

Complicações pulmonares associadas ao HTLV-I

Relato de 2 casos e revisão da literatura

*Pulmonary complications due to HTLV-I.
Case report and review of literature.*

Ricardo Luiz de Menezes Duarte, Gilvan Renato Muzy de Souza e Alexandre Pinto Cardoso

RESUMO

Os autores descrevem dois casos de complicações pulmonares pelo vírus linfotrópico de células T humana (HTLV-I). Em seguida, apresentam uma breve revisão da literatura discutindo os aspectos mais importantes para o diagnóstico e terapêutica.

ABSTRACT

The authors describe two cases of pulmonary complications due to Human T-Lymphotropic virus type I (HTLV-I). After all they present a brief review of literature discussing important aspects for the diagnosis and therapeutic.

Descritores: *Vírus linfotrópico de células T humana, leucemia-linfoma de células T, pneumonite intersticial.*

Keywords: *Human T-Lymphotropic virus type I, Adult T-cell Leukemia/Lymphoma, interstitial pneumonitis*

Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Torax (IDT) do HUCFF da UFRJ.

Endereço para correspondência: Ricardo Luiz menezes Duarte. Divisão de Tisiologia e Pneumologia do Instituto de Doenças do Torax (IDT) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Av. Brigadeiro Trompowsky s/nº - 3º andar. SME da Pneumologia. Ilha do Fundão, Rio de Janeiro-RJ CEP 21941-590 Fax 2290-8099.
Email: ricardoluizduarte@bol.com.br.

Artigo recebido para publicação no dia 25/10/2002 e aceito no dia 05/05/2003, após revisão.

Introdução

O vírus linfotrófico de células T humana (HTLV-I) foi o primeiro oncoretrovírus humano descoberto, sendo isolado, em 1980, a partir de pacientes com leucemia-linfoma de células T (ATL) nos EUA e um vírus RNA, envelopado (família retroviridae, subfamília oncovírus). É endêmico no Japão, Caribe, Américas do Sul e Central. É transmitido através de relação sexual, uso de drogas endovenosas, hemotransfusão e aleitamento materno. Em regiões endêmicas, o HTLV-I está associado a várias doenças: polimiosite, poliartrite, uveíte, síndrome de Sjögren, e, principalmente, duas entidades: 1) paraparesia espástica tropical (PET) ou mielopatia associada ao HTLV-I e 2) ATL.

O HTLV-II não é implicado em qualquer doença humana, apesar de ter sido descoberto em um paciente com leucemia de "células cabeludas" (tricoleucemia) e apresenta tropismo preferencialmente por células T CD8+. Como a epidemiologia de transmissão do HTLV-I e vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é semelhante, pode haver co-infecção, ambos infectam, *in vivo*, principalmente células T CD4+, porém enquanto o HIV é citotóxico, geneticamente instável e altamente replicativo, o HTLV-I é geneticamente estável e pouco replicativo^(1,2).

O diagnóstico de infecção pelo HTLV-I é normalmente feito através de um teste de triagem *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) associado a testes confirmatórios (imunofluorescência e *Western Blot*). Diferenciação entre HTLV-I e II pode ser pelo *Western Blot* ou, com mais precisão, através da reação em cadeia da polimerase (PCR), pois pode haver até 60% de homologia genômica entre HTLV-I e II. No Brasil a prevalência total de infecção pelo HTLV-I atinge o máximo de 1,8%, sendo que dos pacientes infectados apenas 5% desenvolvem doenças associadas ao HTLV-I^(1,2).

O objetivo do trabalho é relatar dois casos clínicos de complicações pulmonares não-infecciosas devido à infecção pelo HTLV-I: uma paciente com PET e quadro de pneumopatia intersticial pelo HTLV-I, e um paciente com linfonodomegalia intratorácica e derrame pleural maligno por ATL, sua evolução clínica e revisão da literatura.

Relato dos casos

Caso nº 1: sexo masculino, 41 anos, branco, casado, natural do Rio de Janeiro, residente na Tijuca (RJ), balconista. Tabagista de 10 maços/ano, com tuberculose pulmonar diagnosticada em Outubro de 1998, tratada

adequadamente, porém apresentando como seqüela bronquiectasias difusas. Há 15 dias febre diária não aferida, emagrecimento subjetivo, tosse seca, astenia; tendo sido internado para elucidação diagnóstica.

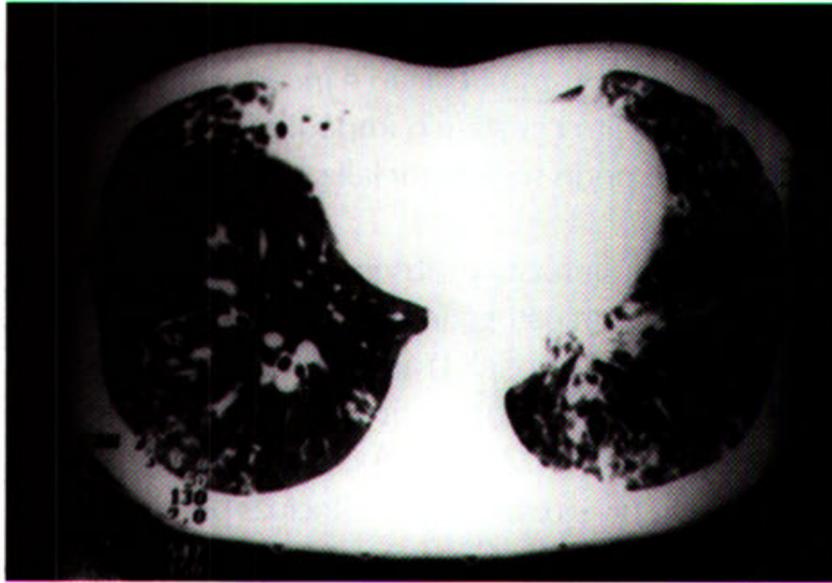
Ao exame apresentava-se caquético, hipocorado (1+/4+), PA=100x60mmHg, FC=92bpm (regular), FR=36irpm, febril, linfonodomegalia em cadeia cervical anterior, bilateral, diâmetro até 4 cm, com vários gânglios indolores, de consistência endurecida. Murmúrio vesicular difusamente diminuído, com roncosp difusos. Exames complementares: bioquímica normal e hemograma com discreta anemia normocrômica e normocítica. Telerradiografia de tórax (RXT): infiltrado intersticial retículo-nodular bilateralmente, linfonodomegalia torácica e traves densas em lobo superior esquerdo. Tomografia computadorizada (TC) de tórax de alta resolução: bronquiectasias difusas, além de linfonodomegalia torácica (foto 1). Sorologias: HTLV-I-reatora e HIV-não-reatora. Ultrassonografia (US) abdominal total: hepatomegalia leve e homogênea, com contornos regulares e ecotextura homogênea, linfonodomegalia retroperitoneal. Biópsia de linfonodos cervicais evidenciou ATL, e ausência de microorganismos.

Após cinco dias de internação hospitalar evoluiu para insuficiência respiratória, choque séptico, necessitando de internação em CTI. Ausência de melhora com antibioticoterapia de amplo espectro (vancomicina e imipenem), além de cotrimoxazol (devido a possibilidade de pneumocistose associada). Iniciado Quimioterapia (QT) com Zidovudina (AZT) 1g/dia, interferon-alfa 5.000.000U/dia e prednisona 40mg/dia. Apesar da QT apresentou Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) e derrame pleural bilateral, cujo citopatológico revelou ATL. Procedida drenagem pleural e pleurodese bilateral com talco. Óbito dois meses após o diagnóstico de ATL.

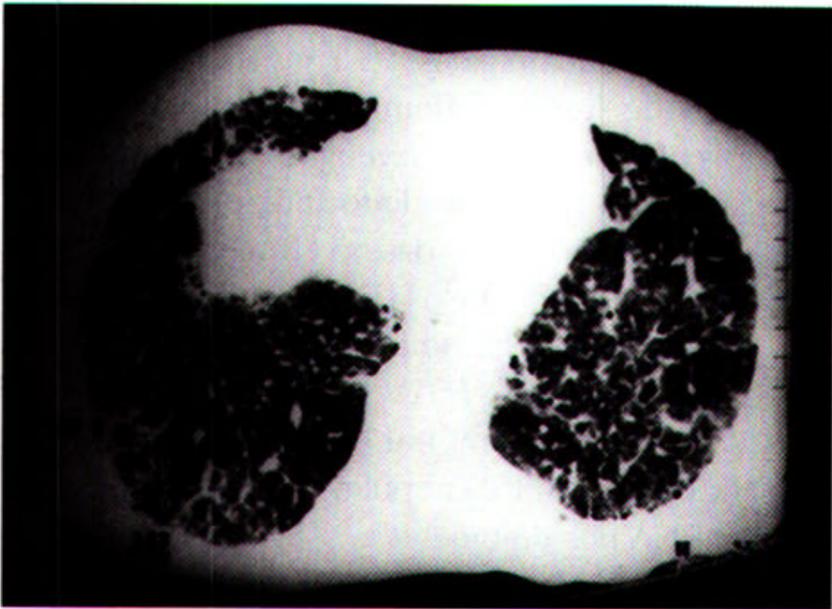
Caso nº 2: sexo feminino, 49 anos, branca, casada, natural de Pernambuco, residente na Tijuca (RJ), do lar. Não-tabagista. Apresentava infecção pelo HTLV-I e PET (diagnóstico há 8 anos). Há 6 meses dispnéia progressiva, inclusive em repouso, com emagrecimento (6 Kg/1mês), febre não aferida e tosse mucóide. Sem comorbidades, alergias e uso crônico de medicamentos exceto ácido ascórbico (500 mg/dia).

Ao exame apresentava-se com paresia de membros inferiores (mmii) e deambulava com muita dificuldade e com auxílio de muletas. Emagrecida, PA=120x80mmHg, FC=88bpm, FR=30irpm, afebril. Estertores crepitantes difusos, hipertonia de mmii com hiperreflexia patelar e aquileu bilateralmente. Não apresentava linfonodomegalia, sinais de imunossupressão

Foto 1 - Tomografia computadorizada, janela de parênquima, do paciente do caso nº 1.



Fotos 2 e 3 - Tomografia computadorizada, janelas de parênquima e mediastino, da paciente do caso nº 2.



e/ou visceromegalias. Por conta da taquidispnéia, não apresentada previamente, foi internada para investigação diagnóstica.

Exames complementares: hemograma com discreta anemia normocrômica e normocítica, bioquímica e gasometria arterial em ar ambiente normais, VHS=62mm³/h, PPD não-reator. Sorologias para hepatite (B e C) e HIV não-reatoras. Provas de atividade

reumática e VDRL negativos. Fundoscopia, dosagem de ECA e US abdominal total normais. RXT: infiltrado intersticial difuso, bilateral com áreas de preenchimento alveolar. TC de tórax: doença intersticial difusa bilateral, alveolite e espessamento peribrônquico (fotos 2 e 3). Escarro espontâneo (3 amostras) e induzido negativos para fungos e micobactérias. Ecocardiograma transtorácico sem sinais de hipertensão arterial pulmonar. Cintilografia com gálio com fixação aumentada em ambos hemitórax, mais evidente em projeção de mediastino e borda lateral. Broncofibroscopia (BFC) com inspeção normal, lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia transbrônquica (BTB) negativos para micobactérias, fungos e neoplasia. O histopatológico da BTB revelava infiltrado intersticial mononuclear, sem atipias celulares e/ou granulomas. Espirometria: restrição pura acentuada, não sendo realizada manobra de difusão ao CO (DLCO) porque a capacidade vital forçada (CVF) < 1,3 litros. Biópsia pulmonar a céu aberto foi realizada por piora funcional evidente em espirometrias seriadas (cerca de 350 ml de CVF em 1 mês) e pela ausência de um diagnóstico definitivo. O histopatológico da peça cirúrgica revelou infiltrado mononuclear, sem granulomas, sendo negativo para fungos, micobactérias e neoplasias.

Fez-se o diagnóstico de pneumopatia intersticial pelo HTLV-I e iniciou-se prednisona (dose imunossupressora) e profilaxia com cotrimoxazol. Apresentou melhora clínica e espirométrica: aumento de 520 ml na CVF em relação ao último exame antes do tratamento. Reduziu-se progressivamente o corticóide permanecendo, com dose baixa (5mg/dia) e assintomática (*follow up* ambulatorial de 1 ano).

Discussão

HTLV-I, quando se apresenta com PET, geralmente cursa clinicamente com paraparesia espástica crônica e, mais raramente, com alterações sensoriais (em até 70%) e nível sensitivo em até 15%. Cerca de 9% dos pacientes desenvolvem atrofia óptica e, nesses casos, o diagnóstico diferencial que se impõe é de esclerose múltipla⁽¹⁾.

Infecção pelo HTLV-I cursa com pneumopatia: 1) ATL, 2) infecciosas (ex. pneumocistose), 3) pneumopatia intersticial pelo HTLV-I, 4) pneumonite intersticial linfóide. Infiltração neoplásica pulmonar cursa com hipercalcemia, leucocitose (com linfócitos atípicos/multilobulados chamados "células em flor") e infiltrados pulmonares⁽¹⁾.

Lowsky e cols. relataram um caso de ATL e pneumonite não-infecciosa aguda que mostrou resposta inicial com QT. Possuía sintomatologia há quatro semanas

e infiltrado pulmonar à RXT, não respondeu à antibioticoterapia e apresentava linfócitos atípicos em abundância no LBA⁽³⁾. Hara e cols. apresentaram um caso de ATL de sistema nervoso central após resolução de um quadro de SARA, que, apesar da QT (vincristina, ciclofosfamida, prednisona e doxorubicina) e administração intratecal de metotrexate, citarabina e prednisona ter diminuído o número de linfócitos anormais no sangue periférico e líquido a paciente acabou falecendo⁽⁴⁾.

Em 1998, Couderc e cols. estudaram 25 pacientes, não-tabagistas, com diagnóstico de PET. Todos eram assintomáticos respiratórios e tinham RXT normal, sendo que a TC de tórax mostrou pneumonite intersticial em um indivíduo. O LBA desses pacientes demonstrou um número total de células normal, porém com linfocitose absoluta (em 20 indivíduos a proporção de linfócitos era superior a 20% do total de células alveolares)⁽⁵⁾.

Pacientes com ATL frequentemente desenvolvem infecções oportunistas: pneumopatia por *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus, tuberculose e fungos. Yashioka e cols. estudaram as manifestações pulmonares em pacientes com ATL. De 29 pacientes com essa malignidade, 26 tiveram pneumopatia (sendo infiltração pulmonar leucêmica em 13 e pneumonite intersticial em 1). Quanto às causas infecciosas a incidência de *P. carinii* e pneumonia bacteriana é alta apesar da contagem adequada de neutrófilos. Entre as neoplasias malignas hematológicas, a incidência de infecções pulmonares é maior na ATL do que no linfoma e leucemias agudas. Além disso, enquanto nas leucemias agudas as infecções são primariamente atribuídas à leucopenia, isso não acontece na ATL, onde a contagem de neutrófilos é normal. Pacientes com ATL têm alta incidência de infecção por *P. carinii* e fungos, provavelmente por linfopenia T. O uso profilático de sulfametoxazol-trimetoprim pode diminuir a incidência de infecções bacterianas e por *P. carinii*⁽⁶⁾.

ATL ocorre em menos de 5% das pessoas HTLV-I-reatoras, com um período médio de latência de 30 anos. Dividi-se em 4 formas: a) crônica, b) *smoldering*, c) aguda, d) linfomatosa. As duas primeiras entidades são insolentes com sobrevida média de 2 anos, enquanto as duas últimas cursam com sobrevida máxima de seis meses. Vários regimes de QT citotóxica têm sido usados para tratar pacientes com ATL nas formas aguda e linfomatosa, porém resposta completa é observada em menos de 30%. Gill e cols. estudaram a eficácia da combinação de interferon-alfa (5 a 10 milhões U/dia por via subcutânea) com AZT por via oral (200mg 5x/dia) em 19 pacientes com ATL (4 HIV-reatores). Houve resposta a esse tratamento em 58% (11 de

19), com remissão completa em 26% (5 de 19), portanto pode-se usar esse tratamento em pacientes com ATL avançado até mesmo naqueles cuja QT falhou. O mecanismo de ação é incerto, acredita-se o AZT tenha efeito citostático impedindo replicação do DNA, o que pode ser potencializado pelo interferon-alfa⁽⁷⁾.

Alveolite linfocítica observada na infecção pelo HTLV-I apresenta patogênese desconhecida, porém há três hipóteses principais: 1) a linfocitose broncoalveolar CD8+ é uma resposta citotóxica a macrófagos infectados pelo HTLV-I, 2) linfocitose alveolar CD8+ é secundária a níveis elevados de citocinas principalmente interleucina-6 (IL-6) (em modelos animais a administração de IL-6 induz pneumonite intersticial), 3) o vírus atua diretamente no desenvolvimento de alveolite: sugerido pelo aumento de células infectadas pelo HTLV-I no pulmão de indivíduos sintomáticos (7 a 30% de células broncoalveolares em comparação com 5% em pacientes com HTLV-I e assintomáticos). A pneumopatia intersticial linfóide ocorre tipicamente em HIV-reatores⁽⁸⁾.

Sugimoto e cols. estudaram se a uveíte por HTLV-I está associada com alveolite linfocítica. 36 pacientes foram submetidos a BFC com LBA (11 com uveíte por HTLV-I, 5 assintomáticos com HTLV-I, 11 com sarcoidose ocular sem infecção pelo HTLV-I e 9 pessoas hípidas HTLV-I soro-negativa) e 6 de 11 pacientes com uveíte por HTLV-I apresentaram contagem celular total aumentada e linfocitose de células T no LBA (não encontrado em portadores e assintomáticos para HTLV-I e nos indivíduos hípidos)⁽⁹⁾. Em HTLV-I-reatores a presença de lesões inflamatórias linfocíticas, foi indicada pela presença de alveolite e peribronquiolite associada com infiltração linfocítica e um aumento relativo de células T ativadas no LBA⁽⁹⁾. A frequência de células T infectadas pelo HTLV-I e o nível de ativação viral estão aumentados no LBA desses pacientes e há evidência direta entre HTLV-I e desenvolvimento de infecção broncopulmonar. Há correlação entre mudanças histopatológicas pulmonares e expressão de p40^{tax} mRNA nos pulmões⁽¹⁰⁾.

Conclusão

O interesse reside em relatar 2 manifestações intratorácicas não-infecciosas relacionadas ao HTLV-I: linfonodomegalia e derrame pleural pelo ATL que é uma neoplasia de prognóstico sombrio (a despeito de QT); além de pneumopatia intersticial pelo HTLV-I, que respondeu ao tratamento imunossupressor com prednisona.