido relatados. O quadro dermatológico mimetiza condições comuns como dermatite seborreica, dermatite atópica, dermatite de contato, impetigo e micose fungóide. Em países endêmicos para a infecção por HTLV-1, como o Brasil, é imprescindível que a dermatite infecciosa seja lembrada como diagnóstico diferencial nestes casos. A identificação precoce é importante a fim de evitar a disseminação e proporcionar acompanhamento e tratamento adequados de possíveis complicações associadas ao vírus, como a mielopatia associada ao HTLV ou paraparesia espástica tropical, e a leucemia/linfoma de células T do adulto. Relatamos o caso de dois pacientes do sexo feminino com dermatite infecciosa de início na idade adulta. Para enriquecimento do caso, também apresentamos as fotos da filha de uma das pacientes, com mesmo diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE – Brasil; Dermatite; Dermatopatias Virais; Infecções por HTLV-I; Vírus Linfotrópico de Células T Humano Tipo 1.

Infectious Dermatitis Associated with HTLV-1 in Adults: Difficult Diagnosis and Important Clinical Management

ABSTRACT – Infectious dermatitis is a severe, chronic and relapsing dermatitis, associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). Although most reported cases have onset in childhood, adult cases of infectious dermatitis have been reported. The dermatological framework mimics common conditions such as seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, contact dermatitis, impetigo and mycosis fungoides. In endemic countries for HTLV-1, like Brazil, it is essential that the infectious dermatitis is considered as a differential diagnosis in these cases. Early diagnosis is important to prevent the dissemination and provide appropriate monitoring and treatment of possible complications associated with the virus, such as HTLV-1 associated myelopathy or tropical spastic paraparesis, and Adult T-cell leukemia / lymphoma. We report two female patients with adult-onset infectious dermatitis. In order to enrich the report, we also presented the daughter's photos from one of the patients, with the same diagnosis.

KEYWORDS – Brazil; Dermatitis; Human T-lymphotropic virus 1; HTLV-I Infections Skin Diseases, Viral.

Correspondência: Igor Cursi
Rua Aroazes, número 615, apto 105, Jacarepaguá
Rio de Janeiro, Brasil. cep: 22775-060
E-mail: igorbkursi@gmail.com

Recebido/Received
14 Outubro/October 2016
Aceite/Accepted
2 Janeiro/January 2017

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus com estimativa de acometimento da população mundial em cerca de 10-20 milhões de pessoas.¹⁻⁴ As áreas de maior prevalência são o sudoeste do Japão, África sub-sahariana, Ilhas do Caribe, América Central e do Sul (Jamaica, Peru, Colômbia, Brasil), Papua Nova Guiné e Irão.^{2,5} No Brasil, possui o maior número absoluto de indivíduos infectados por humanos, e tem uma soroprevalência estimada em cerca de 0,41%, com distribuição heterogênea entre as regiões.¹⁻⁴ A transmissão do HTLV-1 pode ocorrer por via vertical, sexual e parenteral,¹ sendo a amamentação, provavelmente, a via mais comum.^{2,5,6} A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 não desenvolve doença associada, no entanto, é importante pesquisar a presença do vírus devido a significativa morbidade e mortalidade, quando isso ocorre. As principais doenças associadas são a dermatite infecciosa (DI), a mielopatia associada ao HTLV ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), e a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL).^{3,4,6,7} O HTLV-2 também é encontrado no país, principalmente entre populações indígenas brasileiras,⁴ porém não é relacionada a nenhuma patologia específica.⁸ A DI é uma dermatite grave, crônica e recidivante, que foi descrita como entidade distinta por Sweet em 1966, e associada a infecção pelo HTLV-1 em 1990 por La Grenade *et al.*^{5,6,9}

RELATO DO CASO 1

Paciente feminina, 44 anos, fototipo VI, hipertensa, iniciou com lesões papulosas descamativas, exsudativas e pruriginosas no couro cabeludo, axilas e região inguinal, durante a gestação, aos 40 anos de idade. Havia história de uso prévio de antibiótico, corticoide e antifúngico orais, com melhora parcial, porém com recorrências frequentes do quadro cutâneo. Evoluiu com surgimento de lesões crostosas nas narinas, associada a rinorreia hialina e lesões pápulo-pruriginosas na região interglútea e inframamária. Foi encaminhada para avaliação da dermatologia, que manteve, durante longo período, acompanhamento por quadro sugestivo de dermatite atópica grave. Durante a investigação laboratorial para início de imunossupressor, foi detetado sorologia positiva para HTLV-1; as sorologias para HIV, hepatites e VDRL foram negativas. No exame físico presente, eczema com descamação fina na região cervical, orelha externa, região intermamária, dorso, região interglútea, e inguinocrural, sem exsudação, e ausência de linfonodomegalia (Fig. 1). Exame micológico direto e cultura de raspados cutâneos foram negativos. Swab nasal com crescimento de numerosas colônias de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA). Exame histopatológico da região pubiana evidenciou um padrão psoriasiforme com infiltrado inflamatório linfocítico perivascular com exocitose de linfócitos, alguns atípicos, compatível com dermatite infecciosa (Fig. 2). Durante a anamnese, foi constatado que a paciente nasceu prematura e não havia recebido aleitamento materno na infância. Não havia história de uso de drogas ilícitas ou transfusão sanguínea. A paciente foi encaminhada para o ambulatório de HTLV do setor de infetologia e está

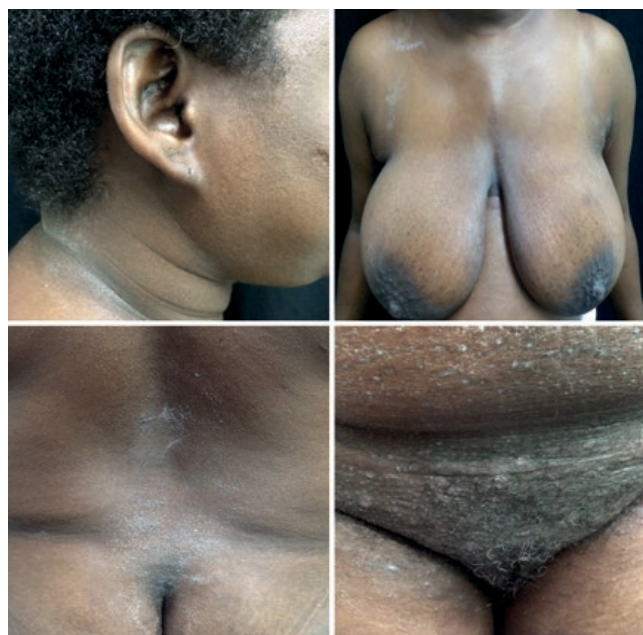


Figura 1 - Eczema com descamação fina na região cervical, orelha externa, região intermamária, dorso, região interglútea, e inguinocrural, sem exsudação.

sendo acompanhada. Não foi detetado alteração neurológica e hematológica durante investigação.

RELATO DO CASO 2

Paciente feminina, 26 anos, fototipo V, com diagnóstico

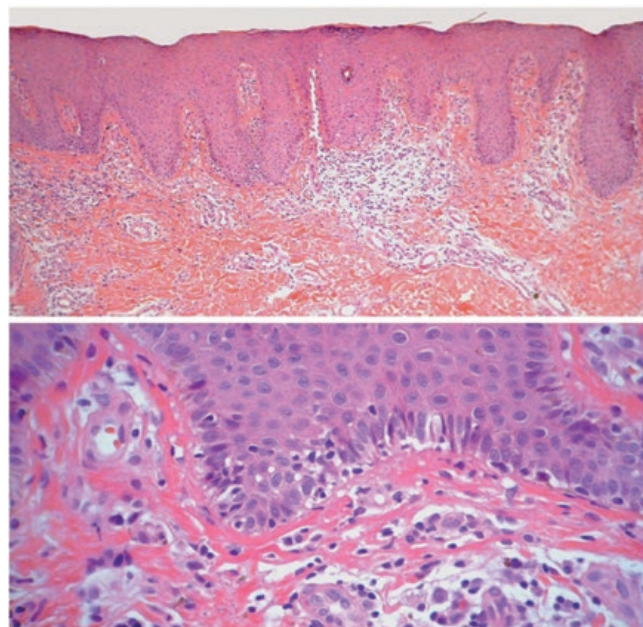


Figura 2 - Epiderme com padrão psoriasiforme. Na derme, infiltrado inflamatório linfocítico perivascular com exocitose de linfócitos, alguns atípicos.

Caso Clínico



Figura 3 - Áreas de descamação moderada no couro cabeludo, nuca e regiões retroauriculares, eczema na região cervical, dorso, região intermamária e axilas, associado a erupção papular fina no tronco e membros.

de infecção por HTLV-1 aos 21 anos de idade, no puerpério, iniciou descamação intensa do couro cabeludo três anos após, evoluindo em um ano com xerose cutânea e com lesões descamativas e pruriginosas, principalmente na mama e dorso. Estas progrediram para as axilas e região paranasal, associado a linfonodomegalias cervicais. As lesões eram recidivantes e, por vezes, apresentavam sinais inflamatórios. No exame físico, apresentava áreas de descamação moderada no couro cabeludo, nuca e regiões retroauriculares, eczema na região cervical, dorso, região intermamária e axilas, associado a erupção papular fina no tronco e membro e linfonodomegalias cervicais de até 1 cm (Fig. 3). Apresentou crescimento de moderadas colônias de *Staphylococcus aureus* na cultura da secreção de lesão cutânea. Foi prescrito antibiótico com melhora do quadro. Na anamnese, negou transfusão sanguínea e uso de drogas ilícitas. Filha de 5 anos, acompanhada na pediatria, com sorologia positiva para HTLV-1 ao nascimento e diagnóstico de dermatite infecciosa, apresentando blefarite, rinorreia, crostas e exsudação no couro cabeludo, descamação na região pré e retroauricular, eczema e erupção papular fina no tronco e membros, além de linfonodomegalias na região occipital (Fig. 4). Mantém acompanhamento na infetologia e na dermatologia.

DISCUSSÃO

A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 permanecem portadores assintomáticos ao longo da vida.^{3,6-8} A patogênese da DI é multifatorial.⁶ Os fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro são os principais responsáveis



Figura 4 - Exsudação e crostas no couro cabeludo, descamação na região pré e retroauricular, associado a linfonodomegalias occipitais, eczema e erupção papular fina no tronco e membros.

pelo acometimento associado ao HTLV-1^{1,6}. A desregulação imunológica associada ao vírus provavelmente facilita a superinfecção crônica com *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus β -hemolítico*, o que, adicionalmente, leva à estimulação antigênica crônica e inflamação persistente na pele. Além disso, o possível impacto da desnutrição e nível socioeconômico não deve ser ignorado.⁶ As manifestações clínicas podem ter características neoplásicas, inflamatórias e infecciosas,⁴ contudo a patogênese da dermatite infecciosa é desconhecida. Sabe-se que o HTLV-1 pode infectar vários tipos de células, incluindo células T, células B, monócitos e fibroblastos, através do receptor de transportador de glicose tipo 1 (GLUT1).^{1,6} As principais células hospedeiras infectadas são as células T CD4 +/CD25 +, que têm funções imuno-reguladoras supressoras.² Uma vez que a infecção é estabelecida, proteínas virais patogênicas específicas são produzidas. A TAX é a proteína mais patogênica na DI, ela promove proliferação celular e é capaz de induzir uma resposta imune inflamatória exuberante.⁶

A dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 é uma dermatite grave, crônica e recidivante. Em 1966, foi descrita como entidade distinta por Sweet.^{5,6,8,9} Em 1980, Poesz *et al* isolaram e identificaram o HTLV-1, o primeiro retrovírus a ser associado com doença humana, inicialmente, relacionado a ATLL e HAM/TSP.⁵ Em 1990, La Grenade *et al* relataram a associação da dermatite infecciosa com a infecção pelo HTLV-1.^{5,6,8}

O diagnóstico de dermatite infecciosa baseia-se na correlação clínica, histopatológica e presença de sorologia positiva para HTLV-1. Não há nenhum teste diagnóstico definitivo para a DI.^{1,7} Critérios propostos em 1998 por La Grenade *et*

Caso Clínico

al, afim de auxiliar o diagnóstico, incluem: dermatite crônica recidivante que afeta dois ou mais sítios como couro cabeludo, axilas, virilha, orelha externa e áreas retroauriculares, margens das pálpebras, área paranasal e/ou pescoço; corrimento nasal aquoso crônico sem outros sinais de rinite e/ou crostas das narinas anteriores; início precoce na infância ou dermatite crônica recidivante; soropositividade do anti-corpo para o HTLV-1.⁵ O principal método sorológico para rastreio do vírus é o ELISA, fazendo-se necessário, quando positivo, do *Western blot* altamente sensível para confirmação e tipagem viral.⁸

Outros critérios, considerados menores, são: culturas positivas da pele ou narinas para *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus β-hemolítico*, erupção papulosa generalizada, linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática, anemia, VHS elevado, hiperimunoglobulinemia, elevada contagem de células CD4, CD8, e relação CD4/CD8 aumentada.^{2,7} São necessários 4 critérios principais para o diagnóstico, sendo mandatória a inclusão dos critérios 1, 2 e 5 (Tabela 1).⁵

Tabela 1 La Grenade et al., 1998

Critérios principais	
1.	Eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, conduto auditivo externo, regiões retroauriculares, pálpebras, pele paranasal e/ou pescoço.
2.	Rinorréia crônica e/ou lesões crostosas na porção anterior das dobras nasais.
3.	Dermatite crônica recidivante com resposta imediata a antibioticoterapia e com recidiva após suspensão.
4.	Início precoce na infância.
5.	Soropositividade para o HTLV-1.
Critérios secundários	
1.	Cultura + para <i>Staphylococcus aureus</i> e ou <i>Streptococcus β hemolítico</i> .
2.	Rash fino papuloso generalizado (em casos mais severos).
3.	Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática.
4.	Anemia.
5.	Aumento da velocidade de sedimentação.
6.	Hipergamaglobulinemia (IgD e IgE).
7.	Aumento da contagem de CD4, CD8 e da relação CD4/CD8.
<small>Dos 5 critérios maiores, são necessários 4 para o diagnóstico sendo obrigatória à inclusão dos critérios 1, 2 e 5 e o envolvimento de pelo menos 2 áreas para preenchimento do critério 1.</small>	

O acometimento cutâneo é variado, está quase sempre presente nos pacientes com ATLL e HAM/TSP, e também naqueles que são apenas portadores do vírus.² Lesões eritemato-papulosas, escamosas, crostosas, nódulos, ulcerações e até eritrodermia estão descritos.^{2,3,7,9} Classicamente, há preferência pelo couro cabeludo, regiões retroauriculares, pescoço, axilas e virilhas de crianças infetadas por via vertical. O quadro dermatológico mimetiza condições comuns como

dermatite seborreica, dermatite atópica, dermatite de contato, impetigo, micose fungóide e outras.^{2,3,7,8} O prurido é comum e geralmente não há história familiar de atopia.^{7,8} As manifestações cutâneas tendem a ser menos graves com a idade e o quadro dermatológico pode preceder por anos a ATLL.^{5,7} A média de início de acometimento da doença é em geral ao redor de dois anos, sendo o sexo feminino mais acometido segundo alguns autores.^{1,2,5-8} Há poucos casos descritos na literatura com início da doença em adultos,^{2,6,8} não sendo suficientemente discutida a entidade nessa faixa etária.

Na histopatologia, evidencia-se hiperqueratose, paracera-tose, acantose e espongiose, com infiltrado linfocítico leve a moderado na epiderme e na derme, que pode ser perivas-cular liquenóide ou superficial e perianexial. Algumas vezes pode mimetizar a micose fungóide, apresentando áreas de epidermotropismo linfocítico. Biópsias de pele revelam predomi-nantemente linfócitos CD8 na derme e epiderme.^{5,6,8}

A DI pode representar um marcador clínico precoce da infecção pelo HTLV-1 e um indicador de risco aumentado para o desenvolvimento de outras doenças relacionadas ao vírus, ainda mais graves.^{5,8} Doenças associadas ao HTLV-1 são descritas, sendo que cerca de 4% dos pacientes desenvol-vem complicações hematológicas, principalmente ATLL, uma malignidade hematológica agressiva, e 1% a 2% podem de-senvolver doença neurológica, HAM / TSP,⁷ uma mielopatia caracterizada por paraparesia espástica lenta e progressiva.⁸ Critérios diagnósticos para ATLL foram definidos: presen-ça de malignidade linfóide morfológicamente comprovada com antígenos de superfície de células T (tipicamente, CD4 +, CD25+); anticorpos para HTLV-1 no soro; e a demons-tração de integração monoclonal do HTLV-1 em células de tumor. Hiperreflexia persistente dos membros inferiores, es-pasticidade, fraqueza dos membros inferiores, alteração da marcha e disfunção da bexiga são características clínicas da HAM / TSP.² Outras doenças que tem sido relacionadas ao HTLV-1 são uveíte, alveolite linfocítica de células T, síndrome de Sjögren, tireoidite, doença de Behçet, artropatia e poli-miosite.^{1,2,5,8}

Prevenção da transmissão é o método mais eficaz para o controle das doenças associadas ao HTLV-1, através de triagem de doadores de sangue, triagem pré-natal,⁷ absten-ção ou redução do aleitamento materno para menos de seis meses de mães infetadas pelo HTLV-1,⁶ encorajar práticas se-xuais seguras e o não compartilhamento de seringas.⁷

Não há nenhum tratamento comprovadamente eficaz para a dermatite infecciosa. Antibióticos tópicos, antissépticos e emolientes locais podem ser úteis.⁷ Em geral, há uma res-posta fraca aos corticoides tópicos, e melhor aos antibióticos orais por longo prazo, porém recidivas são frequentes quan-do retirados.^{2,5,7} O antibiótico de escolha é o sulfametoxazol-trimetoprim (40 mg/kg/dia e 8 mg/kg/dia, respetivamente) durante 15 dias, mantendo metade da dose à noite, até o controle da doença. Já foi relatado uso de eritromicina com excelente resposta em paciente alérgico às sulfamidas. Ge-ralmente, o tratamento varia de 3-12 meses, dependendo da resposta. Se houver recaída durante o tratamento, a dose

completa deve ser reiniciada.⁸ Deve ser realizado seguimento contínuo, através de avaliações clínicas e neurológicas, afim de detectar sinais precoces de ATLL, HAM/TSP e outras complicações; rastreio dos membros da família e aconselhamento subsequente para reduzir a transmissão vertical também são recomendados.⁷

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Martins ML, Nassif G, Serufo JC, et al. Increased prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 in patients attending a Brazilian dermatologic clinic. *Intervirology*. 2007; 50:316-8.
2. Maragno L, Casseb J, Fukumori LM, Sotto MN, Duarte AJ, Festa-Neto C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *Int J Dermatol*. 2009; 48:723-30.
3. Cook LB, Elemans M, Rowan AG, Asquith B. HTLV-1: persistence and pathogenesis. *Virology*. 2013; 435:131-40.
4. Romanelli LC, Caramelli P, Proietti AB. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1): quando suspeitar da infecção? *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56:340-7.
5. Lee R, Schwartz AR. Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:152-60.
6. McGill NK, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Pigué V. HTLV-1-associated infective dermatitis: updates on the pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2012; 21:815-21.
7. Trope BM, Lenzi ME. Infective dermatitis. *Clin Dermatol*. 2009; 27:281-4.
8. Hlela C, Bittencourt A. Infective dermatitis associated with HTLV-1 mimics common eczemas in children and may be a prelude to severe systemic diseases. *Dermatol Clin*. 2014; 32:237-48.
9. Oliveira MF, Fatal PL, Primo JR, da Silva JL, Batista ES, Farré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1714-9.