

Características distintivas entre mielite transversa associada à neuromielite óptica e mielopatia associada ao HTLV-1: uma revisão sobre aspectos clínicos e imunológicos

Distinguishing characteristics between transverse myelitis associated with neuromyelitis optica and HTLV-1-associated myelopathy: a review on clinical and immunological features

Características distintivas entre mielitis transversa asociada a neuromielitis óptica y mielopatía referente al HTLV-1: una revisión de los aspectos clínicos e inmunológicos

Felipe von Glehn^{1,2},
Jorge Casseb^{3,4},
Carlos O Brandão^{1,2},
Alessandro S Farias¹,
Augusto C P de Oliveira^{4,5}
Leonilda M B Santos¹

¹Unidade de Neuroimunologia, Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, Campinas, Brasil.

²Departamento de Neurologia, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, Campinas, Brasil.

³Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil.

⁴Unidade de Doenças Neuroinfecciosas, Departamento de Medicina Interna, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, Campinas, Brasil.

Corresponding: Felipe von Glehn and Leonilda M. B. Santos.
Neuroimmunology Unit, Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes – UNICAMP, Rua Monteiro Lobato, 255, Campinas, SP Brazil, CEP 13083-970, E-mail: fglehn@terra.com.br, leonilda@unicamp.br

Received 15 December 2012

Received in revised form 13 January 2013

Accepted 20 January 2013

Resumo

A neuromielite óptica (NMO) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (do inglês, HAM/TSP) são doenças inflamatórias do sistema nervoso central. A NMO é uma síndrome de etiologia autoimune, ainda não muito bem definida, e a HAM/TSP é considerada uma doença imunomediada associada à infecção pelo retrovírus HTLV-1, evoluindo com apresentações clínicas distintas. Recentemente, alguns casos agudos de mielite transversa e/ou neurite óptica durante o curso da HAM/TSP foram descritos, com evolução clínica semelhante à NMO, e denominados variante aguda da HAM/TSP. Estes relatos levantaram a possibilidade do HTLV-1 estar relacionado a surtos de NMO, pelo fato de doenças autoimunes frequentemente serem desencadeadas por infecções virais em indivíduos geneticamente susceptíveis, e ambas as doenças apresentarem prevalências elevadas, coincidentemente, em certas áreas do globo. O presente estudo tem como objetivo revisar os casos agudos de HAM/TSP e discutir os aspectos clínicos, patológicos e laboratoriais da mielopatia associada ao HTLV-1 e da NMO.

Palavras-chave: Neuromielite óptica; paraparesia espástica tropical, vírus 1 linfotrópico T humano.

Abstract

Neuromyelitis optica (NMO) and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) are inflammatory diseases of the central nervous system. NMO is a syndrome of autoimmune etiology still not well defined and HAM/TSP is considered an immune-mediated disease associated with the infection of the HTLV-1 retrovirus, evolving with different clinical presentations. Recently, some acute cases of transverse myelitis and/or optic neuritis during the course of HAM/TSP were described, with a clinical evolution similar to NMO and were called acute variant of HAM/TSP. These reports raised the possibility that HTLV-1 is related to NMO attacks due to the fact that autoimmune diseases are frequently triggered by viral infections in genetically susceptible individuals and that both diseases present high prevalences, coincidently, in certain areas of the world. The objective of the present study is to review acute cases of HAM/TSP and discuss clinical, pathological and laboratory features of HTLV-1-associated myelopathy and NMO.

Keywords: Neuromyelitis optica; tropical spastic paraparesis, human T-lymphotropic virus 1.

Resumen

La neuromielitis óptica (NMO) y la mielopatía vinculada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (del inglés, HAM/TSP) son enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central. La NMO es un síndrome de etiología autoinmune, todavía no definida muy bien, y la HAM/TSP es considerada como siendo una enfermedad inmunomediada vinculada a la infección por el retrovirus HTLV-1, evolucionando con diferentes presentaciones clínicas. Recientemente, se describieron algunos casos agudos de mielitis transversal y/o neuritis ópticas durante el curso de la HAM/TSP, con evolución clínica semejante a la NMO y denominados variación aguda de la HAM/TSP. Estos relatos indicaron la posibilidad de que el HTLV-1 pueda estar relacionado con ataques de NMO, por el hecho de que las enfermedades autoinmunes son desencadenadas, frecuentemente, por infecciones virales en individuos genéticamente susceptibles, y ambas enfermedades mostraron preponderancias altas, como coincidencia, en ciertas regiones del mundo. Este estudio tiene como objetivo revisar los casos agudos de HAM/TSP y analizar los aspectos clínicos, patológicos y de laboratorio de la mielopatía vinculada al HTLV-1 y de la NMO.

Palabras-clave: Neuromielitis óptica; paraparesia espástica tropical, virus 1 linfotrópico T humano.

Introdução

Neuromielite óptica (NMO) é uma doença inflamatória autoimune primária do sistema nervoso central (SNC) de etiologia ainda não bem esclarecida, definida por surto, recorrente ou não, de mielite transversa e neurite óptica.^{1,2} Em 60 a 80% dos casos, a NMO está associada à presença de anticorpos contra o principal canal de água do SNC, a aquaporina 4 (AQP4), considerada não apenas um biomarcador, mas um importante agente na fisiopatologia da doença.^{3,4} A observação de casos de síndromes agudas isoladas de mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE), com lesões contínuas envolvendo três ou mais corpos vertebrais vistas pela imagem por ressonância magnética (IRM) de medula, ou de neurite óptica recorrente (NOr), associados ou não à presença de anticorpos anti-AQP4, levou a uma nova classificação em 2006, proposta por Wingerschuk e colaboradores. Essas síndromes (NMO, MTLE e NOr) foram classificadas de uma forma mais ampla como distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO)⁵. As formas incompletas de NMO (MTLE e NOr) apresentam soropositividade para o anticorpo anti-AQP4 em aproximadamente 60%⁶ e em 5-25% dos casos,⁷⁻⁹ respectivamente, e a sua presença determina um alto risco para evolução para forma clássica da NMO.

Paraparesia espástica tropical e mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) é uma doença inflamatória imunomediada predominantemente do SNC, porém relacionada a um retrovírus, o vírus linfotrópico de células T tipo 1 (HTLV-1). A manifestação clínica mais frequente é caracterizada por uma paraparesia espástica com evolução progressiva e crônica, com graus variáveis de alterações sensoriais, distúrbios urinários, constipação intestinal e disfunção erétil.¹⁰ A fisiopatologia da HAM/TSP não está completamente elucidada, mas um dos principais mecanismos sugeridos envolve uma reação inflamatória mediada por linfócitos T citotóxicos, induzida ou não por antígenos do HTLV-1 expressos pelas células T CD4⁺ infectadas. Essa resposta imune atua na eliminação do vírus, mas ao mesmo tempo, a inflamação resultante contribui para a lesão do tecido nervoso ao nível medular.^{11,12,13}

Recentemente, surgiram casos na literatura de indivíduos portadores assintomáticos do HTLV-1 ou com a forma clássica de HAM/TSP, que apresentavam uma evolução aguda de mielite transversa acompanhada ou não de neurite óptica, uma apresentação considerada atípica da forma clássica de mielopatia associada ao HTLV-1.¹⁴⁻¹⁹ Consequentemente, essas síndromes clínicas receberam a denominação de HAM/TSP variante aguda. Esses relatos levantaram a possibilidade do vírus HTLV-1 estar

relacionado a surtos de NMO, pelo fato de doenças autoimunes frequentemente serem desencadeadas por infecções por micro-organismos, como agentes virais, em indivíduos geneticamente suscetíveis, através de mimetismo molecular com antígenos próprios; e ambas as doenças apresentarem prevalências elevadas, coincidentemente, em certas áreas do globo. O presente estudo objetiva revisar os casos agudos de HAM/TSP e discutir os aspectos clínicos, patológicos e laboratoriais da mielopatia associada ao HTLV-1 e aos DENMO.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos estimam 15 a 20 milhões de indivíduos infectados pelo HTLV-1 no mundo,^{20,21} sendo as maiores prevalências observadas em alguns países da Ásia, África e América Latina.¹³ Coincidentemente, apesar de poucos estudos populacionais epidemiológicos, a prevalência de DENMO é maior em pacientes asiáticos, afrodescendentes e hispânicos quando comparados com caucasianos.^{9,22,23} É observada também uma predileção, em ambas as doenças, pelo sexo feminino.^{13,24}

No Brasil, a infecção pelo vírus HTLV-1 já foi demonstrada em todas as regiões geográficas. Estudos nacionais com doadores de sangue demonstraram uma prevalência total de 0,45%, estimando-se que cerca de um milhão de brasileiros são portadores do HTLV-1.²⁵⁻²⁷ Os casos registrados no Brasil de HAM/TSP, assim como de DENMO, predominam em afrodescendentes e pacientes do sexo feminino.²⁸⁻³²

Revisão de casos relacionados com síndromes agudas associadas à infecção pelo HTLV-1

Ao revisarmos a literatura na base de dados Pubmed, encontramos seis relatos de casos escritos na língua inglesa. O primeiro caso registrou um surto de neurite óptica à esquerda em uma paciente de 50 anos, que vinha em acompanhamento por HAM/TSP clássica, com anticorpos anti-HTLV-1 detectados no LCR e soro. A paciente apresentou súbita diminuição da acuidade visual, com exame clínico e imagem por IRM de crânio confirmando neurite óptica retrobulbar e excluindo outras possíveis etiologias. Na época, não existia a pesquisa do anticorpo anti-AQP4.¹⁴ O segundo caso foi publicado em 2003 e apresentou o primeiro estudo anatomopatológico de um caso de HAM/TSP aguda. Um paciente de 52 anos desenvolveu um quadro clínico de mielite transversa associada à presença de anti-HTLV-1 no LCR e soro. Evoluiu a óbito por sepse após 11

meses de acompanhamento e o estudo anatomopatológico demonstrou infiltrados inflamatórios perivasculares e parenquimatosos envolvendo a coluna lateral da medula torácica baixa, associados à vacuolização da substância branca, características anatomopatológicas dos pacientes com HAM/TSP clássica. Ainda não existia pesquisa de anti-AQP4.¹⁵ O caso foi descrito como variante aguda da HAM/TSP.

Puccioni-Sohler e colaboradores descreveram o terceiro caso relatando uma paciente com surto de mielite transversa, que evoluiu com óbito por sepse após três meses de seguimento. Na investigação, foram detectados anticorpos anti-HTLV e carga proviral para o HTLV-1 maior no LCR que no soro. O estudo anatomopatológico evidenciou lesões características da HAM/TSP na medula torácica e infiltrados linfocitários perivasculares envolvendo não só medula, mas também encéfalo, fígado, músculos e glândula adrenal.¹⁶

O quarto caso apresentou um paciente portador assintomático de HTLV-1 que evoluiu para MTLE, envolvendo seis corpos vertebrais, com anticorpo anti-HTLV-1 positivo no LCR e soro. O paciente foi tratado inicialmente com corticosteroides e na evolução, com interferon alfa. Após três anos, evoluiu com neurite óptica e novo surto medular. Na investigação, foram detectados altos títulos séricos do anticorpo anti-AQP4.¹⁷ O quinto caso foi de um paciente de 51 anos com antecedente de neurite óptica bilateral grave e atrofia importante da camada de fibras nervosas retinianas avaliada pela tomografia de coerência óptica (do inglês, OCT). Após cinco anos, apresentou quadro medular agudo, envolvendo medula de C2 a T1 demonstrado pela imagem por IRM, com pesquisa sérica do anticorpo anti-AQP4 negativa e presença de títulos de anti-HTLV-1 maior no LCR que no soro.

Houve remissão parcial dos sinais e sintomas após pulsoterapia com corticosteroides.¹⁸ O sexto e último caso relatou a síndrome clínica de uma paciente de 19 anos, com episódios de neurite óptica recorrente, que evoluiu, posteriormente, com encefalopatia. A carga proviral do HTLV-1 foi maior no LCR que no soro e a avaliação dos anticorpos anti-AQP4 mostrou títulos elevados. Uma biópsia cerebral demonstrou lesões desmielinizantes ativas necrotizantes e ausência de AQP4, padrão característico de NMO¹⁹ (tabela 1).

Analisando os seis casos, o estudo anatomopatológico foi o que melhor definiu o diagnóstico final, se variante aguda de HAM/TSP ou DENMO. São características da HAM/TSP infiltrados linfomonocitários parenquimatosos e perivasculares, com predomínio de linfócitos T CD8⁺, T CD4⁺ e B, na substância branca e cinzenta medular, mais localizados nas colunas laterais e posteriores da medula torácica, com vacuolização da substância branca circunferencial. Pode ser encontrada também inflamação sistêmica com infiltrados linfomonocitários envolvendo músculos, glândulas e fígado.^{15,16,33} Por outro lado, nos DENMO, predominam lesões desmielinizantes na substância branca medular, tronco cerebral e nervos ópticos, com infiltrado de neutrófilos e eosinófilos e deposição perivascular de imunoglobulinas IgG e IgM e componentes ativados do complemento. Essas lesões podem evoluir para necrose tecidual, associada à formação de cavidade, e coincidem com as áreas de maior concentração de AQP4.^{34,35} Portanto, a existência de dois padrões histopatológicos distintos, um imunocelular e outro imuno-humoral, facilita a definição diagnóstica dos casos atípicos.³⁵

A carga proviral do HTLV-1 foi também um parâmetro muito utilizado. Os achados da literatura demonstraram que pacientes

Tabela 1. Relatos de caso sobre infecção pelo HTLV-1 e quadro clínico de mielite e/ ou neurite optica.

Estudos	idade, sexo	Apresentação clínica	anti-HTLV-1/ou carga pro-viral	anti-AQP4
Yoshida Y. et al., 1998 ¹⁴	50,M	HAM/TSP típico durante 3 anos. Evoluiu com neurite óptica aguda, confirmada pela IRM de crânio.	LCR>Soro	ND
Kasahata N. et al., 2003 ¹⁵	52,H	Mielite transversa aguda com lesão medular extensa maior que 6 corpos vertebrais. Depois do óbito, estudo anatomopatológico indicou lesões típicas de HAM/TSP.	LCR>Soro	ND
Puccioni-Sohler M. et al., 2003 ¹⁶	41, M	Mielite transversa aguda. TC de crânio normal. Depois do óbito, estudo anatomopatológico indicou lesões típicas de HAM/TSP.	LCR>Soro	ND
Koga M. et al., 2009 ¹⁷	56, M	NO e mielite transversa recorrente, IRM de medula com lesão extensa maior que 6 corpos vertebrais. IRM de crânio demonstrou lesões desmielinizantes periventriculares.	LCR>Soro	positivo/título alto 1:32.768
Olindo S. et al., 2009 ¹⁸	51, M	NO e mielite, IRM de medula indicou lesão extensa envolvendo 7 corpos vertebrais. OCT indicou atrofia de camada de fibras nervosas retiniana bilateral e assimétrica. IRM de crânio normal.	LCR>Soro	Negativo
Symmonds M. et al., 2012 ¹⁹	19, M	Neurite optica recorrente e encefalopatia subaguda. IRM de crânio demonstrou lesões desmielinizantes periventriculares. Biopsia cerebral compatível com NMO.	LCR>Soro	positivo/título alto 1:45.000

ND: não disponível; LCR: líquido cefalorraquiano; IRM: Imagem por ressonância magnética; OCT: Tomografia de coerência óptica; HAM/TSP: paraplegia espástica tropical

com a doença HAM/TSP apresentam maior carga proviral nos linfócitos do sangue periférico do que portadores assintomáticos. Um grupo francês demonstrou ainda que mesmo entre os pacientes com HAM/TSP, aqueles com uma evolução do quadro clínico motor mais rápida, apresentaram maior carga proviral em comparação aos que possuíam progressão mais lenta.³⁶ Entretanto, alguns autores sugerem que uma carga proviral mais elevada no LCR em relação ao sangue periférico reflete melhor a inflamação que ocorre no SNC dos pacientes com HAM/TSP.^{37,38} Em 2001, um interessante estudo propôs um protocolo de investigação diagnóstica para pacientes infectados pelo HTLV-1 e com distúrbios neurológicos. Esse protocolo envolveu a combinação dos resultados do índice de IgG de anticorpos específicos anti-HTLV-1 no LCR e soro, detecção de bandas oligoclonais de IgG restritas ao LCR e a pesquisa da carga proviral do HTLV-1 no LCR. A associação desses dados no algoritmo proposto resultou em sensibilidade de 96% e especificidade de 100% para o diagnóstico de HAM/TSP,³⁹ e, portanto, pode auxiliar na definição diagnóstica entre casos de portadores assintomáticos de HTLV-1, acometidos pelos DENMO e casos de variante aguda de HAM/TSP.

Estudo de anti-AQP4 em pacientes com HAM/TSP

O HTLV-1 é um vírus de baixa virulência e a maioria dos indivíduos infectados não desenvolve doença, permanecendo assintomática pelo resto das suas vidas. Não está claro ainda porque menos de 5% dos pacientes infectados poderão desenvolver HAM/TSP, leucemia/linfoma de células T do adulto (do inglês, ATL), uveíte e/ou outras manifestações inflamatórias. Devido à ausência de marcadores específicos correlacionando lesões do SNC e o HTLV-1, fica difícil associar apresentações clínicas atípicas de HAM/TSP ou outras manifestações neurológicas com a sua simples infecção. Assim, nos casos de evolução aguda/subaguda de mielite transversa, tem-se tentado associar o HTLV-1 como agente etiológico, após detecção de títulos mais elevados de anticorpos específicos ou carga proviral no LCR do que no sangue periférico ou ainda, utilizando a combinação do índice de IgG para anticorpos específicos anti-HTLV-1.⁴⁰ Porém, existem casos de portadores assintomáticos com elevada carga proviral no sangue periférico, sem qualquer manifestação neurológica,^{40,41} ou ainda, dificuldades técnicas e financeiras para a realização da pesquisa da carga proviral em áreas distantes dos grandes centros. Esses aspectos indicam a necessidade de mais estudos na busca de possíveis biomarcadores específicos para compreensão dos fenômenos envolvidos na infecção pelo HTLV-1 e lesões do SNC, assim como ocorreu nos DENMO após a descoberta do anticorpo anti-AQP4.⁴

No caso da NMO, já foram demonstrados casos de aparecimento de anticorpo anti-AQP4 precedidos por infecções virais e bacterianas.^{42,43} Para verificar se o HTLV-1 poderia agir como desencadeador dos DENMO, nosso grupo investigou a presença de anticorpos anti-AQP4 em 22 indivíduos portadores assintomáticos de HTLV-1 e 26 com HAM/TSP, sendo que três deles eram coinfectados com HIV e/ou vírus da hepatite C. Um paciente apresentou HAM/TSP aguda, com história de NO de repetição e mielite transversa. Não detectamos anti-AQP4 nos casos estudados³². Fizemos também a pesquisa de anticorpo anti-HTLV-1 em um grupo de pacientes com diagnóstico de DENMO clínico

e soropositivo para anti-AQP4 e nenhum desses pacientes apresentou anticorpo anti-HTLV-1 detectável.³² Esses achados nos permitiram concluir que o HTLV-1 não parece ser um agente viral comum desencadeador de DENMO; que anti-AQP4 não está comumente envolvido na fisiopatogenia da mielopatia associada ao HTLV-1; que em áreas com alta prevalência de infecção pelo HTLV-1 e casos de DENMO, como o Brasil, pacientes com quadro clínico atípico de HAM/TSP deveriam ser investigados para presença do anticorpo anti-AQP4 para melhor definição diagnóstica e proposta terapêutica adequada.

O teste de linfoproliferação espontânea é outro teste laboratorial que pode ajudar a diagnosticar HAM/TSP.⁴⁴ Como o HTLV-1 promove a hiperativação das células T, induzindo-as a secretarem citocinas inflamatórias como IL-2, IL-15, TNF-alfa e INF-gama, além de aumentarem a expressão do receptor de IL-2⁴⁵, o teste de linfoproliferação detecta aumento significativo da proliferação espontânea, sem estímulo, de linfócitos em cultura de pacientes com HAM/TSP quando comparados a controles sadios, portadores assintomáticos do HTLV-1 e na coinfecção HIV/HTLV-1, ao mesmo tempo em que apresentam uma menor resposta aos estímulos inespecíficos, como a fito hemaglutinina (PHA) e aos específicos, como o antígeno candidina (CMA). Existe também um aumento da linfoproliferação espontânea em menor grau, mas significativo, dos portadores assintomáticos comparados com os controles. Interessante é que o HIV provoca uma menor resposta proliferativa de linfócitos T, e na coinfecção HTLV-1/HIV, os linfócitos voltam a ficar hiper-reativos.⁴⁴ No caso da NMO, não existe aumento da resposta linfoproliferativa espontânea quando comparado a controles sadios.⁴⁶

Outros dados que poderiam auxiliar na diferenciação diagnóstica entre os casos de HAM/TSP aguda e DENMO com clínica de neurite óptica seria o estudo da camada de fibras nervosas retinianas pela OCT. A literatura tem demonstrado uma atrofia retiniana importante e específica logo após os primeiros episódios de NO nos pacientes com DENMO independente da presença do anticorpo anti-AQP4⁴⁷⁻⁵⁰ (figura 1). Dos seis casos revisados da literatura, em quatro foram relatados episódios de neurite óptica. Apenas o caso do grupo francês¹⁸ realizou investigação complementar com OCT e o padrão apresentado foi de atrofia importante da camada de fibras nervosas de forma assimétrica, semelhante ao padrão de NO de DENMO. Não encontramos estudos de OCT em pacientes com HAM/TSP, provavelmente devido à apresentação oftalmológica mais comum relacionada ao HTLV-1 ser predominantemente a uveíte e não as alterações próprias do nervo óptico. Como a atrofia da camada de fibras nervosas retinianas é maior nos DENMO mesmo após comparação com a atrofia observada na esclerose múltipla remitente-recorrente,⁵⁰ a OCT pode ser uma boa ferramenta para ajudar no diagnóstico diferencial com a HAM/TSP aguda.

Os dados apresentados indicam que o HTLV-1 não seria um desencadeador de DENMO, uma doença autoimune, porém a coexistência das duas doenças poderia alterar a evolução natural delas, piorando a sua apresentação clínica. Nos dois únicos casos que apresentaram o anticorpo anti-AQP4, eles foram detectados em altos níveis, ultrapassando o limite máximo de titulação do método utilizado. Níveis elevados de anti-AQP4 estão associados a pior evolução clínica e riscos de surtos de mielite e/ou NO.^{2,43} Além disso, os pacientes apresentaram múltiplas lesões desmielinizantes na substância branca encefálica

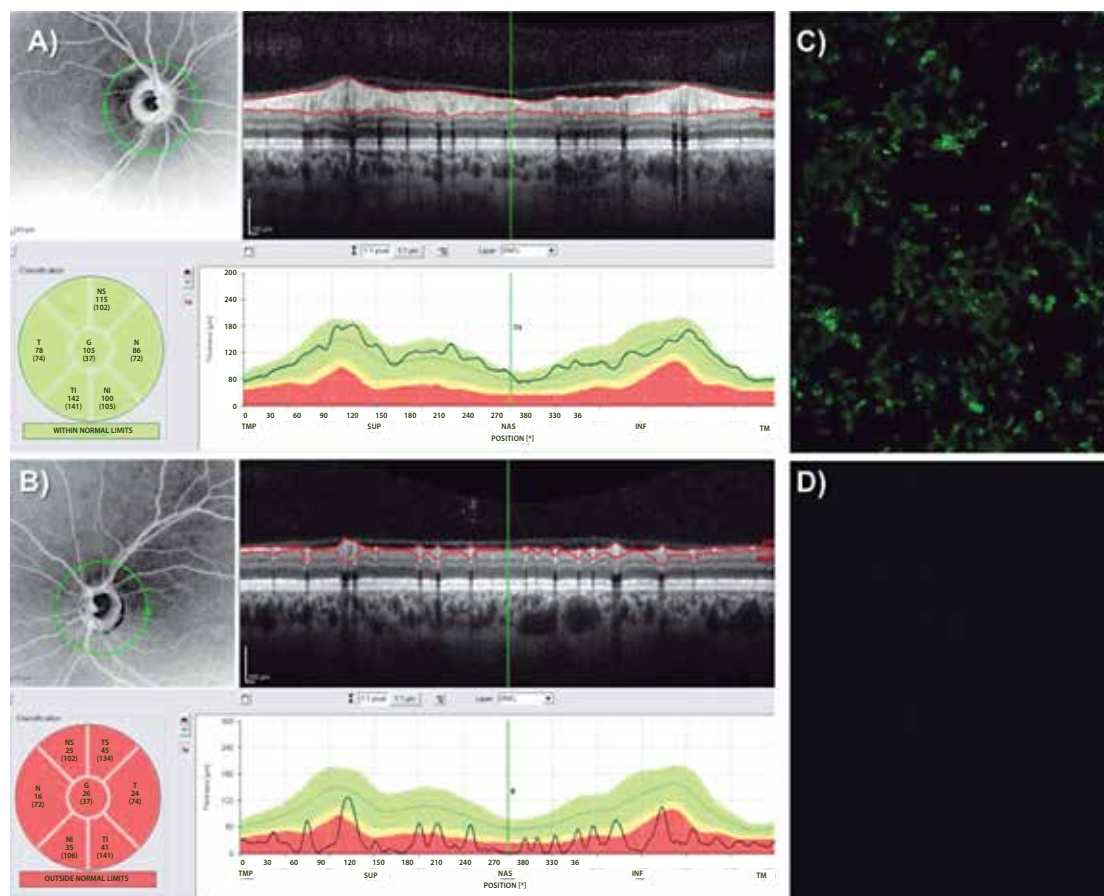


Figura 1. Exames paraclínicos utilizados para diferenciação entre DENMO e HAM/TSP. A e B representam exame de OCT de paciente com DENMO. A) Demonstra um exame normal. B) Representa uma retina com atrofia importante da camada de fibras nervosas. Comparando os exames A e B, nota-se uma atrofia envolvendo todos os seis campos retinianos (temporal, temporal superior, temporal inferior, nasal, nasal superior e nasal inferior) do olho afetado (fotos do ambulatório de Retinopatologia, UNICAMP). C e D representam o estudo de Imunofluorescência indireta em células HEK293 transfectadas com o gene da aquaporina 4 humano. C) Demonstra exame positivo para o anticorpo anti-AQP4 em um paciente com DENMO. D) Representa um exame normal, sem a presença do anticorpo anti-AQP4 (fotos do laboratório de Neuroimunologia, UNICAMP).

vista na IRM de crânio.^{17,19} Esses níveis elevados de anti-AQP4 poderiam estar relacionados à coestimulação de linfócitos B por células T hiperativadas pela infecção pelo HTLV-1, através do seu aumento da expressão de receptores de TNF-alfa, dentre outros mecanismos, o que levaria à maior produção de anticorpos derivados dessas células B estimuladas.⁵¹ Porém, mais estudos são necessários para definir se a infecção pelo HTLV-1 se traduz em um fator de pior prognóstico para DENMO. Diante do exposto, a mielopatia associada à variante aguda da HAM/TSP e aquela associada ao anticorpo anti-AQP4 são entidades clínicas distintas, porém existe a possibilidade da

infecção pelo HTLV-1 piorar a evolução e determinar um pior prognóstico dos pacientes com DENMO.

Conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesses na realização deste trabalho. Este estudo recebeu apoio financeiro das agências FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e CNPq (Comissão Nacional de Pesquisas). Os financiadores não possuem qualquer influência no desenho do estudo, preparo do manuscrito e submissão do artigo.

Referências

- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53(5):107-14.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14. Disponível em: Acesso em (10/12/2012).
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451):106-12.
- Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(7):383-92.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9):805-15.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008; 65(1):78-83.
- Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008;70 (23):2197-200.

8. Jarius S, Frederikson J, Waters P et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2010;1(2):298:158-62.
9. Petzold A, Pittock S, Lennon V et al. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:109-11.
10. Osame M, Usuku K, Izumo S et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986;1(8488):1031-2.
11. Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, Fauci AS, Koenig S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature.* 1990;348(6298):245-8.
12. Hanon E, Hall S, Taylor GP et al. Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood.* 2000;95(4):1386-92.
13. Verdonck K, González E, Van Dooren S et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(4):266-81.
14. Yoshida Y, Saiga T, Takahashi H, Hara A. Optic neuritis and human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: a case report. *Ophthalmologica.* 1998; 212(1):73-6.
15. Kasahata N, Shiota J, Miyazawa Y, Nakano I, Murayama S. Acute human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: a clinicopathologic study. *Arch Neurol.* 2003;60(6):873-6.
16. Puccioni-Sohler M, Chimelli L, Merçon M et al. Pathological and virological assessment of acute HTLV-I-associated myelopathy complicated with encephalopathy and systemic inflammation. *J Neurol Sci.* 2003;207(1-2):87-93.
17. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Negoro K, Kanda T. Neuromyelitis optica with HTLV-1 infection: different from acute progressive HAM? *Intern Med.* 2009; 48(13):1157-9.
18. Olindo S, Bonnan M, Merle H et al. Neuromyelitis optica associated with subacute human T-lymphotropic virus type 1 infection. *J Clin Neurosci.* 2010;17(11):1449-51.
19. Symmonds M, Nirmalanathan N, Taylor GP, Bridges LR, Schon F. Devastating aquaporin-4 and HTLV-1-associated necrotizing encephalopathy. *J Neurol.* 2012; 259 (12):2732-5.
20. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer.* 2007;21(7):270-80.
21. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388. Acesso em (01/02/2013).
22. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):117-27.
23. Cabre P, Heinzlef O, Merle H et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology.* 2001;56(4):507-14.
24. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(2-1):18-23.
25. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion.* 1997;37(2): 242-3.
26. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Interdisciplinary HTLV Research Group. 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.
27. Kaplan JE, Osame M, Kubota H et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1096-101.
28. Lana-Peixoto MA, Lana Peixoto MI. Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? *Arq Neuropsiquiatr.* 1992;50(4):419-25.
29. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(4):429-35.
30. Kashima S, Alcantara LC, Takayanagui OM et al. Distribution of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtypes in Brazil: genetic characterization of LTR and tax region. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22(10):953-59.
31. Adoni T, Lino AM, da Gama PD et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler.* 2010;16 (1):81-6.
32. von Glehn F, Jarius S, Penalva de Oliveira AC et al. Aquaporin-4 antibodies are not related to HTLV-1 associated myelopathy. *PLoS One.* 2012;7(7):e39372.
33. Iwasaki Y. Pathology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 1990;96(1):103-23.
34. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002;125(Pt 7):1450-61.
35. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1194-205.
36. Olindo S, Lézin A, Cabre P et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci.* 2005;237(1-2):53-9.
37. Moritoyo T, Izumo S, Moritoyo H et al. Detection of human T-lymphotropic virus type I p40tax protein in cerebrospinal fluid cells from patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 1999;5(3):241-8.
38. Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol.* 2001;50(6):807-12.
39. Puccioni-Sohler M, Rios M, Carvalho SM et al. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology.* 2001; 57(4):725-7.
40. Lezin A, Olindo S, Olier S et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis.* 2005;191(11):1830-4.
41. Furtado Mdos S, Andrade RG, Romanelli LC et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *J Med Virol.* 2012;84(4):664-71.
42. Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist.* 2007;13 (2):2-11.
43. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008;131(Pt 11):3072-80.
44. Olah I, Fukumori LM, Montanheiro P et al. Patterns of in vitro lymphoproliferative responses among HTLV-1-infected subjects: upregulation by HTLV-1 during HIV-1 co-infection. *Scand J Immunol.* 2007;65(6):577-80.
45. Matsumoto M, Sugimoto M, Nakashima H et al. Spontaneous T cell proliferation and release of soluble interleukin-2 receptors in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42(4):365-73.
46. Linhares UC, Schiavoni PB, Barros PO et al. The Ex Vivo Production of IL-6 and IL-21 by CD4(+) T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):179-89.
47. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(10): 4412-7.
48. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2008;65(7):920-3.
49. Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(9):1002-5.
50. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology.* 2009;73(4):302-8.
51. Higuchi M, Nagasawa K, Horiuchi T, et al. Membrane tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) expressed on HTLV-I-infected T cells mediates a costimulatory signal for B cell activation--characterization of membrane TNF-alpha. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;82(2):133-40.