

COMPROMETIMENTO ARTICULAR NA INFECÇÃO PELO HTLV-I

JOINT MANIFESTATIONS IN HTLV-I INFECTED SUBJECTS

Valéria Bittencourt, Glória Orge, Adriana Dourado, Isadora Siqueira, Edgar M. Carvalho
 Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos,
 Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil

A infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-I) está relacionada com várias manifestações clínicas com largo espectro de gravidade. Dentre os mecanismos propostos para explicar este fenômeno, a exacerbação da resposta imune como causa da lesão tecidual é modelo bastante aceito. Já a relação entre a infecção pelo HTLV-I e auto-imunidade, embora ainda seja considerada, é controversa. Manifestações articulares são freqüentes em indivíduos infectados pelo HTLV-I e a forte associação entre infecção pelo HTLV-I e síndrome seca provavelmente influenciou para a hipótese de que doenças reumáticas sistêmicas auto-ímmunes estivessem relacionadas com esta infecção viral. Todavia esta não tem sido a nossa observação no ambulatório multidisciplinar de HTLV-I. No presente trabalho as manifestações articulares em pacientes infectados pelo HTLV-I foram caracterizadas e também foi avaliada a existência de associação entre estas manifestações e doenças auto-ímmunes.

Palavras-chave: HTLV-I, Artrite, Artropatia associada ao HTLV-I.

HTLV-I infection causes a large spectrum of clinical manifestations. The hypotheses to explain pathology associated to HTLV-I are: 1) exaggerated inflammatory response to viral antigens leading to tissue damage; 2) autoimmune reaction. Joint manifestations are frequent in HTLV-I infected individuals. As sicca syndrome is frequent in HTLV-I, emphasis in the past was given to the higher frequency of autoimmune rheumatic diseases in HTLV-I infection. However autoimmune diseases are very uncommon in our HTLV-I clinic. In the present study the joint manifestations in patients infected with HTLV-I were characterized as well as the relationship of these manifestations with autoimmune diseases were determined.

Key words: HTLV-I, Arthritis, HTLV-I associated arthropathy.

O vírus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-I) é o agente causal da leucemia de células T do adulto (ATLL)⁽¹⁾ e da mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)⁽³⁾. Outras manifestações inflamatórias relacionadas ao HTLV-I têm, também, sido descritas, como o envolvimento das glândulas salivares manifestado como uma síndrome seca⁽²⁾, o acometimento do trato uveal (uveíte)⁽¹⁵⁾, a pneumonite linfocítica⁽²¹⁾ e a artropatia associada ao HTLV (HAAP)⁽¹⁸⁾.

A etiopatogenia da infecção envolve aspectos imunológicos ainda não completamente elucidados, embora seja amplamente aceito que fatores imunológicos e virais participam da imunopatogênese da infecção pelo HTLV-I, sendo os principais estudos neste sentido aqueles relacionados com a HAM/TSP. Neste contexto ao infectar as células T CD4+, a proteína Tax do vírus induz ativação e proliferação celular. Células T CD8+ contra células T CD4+ são então ativadas no sentido de conter a infecção viral. Todavia o persistente estado de ativação das células T CD4+

e T CD8+, associado a uma incapacidade de modulação da resposta imune, leva ao desenvolvimento de uma resposta imune exagerada que leva a dano tecidual⁽⁷⁾. São evidências de que uma resposta imune exagerada participa da imunopatogênese da HAM/TSP a documentação de que em relação aos portadores da infecção, pacientes com HAM/TSP produzem níveis mais elevados de TNF- α e IFN- γ ^(20, 19), apresentam um maior número de células T CD4+ e T CD8+ expressando estas citocinas⁽¹⁹⁾ e a diminuição da capacidade de moléculas que regulam a resposta imune como IL-10 e TGF- β , de suprimirem a produção de IFN- γ nestes pacientes⁽¹⁹⁾. Alternativamente a patogênese da infecção pelo HTLV-I poderia estar relacionada a uma ativação de células T e B auto reativas e consequentemente desenvolvimento de reações auto-ímmunes. Um dos aspectos importantes que deram apoio ao papel de fenômenos auto-ímmunes na patogenia da infecção pelo HTLV-I foi a elevada frequência de síndrome de Sjogren e de artrite reumatóide reportada em pacientes infectados por este vírus. Em Nagasaki a soroprevalência da infecção viral foi observada em 20% de mulheres portadoras de artrite reumatóide comparada com 4,2% em doadoras de sangue sem artrite reumatóide⁽⁸⁾. Evidências da associação do HTLV-I com artrite reumatóide vieram também de estudos experimentais com camundongos WKAH. Estes animais desenvolvem uma mielopatia semelhante à HAM/TSP e, quando expressam o gene env-pX do HTLV-I, desenvolvem uma poliartrite inflamatória crônica com hiperplasia de células sinoviais, infiltrado linfo-plasmocitário, estreitamento articular e

Recebido em 16/06/2009

Aceito em 17/09/2009

Endereço para correspondência: Dr. Edgar M. Carvalho - Serviço de Imunologia, 5º andar, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador, BA, Brasil. Phone (55.71) 3237-7353, Fax: (55.71) 3245-7110. E-mail: edgar@ufba.br and imun@ufba.br.

Fonte de financiamento: Este trabalho teve o suporte do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

destruição do osso contíguo⁽²⁴⁾, em muito semelhante à artrite reumatóide. Achados como estes levaram à suposição de uma associação etiológica direta entre a infecção pelo HTLV-I e a artrite reumatóide^(9,10). A associação do HTLV-I com a síndrome de Sjogren tem também sido muito descrita^(23, 22). Yukiko Ohyama et al. avaliaram amostras de tecido de glândulas salivares de mulheres com síndrome seca e infecção pelo HTLV-I e encontraram padrão histopatológico caracterizado por presença de infiltrados linfocitários focais e periductais, aspecto indistinguível da histopatologia da síndrome de Sjogren clássica⁽⁴⁾. Todavia mais recentemente o papel da auto-imunidade na infecção pelo HTLV-I tem sido questionado. Por exemplo, a expressão da proteína Tax pode ser documentada em glândulas acinares⁽⁴⁾ e anticorpos antinucleares característicos de síndrome de Sjogren não são documentados nestes pacientes⁽¹⁴⁾. Também o envolvimento articular predominantemente documentado nos pacientes com HTLV-I não é característico de artrite reumatóide⁽⁵⁾. O presente trabalho tem como finalidade avaliar manifestações articulares em pacientes infectados pelo HTLV-I, assim como determinar se existe associação destas manifestações com auto-imunidade.

Material e Métodos

No período de 2004 a junho de 2009, foram avaliados 407 pacientes infectados pelo HTLV I/II no ambulatório multidisciplinar de HTLV I/II do Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos. Estes pacientes foram encaminhados ao serviço através de bancos de sangue predominantemente e admitidos na coorte após confirmação da infecção pelo método de Western Blot (HTLV blot 2.4, Genelabs, Singapore). Realizamos um estudo de corte transversal com o objetivo de avaliar a prevalência de manifestações osteo-articulares. Como critério de inclusão no estudo, elegemos a presença de dor articular com duração de, pelo menos, 01 semana nos últimos 12 meses. Quanto à infecção pelo HTLV, foram admitidos pacientes com largo espectro de manifestações, desde indivíduos assintomáticos a oligossintomáticos e portadores de HAM/TSP. Após consentimento informado, foi aplicado um questionário padrão contendo perguntas direcionadas a sintomas urológicos, exame neurológico e exame reumatológico para detalhamento do número de articulações dolorosas, presença de sinovite, rigidez articular e deformidade articular. De acordo com o número de articulações envolvidas, definimos o envolvimento como monoarticular (apenas 01 articulação envolvida), oligoarticular (até 03 articulações envolvidas) e poliarticular (04 ou mais articulações envolvidas). Exame osteoarticular foi realizado e a presença de sinovite foi definida pela existência de sinais inflamatórios como calor e derrame sinovial. Foi considerada como rigidez articular a sensação descrita como enrijecimento das articulações no período matutino ou após períodos de repouso independente do tempo de duração. Por fim, definimos como deformidade articular a presença de desalinhamentos, desvios e contraturas articulares. Este trabalho foi aprovado pelo

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz (Fiocruz) e os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

Participaram do estudo 407 pacientes que freqüentaram no ambulatório multidisciplinar de HTLV-I no período de janeiro de 2004 a junho de 2009. Dos pacientes incluídos no estudo, 240 (59%) eram mulheres e 167 (41%) homens. A média de idade dos participantes foi de 46 ± 12 anos e 238 (58,4%) dos pacientes foram encaminhados por bancos de sangue. A maioria dos indivíduos era de raça mulata (41%) ou negra (35%) seguido de brancos (24%). Com relação aos fatores de risco para aquisição da infecção por HTLV, foram identificados 79 (19,4%) com antecedentes de hemotransusão, 24 (5,9%) possuíam tatuagem e 14 (3,4%) relataram uso prévio de drogas injetáveis. A queixa de artralgia foi referida por 191 (46,9%) pacientes, sendo identificados sinais clínicos de sinovite em 45 (11,1%) e rigidez articular em 35 (8,6%).

Dentro do subgrupo de pacientes que apresentaram dor, avaliação mais detalhada das características do quadro articular foi realizada em 51 casos (Tabela 1). Destes pacientes 2 (3,9%) apresentavam queixa de dor em apenas 01 articulação, 18 (35,3%) apresentavam dor em até 03 articulações e 31 (60,8%) queixavam-se de dor em 4 ou mais articulações. A maior parte (60,8%) relatou dor com padrão simétrico associado à rigidez (64,7%) que era de curta duração (inferior a 30 minutos). Em 25 (49%) dos pacientes, havia presença de sinais inflamatórios como edema e calor em articulações, caracteristicamente, discretos, sem repercussão sobre a mobilidade articular, sem comprometimento funcional significativo e, mais comumente, envolvendo grandes articulações como joelhos e tornozelos de forma assimétrica. Apenas 02 (3,9%) apresentavam deformidade articular. Quanto à frequência de dor em articulações específicas, encontramos os seguintes resultados (Tabela 2): os joelhos foram acometidos em 44 pacientes (86,3%), seguido por coluna vertebral (47,1%), mãos (41,2%), ombros (39,2%), tornozelos (37,3%), pés (25,5%), quadris (19,6%) e cotovelos (17,6%). A queixa de dor com apresentação poliarticular foi mais freqüente no grupo de pacientes portadores de HAM/TSP quando comparado aos indivíduos assintomáticos e portadores apenas de bexiga neurogênica, embora esta diferença não tenha alcançado significância estatística ($p=0,3$). O quadro radiológico mostrava diminuição assimétrica do espaço articular em grau leve ou moderado com presença de osteófitos. Derrame articular e erosões não foram identificados. Dentro do grupo de pacientes avaliados, apenas 01 preenchia critérios para o diagnóstico de artrite reumatóide; nenhum paciente preencheu critérios para lupus eritematoso sistêmico ou polimiosite. Em pequeno número de pacientes foi identificada a presença do fator reumatóide e, caracteristicamente, em baixos títulos; anticorpos antinucleares não foram documentados; os marcadores inespecíficos de inflamação, hemossedimentação e proteína C reativa, foram infreqüentes e, também, em títulos baixos.

Tabela 1. Aspectos demográficos e caracterização das manifestações articulares em 51 pacientes que apresentavam dor articular com duração superior a 01 semana.

	Mínima	Máxima	Mediana
Idade (anos)	30	72	56
Sexo	Feminino 38 (74,5%)	Masculino 13 (25,5%)	
Padrão de acometimento articular	Monoarticular 2 (3,9%)	Oligoarticular 18 (35,3%)	Poliarticular 31 (60,8%)
Rigidez articular	33 (64,7%)		
Envolvimento simétrico	31 (60,8%)		
Sinovite	25 (49%)		
Crepitação	29 (56,9%)		
Deformidade articular	2 (3,9%)		

Tabela 2. Frequência de dor articular quanto às articulações envolvidas.

Localização	Frequência (%)
Mão	41,2%
Cotovelo	17,6%
Ombro	39,2%
Coluna	47,1%
Quadril	19,6%
Joelho	86,3%
Tornozelo	37,3%
Pé	25,5%

Discussão

Embora os mecanismos envolvidos na patogênese do envolvimento articular na infecção pelo HTLV-I não sejam completamente esclarecidos, existe um consenso de que manifestações articulares são freqüentes em pacientes infectados por este vírus. Murphy et al⁽¹⁶⁾ encontraram associação entre infecção por HTLV-I e II e artrite (IR 2,84, 95% CI 1,51 a 5,33) e Caskey et al⁽⁶⁾ em estudo de corte transversal mostraram que a prevalência de artralgia foi mais freqüente em indivíduos portadores de infecção pelo HTLV-I do que em controles soro negativos (OR: 3,3, 95% CI: 1,7-6,4; $p < 0,001$).

Embora a expansão clonal de células T auto-reativas ocorra na infecção pelo HTLV-I e possa haver neste caso tropismo para articulações⁽¹⁰⁾, existem várias evidências que a infecção pelo HTLV-I se caracteriza como uma resposta imune exacerbada devido a ativação das células T provocada pelo vírus e mantida pela falência dos mecanismos regulatórios da resposta imune⁽¹⁹⁻²⁴⁾. A análise tecidual de pacientes com artropatia associada ao HTLV-I tem revelado a presença de: 1) hiperplasia de células sinoviais, infiltração de células T CD4+ e expressão do RNAm dos genes env e tax do vírus HTLV-I em sinoviócitos⁽⁹⁾; 2) DNA pró-viral em células sinoviais, no líquido sinovial e células estromais⁽¹⁸⁾; 3) presença de anticorpos anti-HTLV-I da classe IgM e IgG no líquido sinovial⁽¹⁸⁾. Estes dados indicam a existência de um tropismo

do vírus pelo tecido sinovial e a presença de uma reação inflamatória mediada por células T. Outros autores observaram níveis significativamente elevados de C-PTHrp, sIL-2R e IL-6 no líquido sinovial de pacientes infectados pelo HTLV-I com envolvimento articular⁽²⁵⁾. Embora as evidências acumuladas até o momento ajudem a esclarecer os mecanismos imunopatológicos envolvidos no desencadeamento do quadro articular, do ponto de vista clínico, ainda não existem critérios que definam a artropatia associada ao HTLV-I.

Baseado nos dados aqui apresentados, a artropatia observada em pacientes infectados pelo HTLV-I se apresenta clinicamente como uma síndrome dolorosa cuja apresentação é, mais comumente, poliarticular. Os sinais inflamatórios, quando presentes, são geralmente modestos e acometem predominantemente grandes articulações de forma assimétrica sem determinar comprometimento funcional significativo. A queixa de rigidez matinal ou após repouso prolongado é citada como de curta duração, inferior a 30 minutos. Com exceção do paciente que preencheu os critérios para o diagnóstico de artrite reumatóide, nos demais casos não havia evidência clínica ou laboratorial de doença autoimune, afastando a possibilidade de que autoimunidade esteja envolvida na patogênese das manifestações articulares em pacientes infectados pelo HTLV-I.

Nesta coorte, os achados radiológicos mais comumente encontrados foram de osteoartrose primária. Esta patologia, no entanto, costuma acometer mais frequentemente indivíduos de idade mais avançada e inflamação articular clinicamente observada é pouco frequente. Adicionalmente, a faixa etária jovem deste grupo (46 ± 12 anos) torna a osteoartrose primária pouco provável para explicar tais achados. Outro aspecto relevante é que algumas articulações envolvidas comumente neste pacientes como ombros, tornozelos e cotovelos são raramente afetadas pela osteoartrose primária. Houve também casos com a avaliação radiológica normal e articulações dolorosas sem correlação aparente com o quadro clínico, configurando a existência de uma dissociação clínico-radiológica. Nestes casos, faz-se necessário um aprofundamento na investigação com exames de imagem mais

sofisticados, para a exclusão de desarranjos internos. Embora, não possa ser afastada a possibilidade de que, dentre os casos estudados até o momento, alguns tenham realmente alterações degenerativas primárias de base como etiologia, baseado nos dados clínicos e radiológicos foi evidenciado que a osteoartrose não explica o envolvimento articular observado na maioria destes pacientes. Um estudo prospectivo que vem sendo realizado, definirá melhor as características clínicas e imunológicas da artropatia associada ao HTLV-I, bem como a resposta terapêutica destes pacientes aos imunomoduladores.

Agradecimentos

A Cristiano Franco pela colaboração na preparação deste manuscrito.

Referências

- Cabrera ME, Labra S, Catovsky D, Ford AM, Colman SM, Greaves MF, Matutes E. HTLV-I positive adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL) in Chile. *Leukaemia* 8: 1763-7, 1994.
- Cartier L, Castillo J, Cea JG, Villagra R. Chronic dacryosialadenitis in HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 244-6, 1995.
- Cartier L, Mora C, Araya F, Castillo J, Verdugo R, Miller MA, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperate zone. *Lancet* 11: 556-7, 1989.
- Cartier L, Vergara C, Ramirez E. Viral tax protein expression in salivary glands of patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I and sicca syndrome. *Rev Med Chil* 133: 1183-90, 2005.
- Carvalho MM, Giozza SP, Muniz AL, Carvalho EM, Araújo MI. Frequência de doenças reumáticas em indivíduos infectados pelo HTLV-I. *Rev Bras Reumatol*, 46: 315-322, 2006.
- Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barrón Y, Carvalho EM and Glesby MJ. Clinical manifestations associated with type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 23: 365-371, 2007.
- De Jesus AR, Luna T, Almeida RP, Machado PR, Carvalho EM. Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses and attenuate pathology in Leishmania and HTLV-I infections. *International Immunopharmacology* 8: 1344-1353, 2008.
- Eguchi K, Origuchi T, Takashima H et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 39: 463-6, 1996.
- Guerin B, Arfi S, Numeric P, Jean-Baptiste G et al. Polyarthritis in HTLV-I-infected patients. A review of 17 cases. *Rev Rhum Engl Ed* 62: 21-28, 1995.
- Hasunuma T, Sumida T, Nishioka K. Human T cell leukemia virus type-I and rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 17: 291-307, 1998.
- Hayase H, Ishizu A, Ikeda H, Miyatake Y, Baba T, Higuchi M, Abe A, Tomaru U and Yoshiki T. Aberrant gene expression by CD25⁺CD4⁺ immunoregulatory T cells in autoimmune-prone rats carrying the human T cell leukemia virus type-I gene. *International Immunology* 17: 677-684, 2005.
- Kato T, Asahara H, Kurokawa MS, Fujisawa K, Hasunuma T, Inone H, Tsuda M, Takahashi S, Motokawa S, Sumida T and Nishioka K. HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy. *Clin Rheumatol* 23: 400-409, 2004.
- Kobari Y, Misaki Y, Setoguchi K, Yamamoto K et al. T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restricted to common clonotypes during disease progression. *International Immunology* 16: 131-138, 2004.
- Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca syndrome and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol* 43: 509-512, 1999.
- Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K et al. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 83: 236, 1992.
- Murphy E, Wang B, Sacher R, Fridey J et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. *Emerging Infectious Diseases* 10: 109-116, 2004.
- Ohyama Y, Nakamura S, Hara H et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-infected T cells in the salivary glands of patients with human T lymphotropic virus type I associated Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 11: 1972-1978, 1998.
- Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, Yamamoto K, Miyasaka N, Osame M, Nishioka K. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* 34:714-21, 1991.
- Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR and Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and Schistosoma mansoni co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99 (Suppl.I): 121-126, 2004.
- Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ and Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infectious Diseases* 4: 7, 2004.
- Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, Uyama E, Tanaka F, Ando M, Araki S, Kawasaki S. T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 2:1220, 1987 .
- Terada K, Katamine S, Eguchi K et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjogren syndrome. *Lancet* 344: 1116-9, 1994.
- Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J et al. T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis and Sjogren syndrome. *Lancet* 1: 177, 1988.
- Yamazaki H, Ikeda H, Ishizu A et al. A wide spectrum of collagen vascular and autoimmune diseases in transgenic rats carrying the env-pX gene of human T lymphocyte virus type I. *International Immunology* 9: 339-46, 1997.
- Yoshihara Y, Tzukazaki T, Osaki M, Nakashima M, Hasui K and Shindo H. Altered expression of inflammatory cytokines in primary osteoarthritis by human T lymphotropic virus type I retrovirus infection: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 6: 347-54, 2004.