

Manifestações clínicas e resposta imune em uma coorte de indivíduos infectados pelo HTLV-1 com alta carga proviral e sem evidência de mielopatia

I. RESUMO

Introdução. A mielopatia associada ao vírus linfotrófico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) (HAM/TSP) é a principal doença neurológica causada pelo HTLV-1, mas outras manifestações clínicas associadas ao vírus estão documentadas em mais de 50% dos indivíduos infectados. Uma alta carga proviral (CPV) é um importante fator de risco para HAM/TSP, mas há uma falta de estudos prospectivos avaliando se os portadores de HTLV-1 com alta carga proviral estão em risco de desenvolver HAM/TSP ou outras doenças relacionadas ao HTLV-1. Neste estudo comparamos a incidência de manifestações clínicas e as concentrações de citocinas nos indivíduos portadores de HTLV-1 com alta e baixa carga proviral. **Métodos.** Trata-se de um estudo de coorte no qual participaram do estudo 30 portadores de HTLV-1 com alta CPV (> 50000 cópias / 10^6 células) e igual número de sujeitos com CPV menor que 50000 cópias / 10^6 células, pareados por sexo e idade (± 5 anos). Eles foram seguidos por 2 a 16 anos (mediana de 11 anos). A CPV foi medida por PCR em tempo real e a produção de IFN- γ , TNF e IL-10 foi quantificado por Elisa em sobrenadantes de células mononucleares não estimuladas. Anormalidades no exame neurológico, desenvolvimento de HAM/TSP, disfunção urinária, doença periodontal, disfunção erétil e o aparecimento de síndrome seca foram registradas anualmente. **Resultados.** Entre os sintomas auto-reportados na avaliação inicial, apenas a presença de parestesias em mãos foi mais frequente no grupo de indivíduos com alta CPV quando comparados com o grupo controle ($p 0,04$). Durante o acompanhamento, não houve diferença na ocorrência de disfunção erétil ou urinária, doença periodontal, síndrome seca, sinais neurológicos entre os dois grupos e nenhum dos pacientes desenvolveu HAM/TSP. A produção de IFN- γ foi maior no grupo com alta CPV (mediana 1308 versus 686 pg/ml, $p < 0,011$) quando comparado ao grupo controle na primeira avaliação. Durante o seguimento houve uma diminuição na carga proviral apenas entre os casos. **Conclusão.** Indivíduos com alta carga proviral acompanhados por um longo período não progrediram para HAM/TSP, nem desenvolveram outras manifestações clínicas relacionadas ao HTLV-1, indicando que outros fatores além da carga proviral estão envolvidos na passagem de células infectadas pelo HTLV-1 do sangue para o sistema nervoso central.

Palavras-chave: mielopatia associada ao HTLV-1; HTLV-1; carga proviral; portadores de HTLV-1; mielopatia

II. SUMMARY

Introduction. The human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) is the main neurologic disease caused by HTLV-1 but other neurologic and clinic manifestations associated to the virus are documented in more than 50% of infected subjects. A high proviral load (PVL) is recognized as a risk factor for HAM but there is a lack of prospective studies evaluating if HTLV-1 carriers with high PVL are at risk to develop HAM/TSP or other HTLV-1 related diseases. In this study we compare the incidence of clinic manifestations and the cytokine levels in HTLV-1 carries with high and low proviral load. **Methods.** Participants were 30 HTLV-1 high PVL carriers (> 50,000 copies/10⁶PBMC) and equal number of subjects with PVL lower than 50,000 copies/10⁶PBMC. They were followed by 3 to 16 years (median of 11 years). The PVL was measured by real time PCR and IFN- γ , TNF and IL-10 levels were quantified by Elisa in supernatants of unstimulated mononuclear cells at entry and at the end of the follow-up. Abnormalities in the neurologic examination, development of HAM/TSP, urinary dysfunction, erectile dysfunction, periodontal disease and the occurrence of sicca syndrome were recorded annually. **Results.** Among the self-reported symptoms in the initial evaluation, only the presence of paresthesia on hands was more frequent in the group with high PVL (p .04). The production of IFN- γ was higher in the group with high PVL group (median 1308 versus 686pg/ml, p<.011) when compared to the control group in the first assessment. During the follow-up there was a decreasing in the proviral load only among the cases. Moreover, there was no difference in the occurrence of urinary or erectile dysfunction, periodontal disease, sicca syndrome, neurologic signs between the two groups and non-patients developed HAM/TSP. **Conclusion.** HTLV-1 carries with high proviral load and with exaggerated inflammatory response may not progressed to HAM/TSP, indicating that other factors in addition to the proviral load are involved in the passage of HTLV-1 infected cells from the blood to the central nervous system.

Keywords: HTLV-1 associated myelopathy; HTLV-1; proviral load; HTLV-1 carriers; myelopathy

Tabela 1 - Características Demográficas, Aspectos Epidemiológicos e Clínicos em Indivíduos Infectados pelo HTLV-1 sem HAM/TSP Classificados de acordo com a Carga Proviral na Admissão

Características	Carreadores com alta carga proviral (n 30)	Carreadores com baixa carga proviral (n 30)	p valor
Sexo feminino	20 (66,7%)	20 (66,7%)	
Idade em anos na última avaliação (média ± desvio padrão)	55,5 (±11,6)	56,2 (±11,2)	0,81 ^c
Encaminhamento			0,19 ^a
Banco de sangue	18 (60%)	24 (80%)	
Outras clínicas	1 (3,3%)	0	
Parentes	1 (3,3%)	2 (6,7%)	
Outros	10 (33,3%)	4 (13,3%)	
Transusão sanguínea	4 (13,8%)	1 (3,3%)	0,19 ^b
Anos de acompanhamento (mediana [intervalo interquartil])	11 (8,5 - 13)	11,5 (8 - 12)	0,57 ^c
Comorbidades			
Diabetes	4 (13,3%)	3 (10%)	>0,99 ^b
Hipotireoidismo	3 (10%)	1 (3,3%)	0,61 ^b
Osteoartrite	7 (23,3%)	13 (43,3%)	0,10 ^a
Infecção pelo Vírus B	0	1(3,3%)	>0,99 ^b
Infecção pelo Vírus C	0	1 (3,3%)	>0,99 ^b

a Teste de χ^2 ; b Teste exato de Fisher; c Teste U de Mann-Whitney

Tabela 2. Análise Comparativa de Indivíduos Portadores de HTLV-1 com Alta e Baixa Carga Proviral por Ocasão da Admissão e na Última Avaliação

Características clínicas	Baixa carga proviral			Alta carga proviral			Comparação entre grupos	
	Admissão	Avaliação final	p valor ^a	Admissão	Avaliação final	p valor ^a	Admissão p valor	Avaliação final p valor
Sintomas urológicos	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1	5 (16,7%)	5 (16,7%)	1	>0,99 ^b	>0,99 ^b
Esforço miccional	3 (10%)	0	0,25	1 (3,3%)	2 (6,7%)	>0,99	0,61 ^b	0,49 ^b
Urgência	1 (3,3%)	0	>0,99	0	0	---	>0,99 ^b	---
Incontinência por esforço	0	0	---	3 (10%)	1 (3,3%)	0,63	0,24 ^b	>0,99 ^b
Disfunção erétil	0	3/10 (30%)	0,25	0	0	---	---	0,21 ^b
Outros	0	1 (3,3%)	>0,99	1 (3,3%)	2 (6,7%)	>0,99	>0,99 ^b	>0,99 ^b
Sintomas/sinais neurológicos								
Dificuldade em correr	2 (6,7%)	6 (20%)	0,22	3 (10%)	5 (16,7%)	0,69	>0,99 ^b	0,74 ^c
Dificuldade em deambular	0	3 (10%)	0,25	1 (3,3%)	2 (6,7%)	>0,99	>0,99 ^b	>0,99 ^b
Parestesias nas mãos	2 (6,7%)	4 (13,3%)	0,68	8 (26,7%)	5 (16,7%)	0,51	0,04 ^c	>0,99 ^b
Parestesias nos pés	2 (6,7%)	4 (13,3%)	0,68	7 (23,3%)	6 (20%)	>0,99	0,14 ^b	0,49 ^c
Hiperreflexia bicipital	4 (13,3%)	2 (6,7%)	0,5	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1	0,35 ^c	>0,99 ^b
Hiperreflexia patelar	4 (13,3%)	5 (16,7%)	>0,99	5 (16,7%)	7 (23,3%)	0,62	>0,99 ^b	0,52 ^c
Sinal de Babinski	0	0		0	0			
Sintomas reumatológicos								
Dor articular								
Monoarticular	1/28 (3,6%)	4 (13,3%)	0,5	2 (6,7%)	5 (16,7%)	0,37	>0,99 ^b	>0,99 ^b
Oligoarticular	1/28 (3,6%)	3 (10%)	0,62	1 (3,3%)	7 (23,3%)	0,07	>0,99 ^b	0,16 ^c
Poliarticular	0/28	2 (6,7%)	0,5	0	1 (3,3%)	>0,99	---	>0,99 ^b
Xerostomia	4 (13,3%)	6/23 (26,1%)	0,68	3 (10%)	9/25 (36%)	0,03	>0,99 ^b	0,46 ^c
Xeroftalmia	6/29 (20,7%)	6 (20%)	>0,99	5 (16,7%)	13 (43,3%)	0,06	0,69 ^c	0,052 ^c
Doença periodontal	6/16 (37,5%)	12/21 (57,1%)	>0,99	11/24 (45,8%)	12/24 (50%)	>0,99	0,60 ^c	0,63 ^c

a Teste de McNemar; b Teste exato de Fisher; c Teste de χ^2

Monoarticular – acometimento isolado de uma articulação; oligoarticular: 2 a 4 articulações; poliarticular: 5 ou mais articulações.

Tabela 3: Análise Comparativa entre a Carga Proviral Basal e na Última Avaliação no Grupo de Casos e Controles

	Carga proviral basal*	Carga proviral na última avaliação*	p valor ^a
Portadores com alta carga proviral	120.848 [79.583,75 – 192.800,25] ^Δ	71.896 [21.710 – 156.828,75] [¥]	0,02
Portadores com baixa carga proviral	4.821 [937 - 27.604] ^Δ	6.141 [461,5 – 27.851,5] [◇]	>0,99

a Teste T de Wilcoxon; ^Δ n = 30; [¥] n = 26; [◇] n = 25

* Expresso como número de cópias de HTLV-1 por 10⁶ células sanguíneas mononucleares periféricas; mediana (intervalo interquartil)

Figura 2a-c. Concentração de citocinas em sobrenadantes de culturas de células mononucleares não estimuladas de portadores de HTLV-1 com alta e baixa carga proviral por ocasião da admissão no estudo e na última avaliação.

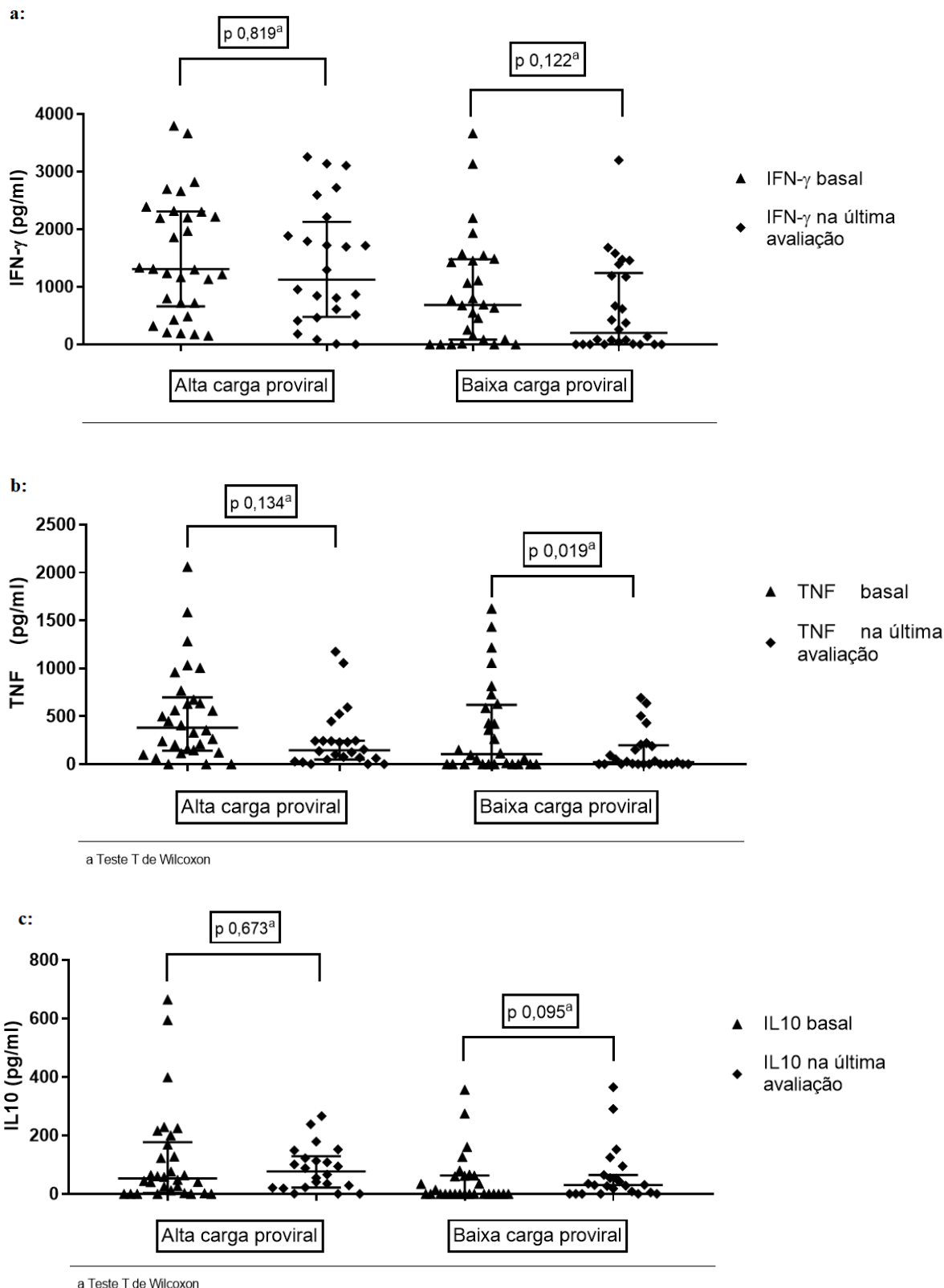
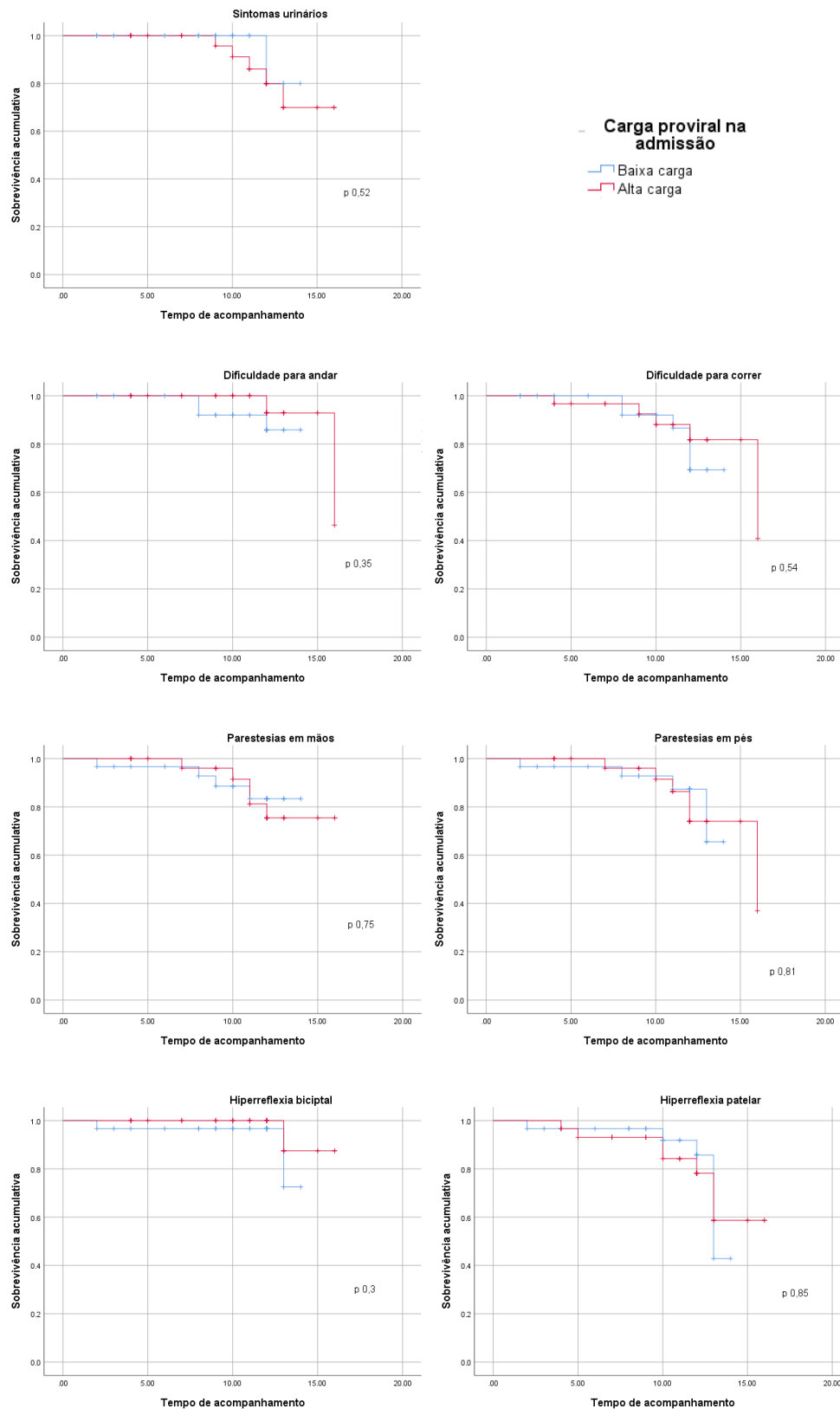


Tabela 4. Correlação de Spearman entre as citocinas e carga proviral nos indivíduos por ocasião da admissão e na avaliação final

Correlações	Alta carga proviral		Baixa carga proviral	
	Admissão	Última avaliação	Admissão	Última avaliação
IFN-γ x CPV	-0,013 (0,95)	-0,235 (0,29)	0,554 (<0,01)	0,659 (<0,001)
TNF x CPV	0,117 (0,54)	0,002 (0,99)	0,299 (0,12)	0,437 (0,03)
TNF x IFN-γ	0,450 (0,01)	0,721 (< 0,01)	0,641 (<0,01)	0,605 (<0,01)
IL10 x IFN-γ	0,300 (0,11)	0,768 (<0 ,01)	0,455 (0,01)	0,318 (0,14)
TNF x IL10	0,483 (0,007)	0,451 (0,035)	0,358 (0,06)	0,458 (0,028)

Os índices "r" são mostrados e os quadrados preenchidos indicam correlações significativas (p)
CPV: carga proviral

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para os principais sintomas nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, conforme carga proviral na admissão.



Tempo de acompanhamento em anos