

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**ANA PAULA SILVA CHAMPS**

**ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM  
PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO  
HTLV-1/PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL:  
DOENÇA PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA A OUTROS  
FATORES ASSOCIADOS?**

**BELO HORIZONTE**

**2015**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA  
ASSOCIADA AO HTLV-1/PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL: DOENÇA  
PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA A OUTROS FATORES ASSOCIADOS?**

*Ana Paula Silva Champs*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Caramelli

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandhi Maria Barreto

BELO HORIZONTE

2015

*Dedico essa tese aos pacientes ...*

*"Quando escrevo, repito o que já vivi antes.  
E para estas duas vidas, um léxico só não é suficiente.  
Em outras palavras, gostaria de ser um crocodilo  
vivendo no rio São Francisco. Gostaria de ser  
um crocodilo porque amo os grandes rios,  
pois são profundos como a alma de um homem.  
Na superfície são muito vivazes e claros,  
mas nas profundezas são tranquilos e escuros  
como o sofrimento dos homens."*

**João Guimarães Rosa**

Champs, Ana Paula Silva.

ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1/ PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL: DOENÇA PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA A OUTROS FATORES ASSOCIADOS?/ Ana Paula Silva Champs – 2015.

**84 f.**

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2015

1. Vírus linfotrófico de células T humanas tipo 1. 2. Paraparesia espástica tropical. 3. Alterações cognitivas. 4. Prognóstico. 5. Teses Acadêmicas. I. Passos, Valéria Maria de Azeredo. II. Caramelli, Paulo. III. Barreto, Sandhi Maria. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:**

Prof<sup>a</sup> Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:**

Prof. Humberto Stumpf

**Pró-Reitor de Pesquisa:**

Prof<sup>a</sup> Adelina Martha dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina:**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:**

Prof. Humberto José Alves

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Profa. Sandhi Maria Barreto

**Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Profa. Ana Cristina Cortes Gama

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:**

Prof. Unai Tupinambás

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Prof. Paulo Caramelli

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:**

Profa. Gilda Aparecida Ferreira  
Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade  
Prof. Paulo Caramelli  
Prof. Rosângela Teixeira  
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (Disc. Titular)

## **AGRADECIMENTOS**

À Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, pelo apoio em permitir a realização deste doutorado que gera o aprimoramento profissional.

À pós-graduação PGCASA-UFMG pelos valiosos ensinamentos, professores excelentes e por terem me aceito como aluna e permitido que eu fizesse este desenvolvimento profissional.

Ao Dr. Paulo Roberto de Freitas Guimarães e Dr. Antonio Pedro Vargas, diretores do Hospital Sarah Belo Horizonte, pela colaboração e apoio.

À minha orientadora Dra. Valéria Passos que me ensinou tudo que sei sobre pesquisa, pela paciência comigo ao longo do processo, pela presença e disponibilidade e, principalmente, pela amizade, porque estou terminando essa tese com a sensação que tenho uma amiga que posso contar para o resto da vida.

Aos meus co-orientadores Dra. Sandhi Barreto e Dr. Paulo Caramelli pelo valioso aprendizado na área de pesquisa e pela segurança e presença na orientação deste projeto.

Ao Dr. João Gabriel Ramos Ribas pelo incentivo que aumentou a minha motivação profissional.

Ao Dr. Gustavo e Dr. Gabriel pela amizade e companheirismo durante esses quatro anos.

A todos os funcionários da Rede Sarah que contribuíram para a realização deste projeto, em especial, ao psicólogo Guilherme Almeida pela análise neuropsicológica; à médica radiologista Dra. Carla Meirelles pela avaliação das ressonâncias nucleares magnéticas; e à equipe de patologia clínica pela realização dos exames laboratoriais.

Ao estatístico Rodrigo Reis que nos auxiliou na análise com os z-scores e permitiu a finalização desta pesquisa.

Ao meu marido Galeno pela paciência e o estímulo diário em mais esse momento da vida. Às minhas filhas Sofia e Estela, por elas existirem.

À minha irmã Natália que, desde o início, me incentivou na realização deste projeto e ao meu irmão João que sempre me estimula a querer mais da vida.

Aos meus pais, José Roberto e Gizelha pelos anos de dedicação que permitiram a minha formação profissional como médica e a realização deste doutorado.

Muito Obrigada!



## RESUMO

A infecção pelo HTLV (*Human T cell Lymphotropic virus*) do tipo 1 não necessariamente gera um processo patológico em seus portadores. Diferentes fatores na interação vírus/hospedeiro determinarão se ocorrerá a doença e de que forma será, podendo comportar-se como manifestação hematológica ou inflamatória. Enquanto a mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) é a manifestação neurológica mais frequente e já bem caracterizada na literatura, ainda são poucos os estudos que examinam a possibilidade de ocorrência de transtornos cognitivos na infecção pelo HTLV-I. Aparentemente, ocorrem lesões de substância branca que são similares às aquelas encontradas em pacientes infectados pelo HIV, sugestivas de acometimento perivascular crônico. O achado anatomopatológico característico consiste na presença de infiltrado perivascular linfocitário no sistema nervoso central, sugestivo de vasculite.

A patogênese da HAM/TSP ainda não está totalmente esclarecida. O entendimento atual é que os linfócitos T infectados migram para o sistema nervoso central, onde ocorre a interação com os linfócitos T CD8+, resultando na produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 e IL-6, com conseqüente destruição das células gliais, proliferação de fibroblastos e lipohialinose de pequenas artérias e veias.

Entender melhor a repercussão da doença, já manifesta como mielopatia, sobre a cognição, assim como as alterações imunológicas e o acometimento do sistema nervoso central pode auxiliar a determinar os fatores prognósticos de desenvolvimento da lesão neurológica associada ao HTLV-I, além de fornecer subsídios para futuros tratamentos, que até o momento não estão estabelecidos.

Em áreas endêmicas para o HTLV-1, o diagnóstico diferencial com outras causas de mielopatias pode ser difícil, particularmente se o paciente tem sinais e sintomas de acometimento encefálico, já que a sorologia positiva para o HTLV-I pode ser detectada em pacientes com outras doenças neurológicas. Nesta tese, relata-se o caso de uma paciente inicialmente diagnosticada com Esclerose Múltipla e que, na investigação posterior, foi encontrada soropositividade para este vírus.

Foi realizado estudo transversal com 114 pacientes com HAM/TSP, que foram submetidos à uma detalhada avaliação neuropsicológica através de testes da função cognitiva (Mattis Dementia Rating Scale, Span de dígitos ordem direta e inversa, Teste

de Trilhas A e B, Teste de Stroop, Fluência Verbal Semântica e Fonêmica, Teste de Aprendizado Auditivo de Rey). Foi investigada a associação entre o rebaixamento cognitivo e fatores clínicos epidemiológicos, imunológicos e virais, além dos achados da ressonância nuclear magnética de encéfalo. Os pacientes foram estratificados em três grupos de idade e três grupos de escolaridade e os testes neuropsicológicos foram padronizados por média igual a zero e desvio-padrão de 1 e 1,35 (z-scores). O rebaixamento cognitivo foi definido por escores menores que 1/1,35 desvio-padrão da média, para cada estrato de idade e escolaridade. O Qui Quadrado ( $X^2$ ) e o test  $t$  foram usados para análise univariada da associação entre as variáveis. Todas as variáveis independentes com nível de significância de 0,80 ( $p < 0,20$ ) foram testadas para a regressão logística e o nível de significância foi considerado com  $p < 0,05$ .

Foi evidenciado que 15 pacientes (13,1%) apresentavam rebaixamento da cognição. Na análise univariada e multivariada, fatores inflamatórios - níveis elevados de IgA, IgG, Il-6 e TNF- $\alpha$  - hábitos de vida - tabagismo - , gravidade da doença - uso de cadeira de rodas - e presença de lesões de substância branca e atrofia cerebral foram associadas à baixa cognição.

Os resultados apontam que o rebaixamento cognitivo em pacientes com HAM/TSP parece ter uma associação multifatorial com a inflamação persistente, gravidade da doença, hábitos de vida e um real acometimento cerebral. Também existe a possibilidade de que a incapacidade física seja um fator por si só relacionado ao rebaixamento da cognição nestes pacientes. As subpopulações de pacientes com HAM/TSP e essas características, devem receber atenção especial da equipe multidisciplinar de profissionais com o objetivo de investigação das funções cognitivas.

Como conclusão, nós sugerimos que as lesões encefálicas em infecção pelo HTLV-1 podem ser secundárias à maior gravidade da doença associada à uma inflamação persistente, o que pode prejudicar a performance cognitiva ao longo do curso do desenvolvimento da doença manifesta como mielopatia.

Palavras-Chaves: Vírus linfotrófico de células T humana tipo 1. Mielopatia associada ao HTLV-1. Paraparesia Espástica Tropical. Alterações Cognitivas. Citocinas. Imunoglobulinas. Lesão cerebral.

Formatado: Português (Brasil)

Formatado: Português (Brasil)

Formatado: Português (Brasil)

## ABSTRACT

The HTLV (Human T cell lymphotropic virus) type 1 does not necessarily cause a pathological process in their carriers. Different factors between the virus and the patient will determine the disease if as an inflammatory or hematologic manifestation. While myelopathy associated with HTLV-1 (HAM/TSP) is the most common and well-known neurological manifestation, few studies have examined the possibility of cognitive disorders in HTLV-1. Apparently, there are white matter lesions similar to HIV-infected patients, suggesting chronic perivascular involvement. The histological characteristic finding is a perivascular lymphocytic infiltrate in the central nervous system, suggesting vasculitis.

The pathogenesis of HAM/TSP is not yet fully understood. The current understanding is that the infected T lymphocytes migrate to the central nervous system, interact with CD8 + T cells resulting in the production of cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 and IL-6 with consequent destruction of glial cells, fibroblast proliferation and lipohyalinose of small arteries and veins.

Understanding the disease's impact on cognition and immune disorders in central nervous system may help to determine the prognostic factors for the development of neurological damage associated with HTLV-1, and provides subsidies for future treatments that are not yet established.

In endemic areas for HTLV-1, the differential diagnosis with other causes of myelopathy can be difficult, particularly if the patient has signs and symptoms of brain involvement, as seropositive for HTLV-1 can be detected in patients with other neurological diseases. In this study, we report a case of a patient diagnosed with Multiple Sclerosis and upon further investigation, was found to be HTLV-1 seropositive.

We performed a cross-sectional study with 114 patients with HAM/TSP who underwent a comprehensive neuropsychological assessment through cognitive function tests (Mattis Dementia Rating Scale, Span of digits forward and backward, Trail Making Test A and B, Stroop Test, Verbal fluency tests included semantic and phonemic fluency, Auditory Learning Test Rey). We investigated the association between lowered cognitive function and clinical, epidemiological and

sociodemographic, immunological, viral factors and findings on magnetic resonance imaging of the brain. Patients were stratified into three age groups and three education groups and neuropsychological tests were standardized so that was given a mean of zero and a standard deviation of 1 and 1,35 (z-scores). Participants with lower score less than or equal to 1 for your stratum of age and education were considered with lowered cognitive function. The chi-square ( $X^2$ ) and the *t* test were used for univariate analysis to association between variables. All independent variables with a significance level of 0.80 ( $p < 0.20$ ) were tested for the logistic regression and the level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

We found 15 patients (13.1%) has lowered cognition function. In univariate and multivariate analysis, inflammatory factors - high levels of IgA, IgG, IL-6 and TNF- $\alpha$  - lifestyle - tobacco - severity of the disease - use of wheelchair - and presence of brain white matter lesions and brain atrophy were associated with poor cognition.

The results suggest that lowered cognitive function in patients with HAM / TSP appears to have a multifactorial association with persistent inflammation, disease severity, lifestyle and a real brain injury. There is also a possibility that disability is a factor by it self for poor cognition in these patients. Subpopulations of patients with HAM / TSP and these characteristics should receive special attention from a multidisciplinary professionals for investigation of cognitive function.

In conclusion, we suggest that the brain lesions in HTLV- I infection may be secondary a worse severity of disease associated with persistent inflammation, which may hinder worse cognitive performance in the course of developing of the myelopathy.

**Key words:** Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-1). HTLV-1 associated myelopathy. Tropical spastic paraparesis. Cytokines. Immunoglobulins. Brain Injury.

## ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**CD4 + - do Inglês** *cluster of differentiation 4 +*

**CD8 + - do Inglês** *cluster of differentiation 8 +*

**DM** – Diabete melito

**ELISA** – **do Inglês** *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

**HAM/TSP** – **do Inglês** *HTLV-I Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis*

**HAS** – Hipertensão Arterial Sistêmica

**HIV** – **do Inglês** *Human Immunodeficiency virus*

**HTLV** – **do Inglês** *Human T cell lymphotropic virus*

**IFN- $\gamma$**  – Interferon gama

**IL** – Interleucina

**LCR** – Líquido Céfaloraquidiano

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – **do Inglês** *Polymerase chain reaction*

**RM** – Ressonância Nuclear Magnética

**TNF- $\alpha$**  – **do Inglês** *Tumor necrosis factor alpha* **do Português** Fator de Necrose Tumoral alfa

**VALORES DE REFERÊNCIA**

**CD4 +** - 507 a 1496 cels/mm

**CD8 +** - 303 a 1008 cels/mm

**IL-1 $\beta$**  - < 5.0 pg/ml

**IL- 6** - < 5.9 pg/ml

**ImunoglobulinaG** - 800 a 1700 mg/dl

**ImunogloblinaM** - mulher 60 a 360 mg/dl

- homem 50 a 320 mg/dl

**ImunoglobulinaE** - < 100 UI/ml

**ImunoglobulinaA** - mulher 85 a 450 mg/dl

- homem 100 a 490 mg/dl

**TNF- $\alpha$**  - <8.1 pg/ml

**SUMÁRIO**

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	17
1.1	O HTLV- 1.....	17
1.2	A Mielopatia associada ao HTLV-1.....	19
1.3	Imunopatogênese da Infecção do HTLV -1 na HAM/TSP.....	20
1.4	Diagnóstico .....	22
1.5	Alterações Encefálicas associadas ao HTLV-1 .....	24
2	HIPÓTESES .....	26
3	OBJETIVOS .....	27
4	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS .....	27
4.1	Delineamento .....	28
4.2	População.....	28
4.3	Critérios de Inclusão.....	28
4.4	Critérios de Exclusão.....	28
4.5	Amostra .....	29
4.6	Variáveis .....	30
5	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
6	ASPECTOS ESTATÍSTICOS .....	35
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
8	ARTIGO 1.....	40
9	ARTIGO 2.....	52

	16
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
11 ANEXOS.....	71

ANEXO 1 - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP

ANEXO 2 - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sarah

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO 4 – Certificado de apresentação de Poster

ANEXO 5 – Artigo 1 publicado

ANEXO 6 – Cópia da Ata da Defesa de Tese

ANEXO 7 – Folha de Aprovação



## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 O HTLV-1

O HTLV (*Human T cell Lymphotropic virus*) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretovirus*. Possui genoma de RNA, semelhante a outros retrovírus. São descritos atualmente quatro tipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 e HTLV-4<sup>1-3</sup>.

O HTLV-1 é o tipo viral mais associado a doenças. São descritos a mielopatia associada ao HTLV –1 (HAM/TSP), que é o interesse deste estudo, uveíte em 0,2 % dos pacientes, leucemia/linfoma em 1 % - 5% e alterações reumatológicas em 0,5 % dos casos. Esse vírus foi descrito em 1977, associado à leucemia de células T, sendo isolado em 1980, em um paciente com linfoma cutâneo de células T<sup>4</sup>. O HTLV-II foi identificado em 1982 e é associado a raros casos neurológicos<sup>2</sup>. Ambos infectam os linfócitos T periféricos, predominantemente CD4 + de memória e CD8 +, com padrão policlonal de interação viral<sup>5</sup>. O HTLV-3 e HTLV-4 foram descritos em 2005, em populações no sul de Camarões – África Central – e não se sabe se podem desencadear doenças<sup>1</sup>.

A transmissão da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 ocorre por via vertical – materno-infantil – e horizontal – transfusão sanguínea, relação sexual e compartilhamento de seringas<sup>6</sup>.

O diagnóstico da infecção é feito quando existe suspeita clínica ou na triagem sorológica em populações como, por exemplo, em doadores de sangue. Os testes sorológicos usados são o ensaio imunoenzimático (ELISA), com alta sensibilidade, porém incapazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2. Os testes confirmatórios, que diferenciam o HTLV-1 do HTLV-2, são o “Western blot” e as reações de imunofluorescência indireta. Se ainda houver necessidade de confirmação diagnóstica, pode ser realizado o exame de PCR<sup>7</sup>.

Geralmente, os portadores assintomáticos do vírus são diagnosticados quando fazem triagem em bancos de sangue e na investigação dos possíveis contatos com pacientes soropositivos<sup>8</sup>. Após o diagnóstico, são orientados com relação à transmissão

e à evolução clínica. Se há a suspeita de sintomatologia, esses pacientes são encaminhados aos centros de referência de Oftalmologia, Hematologia, Neurologia ou hospitais de reabilitação.

O HTLV do tipo 1 é responsável pela maioria dos pacientes sintomáticos, sendo, portanto, o vírus mais estudado. Ele não necessariamente gera um processo patológico em seus portadores. Diferentes fatores na interação vírus-hospedeiro determinarão se ocorrerá a doença e de que forma será, podendo comportar-se como manifestação hematológica – leucemia/linfoma de células T (ATL) – ou inflamatória – mielopatia, uveíte, artrite reumatoide. Sabe-se que o HTLV-I atravessa a barreira hematoencefálica, juntamente com os linfócitos T infectados, principalmente os CD 4 +<sup>5</sup>.

Estima-se que existam de 15 a 20 milhões pessoas infectadas pelo HTLV-1 em todo o mundo e que o risco calculado de doenças seja de 10%, em que o risco de HAM/TSP é entre 0,3 e 4% e o de risco de leucemia / linfoma de células T, entre 1 e 5%<sup>1</sup>.

Locais descritos como endêmicos são o sudoeste do Japão, Caribe, Jamaica e Trinidad, Benin, Camarões e Guiné Bissau, e áreas localizadas do Irã e Melanésia. Nas regiões não endêmicas, como Europa e América do Norte, a infecção pelo HTLV-1 é encontrada principalmente entre imigrantes provenientes de áreas endêmicas e seus descendentes. Na Espanha, em amostra de 2.873 indivíduos em todo o país, encontrou-se baixa prevalência (0,1%, três imigrantes). Na Austrália, em 1993, observou-se 1,7% de sorologia positiva para HTLV-1 na população aborígene<sup>1</sup>.

No Brasil, estudos de prevalência do HTLV-1 e 2 confirmam a presença do vírus em todo o Brasil. Os primeiros casos foram descritos em 1989 nos estados do Ceará e São Paulo. A soroprevalência média encontrada em doadores de bancos de sangue tem variado de 0,08 a 1,8% nas capitais brasileiras.<sup>1</sup>

## 1.2 A mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia Espástica Tropical

Muitos anos antes do HTLV-1 ser isolado eram descritos casos de uma forma de paraparesia espástica idiopática. Em 1969, o termo “paraparesia espástica tropical” (TSP) foi usado para descrever três casos com similaridades<sup>9</sup>. A associação HTLV-1 e paraparesia espástica tropical foi reconhecida na década de 80. Na Martinica, em 1985, foi o primeiro local que se associou a presença de anticorpos HTLV-1 com o quadro de paraparesia. Em 1986, Osame et al. sugeriram inadequado o termo “tropical”, pelo fato da doença ser endêmica em uma região temperada (Japão), denominando-a de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM)<sup>10</sup>. No Brasil, Martins-Castro et al. relataram, em 1989, a presença de anticorpos anti-HTLV-1 em 37,5% de uma série de casos de mielopatia de etiologia indeterminada<sup>11</sup>. Desde então, a HAM/TSP tem sido descrita em todo território brasileiro.

A HAM/TSP ocorre em torno de 4% dos hospedeiros<sup>1</sup>. A HAM/TSP cursa com quadro clínico caracterizado por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente, antes dos 20 anos ou após os 70 anos<sup>6</sup>. Há predominância do sexo feminino<sup>12</sup> sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1<sup>6,12</sup>. Geralmente, apresenta-se com início insidioso e evolução lentamente progressiva, mas são descritos quadros subagudos<sup>6</sup>. Os transtornos de marcha, fraqueza e enrijecimento dos membros inferiores são provocados pela diminuição gradual da força muscular e pela espasticidade nos miótomos acometidos<sup>6,13</sup>. O paciente diminui gradativamente a deambulação, necessitando, ao longo do tempo, de apoio para locomoção – bengalas e andadores – até que, finalmente, evolui para o uso da cadeira de rodas. Um aspecto intrigante é o tempo médio descrito na literatura para essa evolução que pode ser de poucos meses a várias décadas<sup>6</sup>.

Os sintomas de disfunção vésico-intestinal e disfunção erétil na população masculina podem estar entre as primeiras queixas do paciente<sup>14-16</sup>.

Na avaliação física, nota-se espasticidade em membros inferiores, hiperreflexia patelar e aquiliana, sinal de Babinski, ou seja, sinais sugestivos de lesão do neurônio motor superior. Salienta-se o caráter progressivo dessa doença, sem descrição de remissões<sup>6,17,19,20</sup>.

### 1.3 Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1 na HAM/TSP

Os achados anatomopatológicos nas medulas da necrópsias de pacientes com HAM/TSP, em sua maioria, evidenciam espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. A histologia revela infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose. A intensidade da reação inflamatória está relacionada com a duração da doença. Na fase inicial, ocorre um processo meningo-mielítico, com proliferação capilar e infiltrado linfo-monocitário, acometendo predominantemente a região torácica da medula espinhal, seguido de degeneração da substância branca, particularmente do trato córtico-lateral, com pouco envolvimento de substância cinzenta e, em um estágio mais avançado, a degeneração predomina sobre a inflamação<sup>20</sup>.

Portanto, baseado nos estudos anatomopatológicos, surgiram três hipóteses importantes para explicar a patogênese da HAM/TSP: a citotoxicidade direta e autoimunidade<sup>5</sup>.

Vários estudos têm sido conduzidos para entender quais os fenômenos que levam indivíduos infectados a desenvolverem algum tipo de doença e por que outros permanecem assintomáticos por toda a vida. Parece existir interação entre fatores genéticos e imunes do hospedeiro e fatores associados ao próprio HTLV-1. Sabe-se que a infecção do HTLV-1 pode levar à ativação persistente de elementos da resposta imune tais como a expressão de moléculas de ativação de linfócitos T CD4+ e T CD8+, expressão de moléculas de adesão e receptores na superfície de monócitos e linfócitos, além de produção de fatores solúveis como citocinas e quimiocinas, que favorecem a migração direcionada para o sistema nervoso central. Esse complexo sistema de interação entre células estabelece um ambiente inflamatório caracterizado por produção de citocinas tais como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , com efeitos neurotóxicos ocorrendo a desmielinização, além dos efeitos neurotóxicos por resposta cruzada<sup>21,22,23</sup>.

A hipótese é de que a expressão de proteína viral Tax (40% dos casos de leucemia) e HBZ (*leucine zipper factor*) em todos os casos de leucemia e HAM/TSP, pelos linfócitos T CD4+ levaria a ativação do fator nuclear-KB (NFkB), fatores séricos de resposta e fatores ativadores de transcrição/proteínas ligantes de elementos de resposta

ao AMP-cíclico. Estas células, então, proliferam e produzem várias citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão que poderiam favorecer a migração direcionada dos linfócitos T CD4+ infectados, da circulação para o sistema nervoso central. A expressão gênica dentro do sistema nervoso central não só promove a ativação de linfócitos T e migração de monócitos, como resulta na criação de um microambiente favorável à ação citotóxica de células T CD8+ específicas para antígenos do HTLV-I associados ao complexo de histocompatibilidade de classe I. A expressão Tax causa uma expressão exacerbada de TNF- $\alpha$  em astrócitos resultando em aumento da expressão do MCH-I, redução no influxo de glutamato, destruição de oligodentrócitos, desmielinização e consequente neurotoxicidade. Esses achados se confirmam pela presença aumentada no líquido cefalorraquidiano de várias populações celulares. Alguns estudos também confirmam a correlação de DNA proviral com o aumento dos linfócitos T CD8+ específicos para tax, além da expressão da proteína HBZ fortemente correlacionada à carga proviral e à gravidade da doença em pacientes com HAM/TSP<sup>23</sup>.

Até o momento, as citocinas pró-inflamatórias envolvidas no desenvolvimento da HAM/TSP estão descritas na tabela <sup>21,22,23</sup>.

Tabela 1 – Citocinas envolvidas no desenvolvimento da HAM/TSP (extraída de Lepoutre et al 2009)

<b>Célula</b>	<b>Achado</b>	<b>Citocinas</b>
Macrófago	Gliose	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$
Astrócito	Gliose	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\beta$ , MMPs
Neurônio	Distrofia axonal	TNF- $\alpha$
Olidendrócito	Desmielinização	IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, TNF- $\beta$

A resposta imune difere entre os indivíduos infectados de acordo com os genes que a modulam. Foi descrita associação frequente entre a presença do alelo HLA-

DRB1\*0101 e a HAM/TSP. Em contraposição, os alelos HLA-A\*02 e HLA-Cw\*08 têm caráter protetor, sendo associados à carga proviral menor<sup>23</sup>.

Tabela 2 – Fatores associados ao HAM/TSP (vide tabela abaixo adaptada de Mineki Saito et al., 2012)<sup>23</sup>

Fatores	Achado	Efeito
Fator viral	Tax Carga proviral	Risco Risco
HLA	A*02 Cw*08 B*5401 DRB1*0101	Proteção Proteção Risco Risco
Não-HLA	TNF- $\alpha$ MMP-9 IL-10 SDF1 IL-15	Risco Risco Protetor Protetor Protetor

#### 1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da infecção é feito quando existe suspeita clínica e na triagem sorológica em populações. O paciente sintomático geralmente é proveniente de clínicas de Neurologia, Oftalmologia, entre outras, e é suscitado na presença de mielopatia lentamente progressiva, uveíte ou dermatite infecciosa, além da exclusão de outros diagnósticos diferenciais.

Geralmente, os portadores assintomáticos do vírus são diagnosticados quando fazem triagem em bancos de sangue e na investigação dos possíveis contatos de pacientes positivos como parceiros sexuais e leite materno infectado. Após o

diagnóstico, todos são orientados com relação à transmissão e evolução clínica. Se há a suspeita de sintomatologia, esses pacientes são encaminhados a centros de referência.

Os testes sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos contra o vírus. Os testes de triagem são o ensaio imunoenzimático (ELISA) e as reações de aglutinação, ambas com alta sensibilidade, porém incapazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2. Os testes confirmatórios, que diferenciam o HTLV-I do HTLV-II, são “Western blot”, as reações de imunofluorescência indireta e a reação de PCR.

Estabelecida a infecção pelo vírus HTLV-1, é necessário avaliar a presença de sintomatologia; no caso deste trabalho, a sintomatologia que caracteriza mielopatia. Para tal, são usados os critérios diagnósticos de Osame e/ou Castro-Costa.

Tabela 3 – Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo vírus HTLV 1 / 2<sup>7</sup>

Teste	Categoria
Imunofluorescência indireta	Triagem
ELISA	Triagem
Western blot	Confirmatório
PCR	Confirmatório

Tabela 4 – Níveis de acerto para os critérios diagnósticos de HAM/TSP (Castro Costa e col)<sup>7</sup>

Definido
1. Paraparesia espástica crônica, progressiva, não-remissiva com comprometimento suficiente da marcha que pode ser percebido pelo paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, eles permanecem leves e sem níveis sensitivos. Sinais ou sintomas urinários e intestinais podem ou não estar presentes.
2. Presença de anticorpos HTLV-I no soro e líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-I positivo no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras patologias que se assemelhem a HAM/TSP*.
Provável
1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinais de Babinski isolado com ou sem sinais sensitivos leves, ou bexiga neurogênica, somente confirmada por estudo urodinâmico.
2. Presença de anticorpos HTLV-I no soro e/ou líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-1 positivo no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras patologias que se assemelhem a HAM/TSP*.
Possível

1. Apresentação clínica incompleta ou completa.
  4. Presença de anticorpos HTLV-I no soro e/ou líquido, confirmado por Western-blot e/ou PCR para HTLV-I positivo no sangue e/ou líquido.
  2. As outras patologias que se assemelham a HAM/TSP não foram excluídas\*.  
\*Diagnóstico diferencial para HAM/TSP: esclerose múltipla, meningite carcinomatosa, paraparesia espástica familiar, mielite transversa, esclerose lateral amiotrófica, síndromes paraneoplásicas, siringomielia, doença de Lyme, deficiência de vitamina B12 e folato, doença de Behcet, neurosífilis, neurotuberculose, sarcoidose, mielopatia vacuolar pelo HIV, esclerose lateral primária, doença do colágeno vascular, mielopatia autoimune, síndrome de Sjogren, mielopatias tóxicas, mielopatia fúngica, fístula arteriovenosa espinhal, mielopatia hepática, mielopatia parasitária (larva migrans visceral pelo *Toxocara canis* e *Ascaris suum*), compressão medular (tumor medular, espondilose cervical, tumor parasagital cerebral), mielopatia endêmica regional com manifestações clínicas similares (incluindo neurocisticercose e neuroesquistossomose).
- 

### 1.5 Alterações encefálicas associadas ao HTLV-1

O interesse pelos transtornos cognitivos na infecção pelo HTLV-I iniciou-se logo após vários relatos de anormalidades encefálicas vistas na ressonância nuclear magnética (RM) em pacientes com HAM/TSP. As lesões de substância branca eram similares às encontradas em pacientes infectados pelo HIV. A prevalência dessas lesões variava em torno de 50 a 80%, sugerindo que o acometimento neurológico do sistema nervoso central não é restrito somente à medula espinhal<sup>24</sup>. As características das lesões de substância branca supostamente sugerem acometimento perivascular crônico<sup>25</sup>. São descritas lesões hiperintensas em T2 e FLAIR, habitualmente não maiores que 5 mm de diâmetro, forma ovalada e arredondada, distribuídas na substância branca subcortical, algumas maiores que 5 mm e tendendo à confluência com bordas indefinidas<sup>26,27</sup>; atrofia cerebral de predomínio cortical<sup>28</sup>; lesões de alta intensidade na substância branca periventricular; múltiplas áreas de hiperintensidade periventricular<sup>29</sup>. Entretanto, as alterações inespecíficas na RM de encéfalo dos pacientes infectados pelo HTLV-1 poderiam ser justificadas por outras co-morbidades como, por exemplo, hipertensão, diabete melito, entre outras.

Até o momento, poucos artigos abordam os transtornos cognitivos em pacientes infectados pelo HTLV-I na literatura científica disponível, descrevendo, sobretudo, déficits de atenção, memória e visuais, assim como existem poucos artigos descrevendo os achados da RM nestes pacientes e as alterações cognitivas (tabela 1 e 2).



Tabela 5– Sumário das publicações de transtornos cognitivos na infecção pelo HTLV-1

Desenho do Estudos	Autor	Ano	Título	Número de participantes
Relato de casos <sup>30,31,32</sup>	(Cartier et al.) (Lycke et al.) (Cartier et al.)	1990 1993 1997	HTLV-1 associated myelopathy in Chile Possible association of HTLV-I infection and dementia. New form of subcortical dementia: encephalopathy due to infection with human lymphotropic T virus (HTLV-1)	1 caso 1 caso 1 caso
Série de Casos <sup>33</sup> 34, 35	(Sulkava, Korpela, and Erkinjuntti) (Cartier et al.) (Cartier and Gormaz)	1987 1992 1999	HIV and HTLV-I seroprevalence among demented patients in Finland Neuropsychological assessment in TSP/HAM patient Cognitive assessment with WAIS* and Benton's test	69 pacientes 45 pacientes 43 pacientes
Caso-Controle <sup>36,37,24</sup>	(Fukushima et al.) (Kira et al.) (Silva et al.)	1994 1997 2003	Cognitive assessment by evoked potentials HTLV-I seroprevalence in demented patients Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection	14 /HAM/TSP; 36 controles HTLV negativos  130 com demência/ 139 sem demência  40 assintomáticos; 37 HAM/TSP; 111 controles HTLV negativos

Tabela 6– Sumário das publicações de alterações encefálicas pela RM de encéfalo na infecção pelo HTLV-1

Desenho do Estudos	Autor	Ano	Título	N
Relato de casos	(Ogata et al) <sup>28</sup> (Yata et al) <sup>38</sup> (Koga et al) <sup>29</sup>	1993 2004 2009	Conventional magnetic resonance imaging HTLV-I carrier with unusual brain MR imaging findings Acute Progressive HAM	1 caso 1 caso 1 caso
Série de Casos				

	(Kitajima et al) <sup>39</sup>	2002	Central nervous system lesions in adult T-cell leukaemia	18 pacientes
	(Bagnato et al) <sup>40</sup>	2005	Conventional magnetic resonance imaging	21 pacientes
	(Cervilla et al) <sup>26</sup>	2006	Conventional magnetic resonance imaging	30 pacientes
Caso-controle	(Kuroda et al.) <sup>41</sup>	1995	Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP	30 Esclerose múltipla; 36 HAM/TSP
	(Godoy et al.) <sup>42</sup>	1995	Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I	43 Esclerose múltipla; 29 HAM/TSP
	(Morgan et al) <sup>27</sup>	2007	MRI watter matters lesions	10 HTLV assintomático; 20 HAM/TSP

Os artigos atuais de revisão sobre as manifestações neurológicas associadas ao HTLV-I ainda descrevem que não está bem claro na literatura científica a associação entre alterações encefálicas e a HAM/TSP<sup>43,44</sup>. Os relatos de casos e mesmo série de casos com número pequeno de participantes, não tiveram poder para investigar sobre a existência de alterações cognitivas na HAM/TSP. Assim como os achados na RM de encéfalo em comparação com o grupo controle têm sugerido que não existiria uma associação entre os vírus e as alterações de substância branca cerebral<sup>27</sup>, e também ainda não foi estabelecida na literatura científica uma provável correlação dos achados neuropsicológicos com os achados de neuroimagem. Esses resultados podem ter sido influenciados pelo reduzido tamanho amostral dos estudos publicados até o momento.

## 2 HIPÓTESES

### Hipótese Nula

Não existe associação entre mielopatia associada ao HTLV-1, alterações neuropsicológicas e achados na RM de encéfalo.

### Hipótese Alternativa

As manifestações neurológicas da mielopatia associada ao HTLV-1 no sistema nervoso central apresentam associação positiva entre os achados de comprometimento encefálico na ressonância magnética e alterações neuropsicológicas.

### 3 OBJETIVOS

#### **Objetivo Geral**

Investigar a associação entre alterações cognitivas e a HAM/TSP

#### **Objetivos Específicos**

Investigar a ocorrência de rebaixamento da função cognitiva em pacientes com HAM/TSP e avaliar se existe associação entre os achados cognitivos e

Características sociodemográficas (idade, escolaridade);

Fatores de risco para infecção (transmissão sexual, transmissão vertical)

Comorbidades clínicas (Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabete melito); hábitos de vida (tabagismo)

Duração dos sintomas, tempo de cadeira de rodas

Resultados dos exames complementares (RM de encéfalo e exames laboratoriais)

### 4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

#### 4.1 Delineamento

Desenho do estudo: Estudo transversal, em que a exposição e o desfecho são investigados em uma única ocasião.

Coleta de dados – ocorreu de fevereiro de 2012 a agosto de 2013.

#### 4.2 População do estudo

Pacientes com HAM/TSP que fazem acompanhamento regular no Hospital Sarah/ Belo Horizonte.

A opção de não incluir um grupo controle de indivíduos hígidos para comparar com os pacientes com mielopatia associada ao HTLV-I justifica-se pelo fato desses dois grupos não serem comparáveis, mesmo ajustando por idade, escolaridade e sexo. Os indivíduos hígidos geralmente mantêm vida social, a maioria tem atividades laborativas enquanto

os pacientes com mielopatia apresentam limitações físicas, sendo a grande maioria inativo ou aposentado com vida social limitada.

#### 4.3 Critérios de inclusão:

Indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1, com idade superior a 18 anos, que preenchem os critérios diagnósticos de HAM/TSP<sup>7</sup>, acompanhados regularmente no Programa de Reabilitação de Lesão Medular Adulto do Hospital Sarah Belo Horizonte, admitidos no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2012.

#### 4.4 Critérios de exclusão:

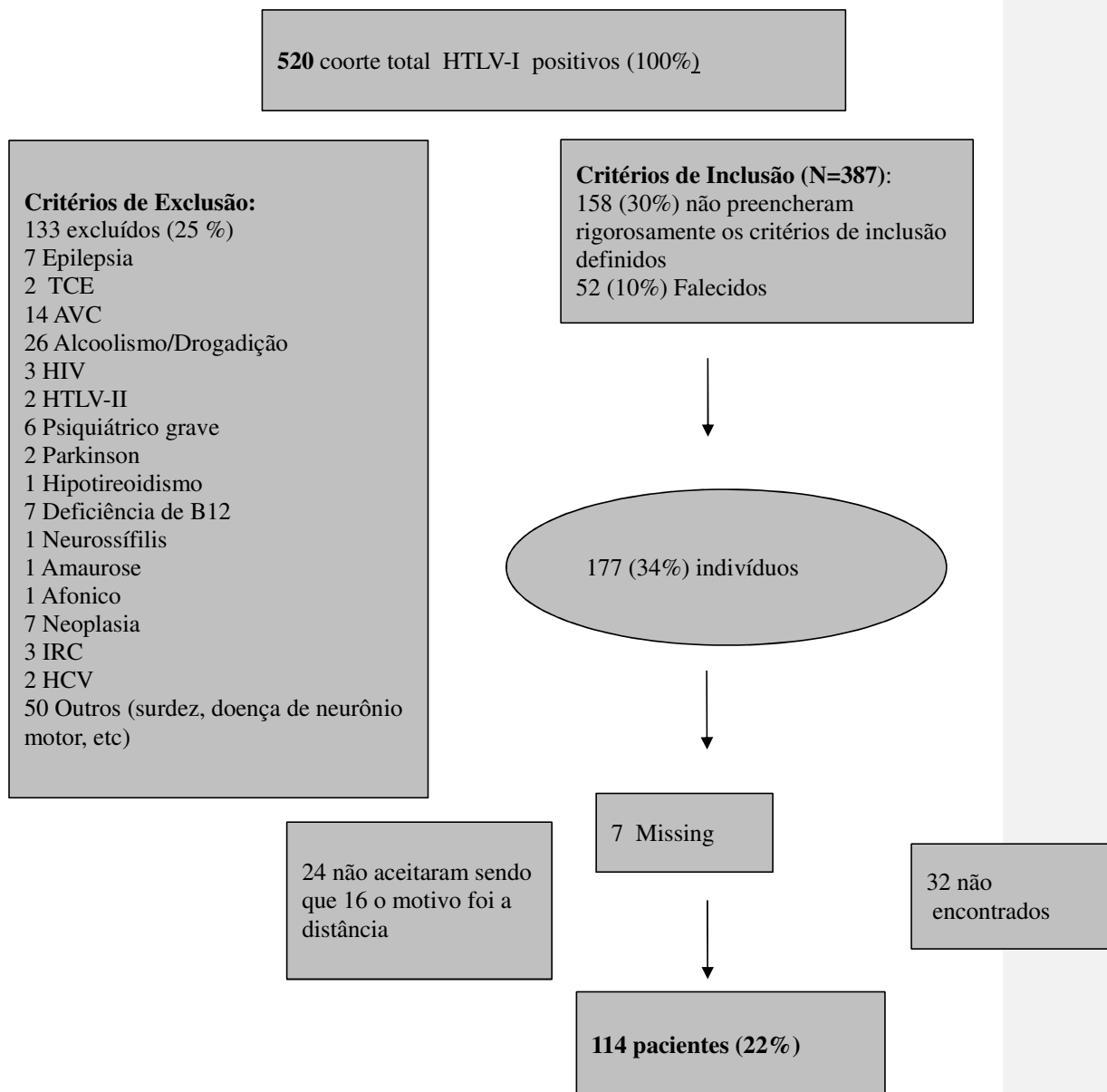
Pacientes com passado de traumatismo craniano, acidente vascular cerebral, coinfeção com o HIV, sífilis, deficiência de vitamina B 12/folato, hipotireoidismo, alcoolismo e uso de drogas ilícitas, transtornos psiquiátricos, outras doenças cerebrais associadas a déficit cognitivo (ex: doença de Parkinson, doença de Alzheimer) ou déficits sensoriais que impedissem a realização dos testes (ex: redução acentuada de acuidade visual ou auditiva);

Pacientes que apresentassem contraindicação à realização da RM de encéfalo.

#### 4.5 Amostra

Total de 114 pacientes com idade maior que 18 anos e que atendiam à definição de casos e aos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

Figura 1 – Amostra dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão



## 4.6 Variáveis

A variável de desfecho é o prejuízo cognitivo pesquisado por meio de testes neuropsicológicos. As análises dos resultados levou em consideração o desempenho dos indivíduos em cada teste e também a soma dos escores em todos os testes (*composite z scores*), que serão melhor explicados na seção sobre análise estatística. Esta avaliação cognitiva foi realizada por um único neuropsicólogo, em ambiente calmo, tranquilo e sem interferências, seguindo a mesma a sequência. O dia da avaliação neuropsicológica foi diferente do dia dos demais exames para evitar o desgaste dos pacientes. Abaixo se descreve detalhadamente cada uma das variáveis dependentes testadas:

### 4.6.1 Avaliação do funcionamento cognitivo global

#### Escala de demência de Mattis<sup>45</sup>

A escala de demência de Mattis é considerada por muitos pesquisadores um instrumento útil para diagnóstico e estadiamento da demência. É de fácil aplicação, com duração em torno de 30 a 40 minutos nos pacientes demenciados. Consiste em 36 atividades agrupadas em cinco subescalas, que avaliam diferentes áreas cognitivas: atenção, iniciação/perseveração, construção, conceituação e memória. Apresenta uma pontuação total de 144, sendo que maiores escores indicam melhor desempenho.

### 4.6.2 Avaliação das funções executivas

O termo função executiva descreve os processos exigidos para controle consciente do pensamento, da emoção, e as ações centrais de gerência do cotidiano que abrangem o estabelecimento de metas, motivação, tomada de decisão, planejamento, controle de impulsos, desempenho. Se prejudicado levam à alterações de atenção e comportamento, da emoção, da sequência lógica.

#### Extensão (*span*) de dígitos em ordem direta e inversa<sup>46</sup>

Este teste neuropsicológico é usado na investigação da atenção, concentração, aprendizagem e processos sequenciais. São apresentadas sequências

crescentes de dígitos, variando de três a seis algarismos, na ordem direta e inversa, sendo quatro grupos de três sequências. O escore deste teste corresponde à maior quantidade de dígitos que o indivíduo consegue lembrar em uma sequência na ordem correta e na ordem inversa.

#### Teste de trilhas A e B (Trail making test)<sup>47</sup>

Esse teste avalia atenção, sequenciamento, rastreamento visual, velocidade de processamento e flexibilidade cognitiva. O teste é aplicado nas formas A e B. Na forma A o treino consiste em 25 círculos, numerados de 1 a 25, distribuídos ao acaso, que devem ser unidos em uma linha contínua, sem o sujeito retirar o lápis do papel. Na forma B, são 13 números e 12 letras intercalados, que devem ser unidos alternadamente (1-A; 2-B, e assim por diante). Esse teste é avaliado pelo número de erros e o tempo para a realização.

#### Fluência verbal semântica (animais) e fonêmica (FAS)<sup>48,49</sup>

A avaliação da fluência verbal é feita por meio de provas de fluência verbal semântica (animais) e provas de fluência verbal fonêmica (letras F, A e S). O paciente deverá falar por um minuto todos os animais que conseguir lembrar-se e palavras que começam com as letras F, A e S.

#### Teste de Stroop<sup>50</sup>

Avalia a atenção seletiva e a resistência a estímulos distratores, a capacidade de perseveração e a tendência de fornecer respostas impulsivas, e também avalia a velocidade no processamento das informações. Este teste é composto por duas tarefas, uma de leitura e outra de nomeação de cor. Em ambas, os estímulos são nomes de cor impressos em cor diferente. O fato de haver uma incongruência entre o nome da palavra

e a cor da tinta provoca um efeito de interferência na nomeação de cor. Esta interferência é o efeito de Stroop, que mede o controle executivo e a concentração.

#### 4.6.3 Avaliação da memória

No presente trabalho foi avaliada a memória explícita ou declarativa, de curto e de longo prazo.

Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey <sup>51</sup>

Teste de fácil aplicação, que mede memória recente, a aprendizagem, a susceptibilidade à interferência, a retenção e a memória após reconhecimento. Consiste em uma lista de 15 palavras lidas pausadamente, solicitando-se que o sujeito avaliado as repita após a leitura, de forma independente à ordem em que foram ditas (A1). Repete-se o mesmo procedimento nas etapas A2, A3, A4 e A5, salientando-se que o sujeito deve sempre lembrar-se de todas as palavras, inclusive das ditas anteriormente. Aplica-se, então, uma segunda lista de palavras (B1), distratora, em que se solicita ao sujeito evocar apenas as palavras desta e, em seguida, as palavras da lista A (A6). Após um intervalo de 20 a 30 minutos, pede-se ao sujeito para se lembrar das palavras da primeira lista (A7), para avaliar a evocação tardia da memória episódica verbal. Por fim, é apresentada uma lista de reconhecimento (REC) contendo 50 palavras, as 15 palavras da primeira lista, as 15 da segunda e 20 outras palavras semântica ou foneticamente relacionadas com as palavras anteriores, devendo o sujeito julgar se a palavra era pertencente ou não à primeira lista. Os escores de cada etapa são computados de acordo com o número de palavras corretamente evocadas, à exceção de REC, em que se pontuam todos os acertos (palavras corretamente classificadas) e subtrai-se 35 (total de distratores). Calcula-se também o total (A1-A5) de acertos nas etapas de aprendizagem.

OBS: Também foi considerada na avaliação da memória o teste de fluência verbal semântica (animais) <sup>48</sup>



As variáveis independentes foram:

#### 4.6.4 Características sociodemográficas e comorbidades clínicas

Idade

Escolaridade

Hábitos de vida (tabagismo)

Co-morbidades clínicas (hipertensão e diabete melito)

Uso de cadeira de rodas

Tempo de cadeira de rodas

Duração dos sintomas

Transmissão vertical

Uso de medicações que pode influenciar a cognição

#### 4.6.5 Exames laboratoriais

Amostras de sangue periférico foram submetidas à centrifugação, separando o sobrenadante das células. O sobrenadante foi dividido em alíquotas de 500 µl para cada paciente, que foi armazenado em refrigerador a – 80°C. A concentração de citocinas foi avaliada posteriormente através dos métodos quimioluminescência (Immulate Analyzer no sistema BN Prosec – Siemens). A carga proviral foi quantificada usando o PCR em tempo real do extrato do DNA das células séricas e foi expressa em números de HTLV-I cópias por 100.000 células.

Não houve financiamento destes estudos por tratar-se de exames rotineiramente disponíveis na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, o que não implicou em custo adicional.

Exames realizados:

Imunoglobulinas: IgA, IgG, IgM, IgE

Linfócitos T CD4 + e T CD8 +

IL-1 $\beta$  , IL-6, TNF- $\alpha$

Carga proviral

#### 4.5.6 Ressonância nuclear magnética (RM) de encéfalo

Foi realizada em aparelho de 1,5 tesla (GE), com sequências convencionais e de espectroscopia/difusão e todas as imagens foram analisadas por um único radiologista que não conhecia o status cognitivo dos pacientes:

- ♣ Sagital T1 FLAIR [fast spin-echo (FSE), echo time (TE) = 130msec, repetition time (TR) 2000msec], cortes de 5mm
- ♣ Axial T1, [spin-echo (SE) echo time (TE) = min full, repetition time (TR) = 650 msec], cortes de 5mm
- ♣ Axial T2 [fast spin-echo time (FSE), echo time (TE) = 130msec, repetition time (TR) = 4850msec], cortes de 3 mm
- ♣ Axial FLAIR [fluid-attenuated inversion recovery, TE = 145 msec, TR = 9000 msec, TI = 2200 msec], cortes de 5mm
- ♣ Coronal T2 [fast spin-echo time (FSE), echo time (TE) = 115msec, repetition time (TR) = 4850msec], cortes de 5mm
- ♣ Espectroscopia single voxel com echo time (TE) 35msec, repetition time (TR) 1500msec investigada nas lesões de substância branca cerebral

Sequencias pós-contraste:

- ♣ Axial T1 spin echo (SE), echo time (TE) = minimum, repetition time (TR) = 450msec
- ♣ Coronal T1 spin echo (SE), echo time (TE) = minimum, repetition time (TR) = 500ms
- ♣ Sagital T1 spin echo (SE), echo time (TE) = minimum, repetition time (TR) = 500msec

Foram consideradas lesões patológicas aquelas com extensão maior que 3 mm e que fossem mais evidentes na sequência FLAIR. As variáveis caracterizadas foram:

- ♣ Quantidade (uma ou mais) de lesões
- ♣ Tamanho das lesões: 3- 6 mm; > 6 mm
- ♣ Confluência das lesões (sim x não)
- ♣ Predomínio da localização das lesões: periventricular, parieto-temporal, fronto-parietal
- ♣ Atrofia cerebral pela inspeção visual(sim x não)
- ♣ Análise das imagens por espectroscopia: metabólitos celulares investigados foram N-acetilaspártato, creatina, colina, glutamato, glutamina e lactato.

## 5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG e do Hospital Sarah em Brasília.

## 6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dada a grande influência da idade e escolaridade sobre o desempenho cognitivo, após revisão da literatura optou-se por estratificar os participantes em três grupos de escolaridade e três grupos de idade e criar a categoria “lower cognition” (desempenho cognitivo rebaixado). Os participantes com “lowered cognition” foram classificados os indivíduos que tiveram seus escores nos testes um desvio padrão menos 1 e menos 1,35 (- 1/1,35 SD) abaixo da média **para seu estrato de idade e de escolaridade no grupo de indivíduos avaliados.**

Além do escore z de cada teste foi também criado um “composite z escore”, que foi a soma de todos os principais domínios da cognição investigados, chamado “lowered cognitive function”.

Optamos por não utilizar pontos de corte porque não há dados normativos na literatura científica para os testes neuropsicológicos aplicados em população como a do presente estudo, ou seja, indivíduos com mielopatia associada ao HTLV-1. Além disso, é possível que os pontos de corte existentes não sejam adequados a uma população deficiente, com limitações da locomoção, de vida social e laborativa, já que são geralmente estabelecidos comparando-se indivíduos hígidos com indivíduos com demência estabelecida.

Após coleta e limpeza, os dados foram registrados no aplicativo Excel versão original em Português 2007 e depois transportados para o "software" estatístico STATA, versão 12.0. Foi feita uma análise exploratória dos dados para descrever as características sócio demográficas e clínicas da população estudada e a prevalência das variáveis de interesse.

O teste de qui quadrado ( $X^2$ ) e o teste  $t$  foram usados para testar a associação das variáveis com a função cognitiva rebaixada tendo como referência os parâmetros dos indivíduos com função cognitiva normal. Todas as variáveis independentes com nível de significância de 0,80 ( $p < 0,20$ ) foram testadas para a regressão logística e o nível de significância foi considerado com  $p < 0,05$ .

Formatado: Português (Brasil)

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep; 24(39): 6058-68.
2. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982 Nov; 218(4572): 571-3.
3. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS: HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985 Nov; 2(8466): 1247-8.

4. Poiez BF and Ruscetti FW, Gazder AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1980. 77, 7415-19.
5. Costa CM, Dom R, Carton H, Santos Tde J, Andrada-Serpa MJ: Neuropathology of human and experimental TSP/HAM: a critical review. *Acta Neurol Belg.* 2002 Mar; 102(1): 21-9.
6. Ribas JG, Melo GC: [Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Jul-Aug; 35(4): 377-84.
7. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL,: Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006 Oct; 22(10): 931-5.
8. Passos, VM de A, Calazans, FF, CARNEIROPROIETTI, ABS: Counseling Blood Donors Seropositive For Human T-Lymphotropic Virus Type I And Ii In A Developing Country. *Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ).* 1998; 14(2): 416-20.
9. Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD: A spastic paraplegic syndrome in South India.J *Neurol Sci.* 1969 Jul-Aug; 9(1): 179-99.
10. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986 May; 1(8488): 1031-2.
11. Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JP, Scaff M: HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr.* 1989 Dec; 7(4):501-2.
12. Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Credico G: Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1992 Jun; 50(2): 183-8.
13. Araujo AQ, Andrade-Filho AS, Castro-Costa CM, Menna-Barreto M, Almeida SM: HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Dec; 19(5): 536-41.
14. Imamura A: [Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM)]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1994 Jul; 85(7): 1106-15.
15. Rocha PN, Rehem AP, Santana JF, Castro N, Muniz AL, Salgado K: The cause of urinary symptoms among Human T Lymphotropic Virus Type I (HLTV-I) infected patients: a cross sectional study. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar; 7: 15.
16. Castro N, Oliveira P, Freitas D, Rodrigues W, Muniz A, Carvalho E: Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res.* 2005 Jul; 17(4): 364-9.
17. Figueiroa FL, Andrade Filho AS, Crvalho ES, Brites C, Badaró R: HTLV-I associated myelopathy: clinical and epidemiological profile. *Braz J Infect Dis.* 2000 Jun; 4(3): 126-30.
18. Imamura, A., Kitagawa, T., Ohi, Y., and Osame, M.: Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urol Int.* 1991;46(2):149-53.
19. Moxoto I, Boa-Sorte N, Nunes C, Mota A, Dumas A, Dourado I: [Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007 Jan-Feb; 40(1): 37-41.
20. Iwasaki Y: Human T-cell leukemia virus type I Infection and chronic myelopathy. *Brain Pathol.* 1993 Jan; 3(1): 1-10.
21. Carod-Artal, F. J. "[Immunopathogenesis and treatment of the myelopathy associated to the HTLV-I virus]." *Rev.Neurol.* 48.3 (2009): 147-55.

22. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:1152-68.
23. Saito M, Bangham CR. Immunopathogenesis of human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: recent perspectives. *Leuk Res Treatment*. 2012;259045. doi: 10.1155/2012/259045.
24. Silva, M. T., et al. "Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls." *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 74.8 (2003): 1085-89.
25. Castro-Costa CM, et al. Neuropathology of two Brazilian autopsied cases of tropical spastic paraparesis / HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM) of long evolution. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002 Sep;60(3-A):531-6.
26. Cervilla J, Cartier L, García L. [Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus]. *Rev Med Chil*. 2006 Aug;134(8):1010-8.
27. Morgan DJ, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Dec;23(12):1499-504.
28. Ogata A, Nagashima K, Tashiro K, Miyakawa A, Mikuni C. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Feb;56(2):194-6.
29. 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.
30. Cartier, L., et al. "HTLV-1 associated myelopathy in Chile." *Can.J.Neurol.Sci*. 17.1 (1990): 95.
31. Lycke, J., et al. "Possible association of HTLV-I infection and dementia." *Acta Neurol.Scand*. 88.3 (1993): 199-203.
32. Cartier, L., et al. "[New form of subcortical dementia: encephalopathy due to infection with human lymphotropic T virus (HTLV-1). Clinical case]." *Rev.Med.Chil*. 125.2 (1997): 209-13.
33. Sulkava. R., J. Korpela, and T. Erkinjuntti. "No antibodies to HTLV-I and HIV in patients with dementia in Finland." *Acta Neurol.Scand*. 76.2 (1987): 155-56.
34. Cartier, L., et al. "Progressive spastic paraparesis associated with human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)." *Intern.Med*. 31.11 (1992): 1257-61.
35. Cartier, L. and A. Gormaz. "[Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases]." *Rev.Med.Chil*. 127.4 (1999): 444-50.
36. Fukushima, T., et al. "Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM)." *J.Neurol.Sci*. 126.1 (1994): 30-39.
37. Kira, J., et al. "An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia." *Acta Neurol.Scand*. 96.5 (1997): 305-09.
38. Yata S, et al. HTLV-I carrier with unusual brain MR imaging findings. *Neuroradiology*. 2004 Sep;46(9):755-8.
39. Kitajima M, et al. Central nervous system lesions in adult T-cell leukaemia: MRI and pathology. *Neuroradiology*. 2002 Jul;44(7):559-67.
40. Bagnato F, et al. Conventional magnetic resonance imaging features in patients with tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 2005 Dec;11(6):525-34.

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

41. Kuroda, Y., et al. "Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP." *Neurology* 45.1 (1995): 30-33.
42. Godoy, A. J., et al. "Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study." *J.Neurol.Sci.* 133.1-2 (1995): 102-11.
43. Araujo, A. Q. and Silva, M. T.: The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*, 2006 Dec; 5(12): 1068-76.
44. Romanelli, L. C., Caramelli, P., and Proietti, A. B.: [Human T cell lymphotropic virus (HTLV-1): when to suspect infection?]. *Rev Assoc Med Bras*, 2010 May-Jun; 56 (3):340-7.
45. Porto, C. S., Fichman, H. C., Caramelli, P., Bahia, V. S., and Nitrini, R.: Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003; 61(2B):339-45.
46. Wechsler, D. *Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS): Manual técnico* (3<sup>rd</sup> ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo. 2004
47. Spreen, O., & Strauss, E. *A compendium of neuropsychological tests* (2nd ed.). New York: Oxford University Press. 1998.
48. Brucki, S. M., Malheiros, S. M., Okamoto, I. H., and Bertolucci, P. H.: [Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1997. 55: 56-61.
49. Machado, T.H., Fichman, H.C, Santos, E.L., Carvalho, V.A., Fialho, P.P., Koenig, A.M., et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia&Neuropsychologia*, 2009. 3(1), 55-60.
50. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 1935. 18, 643-662.
51. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007 Dec;29(4):324-9.

ARTIGO 1

***Encephalomyelopathy associated with HTLV-I: a primary disease or coexisting with multiple sclerosis?***

***Encefalomielopatia associada ao HTLV-I: doença primária ou coexistência com esclerose múltipla?***

Ana Paula Silva Champs<sup>2,3</sup>, Valéria Maria de Azeredo Passos<sup>1,3</sup>, Sandhi Maria Barreto<sup>3,4</sup>, Paulo Caramelli<sup>1,3</sup>, Carla Meirelles de Melo<sup>2</sup>, Guilherme Carvalho<sup>2</sup>, Miriam Melo Menezes<sup>2</sup>, João Gabriel Ramos Ribas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>2</sup> Hospital Sarah Belo Horizonte

<sup>3</sup> Post-Graduate Program in Adult Health Sciences, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>4</sup> Department of Preventive and Social Medicine, Medical School, UFMG



## Abstract

HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) is the most common neurological manifestation of HTLV-I, causing progressive weakness, sensory disturbance, and sphincter dysfunction. Although motor disorders have been well described, few studies have associated cognitive disorders and HTLV-I infection. In endemic areas for HTLV-I infection, the differential diagnosis between HAM/TSP and other myelopathy etiologies can be difficult, particularly if the patient has signs and symptoms of brain involvement, since seropositive HTLV-I patients can present other neurological diseases. Here, we report one case initially diagnosed as Multiple Sclerosis (MS), who upon further investigation were found HTLV-I seropositive.

**Keywords:** HTLV -I, Tropical Spastic Paraparesis, Multiple Sclerosis, Cognition disorder, Magnetic Resonance Imaging

## Resumo

A mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) é a manifestação neurológica mais frequente do HTLV-I causando fraqueza progressiva, alterações de sensibilidade e disfunção esfinteriana. As alterações motoras são bem descritas, mas ainda são poucos os estudos que examinam a possibilidade de ocorrência de transtornos cognitivos na infecção pelo HTLV-I. Em áreas endêmicas para o HTLV-I, o diagnóstico diferencial com outras causas de mielopatias pode ser difícil, particularmente se o paciente tem sinais e sintomas de acometimento encefálico, já que a sorologia positiva para o HTLV-I pode ser detectada em pacientes com outras doenças neurológicas. Aqui relata-se o caso de uma paciente inicialmente diagnosticada com Esclerose Múltipla e que, na investigação posterior, foi encontrado soropositividade para HTLV-I.

Palavras chaves: HTLV -I, Paraplegia Tropical Espástica, Esclerose múltipla, Distúrbio Cognitivo, Ressonância Nuclear Magnética

## Introduction

The HTLV (Human T cell lymphotropic virus) type I associated myelopathy (HAM/TSP) occurs in 2-3% of hosts, predominantly in females in their forties and fifties. Its onset is insidious and its progress slow. Gait disorders, weakness and lower limbs stiffness are the outcome of a gradual decrease in muscle strength and spasticity in the affected myotomes. There is a gradual disability, requiring walking-aids (canes and walkers) and ultimately may lead to use of a wheelchair. Discrepancy in the average time from a few months to several decades described for such developments is explained by the difficulty in inferring the precise infection time on serum diagnosis<sup>1</sup>. Symptoms of bladder-bowel and sexual dysfunction disorders may be the patient's initial complaints, with bladder urge incontinence and intestinal constipation, as well as erectile dysfunction and lack of ejaculation in the male population. On neurological examination, signs suggestive of an upper motor neuron lesion can be seen, as spasticity in the lower extremities, patellar and Achilles hyperreflexia and the presence of a Babinski reflex. It is important to emphasize the progressive nature of the disease with no description of remissions<sup>1</sup>.

In endemic areas for HTLV-I infection, the differential diagnosis between HAM/TSP and other etiologies may be difficult, particularly if the patient has signs and symptoms of brain involvement, since HTLV-I antibodies may be detected in patients with other neurological diseases. Particularly the primary progressive multiple sclerosis (MS) may be challenging. Both conditions have inflammatory and immune-mediated behavior and are characterized by slowly progressive spastic paraparesis.

MS is distinguished by the presence of demyelination plaques and axonal loss in the brain and spinal cord, which can lead to development of various motor, sensory, sphincter, visual and cognitive signs and symptoms, depending on the location of the lesions. It can manifest in two ways: in outbreaks followed by remission, with signs and transient symptoms, more often in young adults, or in a slow and progressive form developing neurological signs and symptoms without remission, more commonly after 40 years of age<sup>2</sup>. This last form, called primary progressive MS, has clinical features similar to HAM/TSP.

Ogata et al<sup>3</sup> suggest that brain magnetic resonance imaging (MRI) findings observed in HAM/TSP patients may be indistinguishable from those observed in MS patients. But other authors suggest that patients with MS present a larger number of lesions<sup>4,5</sup> that can be differentiated by location and size. They suggest that brain MRI findings in MS show plaque and/or nodular lesions predominating in the periventricular white matter and the pericallous/septal area. To Howard *et al.*<sup>5</sup>, having a lesion of at least 6 mm in the supratentorial brain and an infratentorial lesion greater than 3 mm, large periventricular lesions, and T2 hyperintensity changes in cervical spinal cord MRI are more characteristic findings for MS than HAM/TSP.

HTLV-I cognitive disorders have been investigated after some case reports describing MRI brain abnormalities in patients with HAM/TSP. However, case reports and case series are not suitable research designs to demonstrate the association between cognitive impairment and HAM/TSP. On the other hand, cognitive impairment in MS is well described in scientific literature, particularly as to changes in executive functions and memory<sup>6</sup>, which prevail in about 50% of patients. Such cognitive decline is usually found since the disease's early stages<sup>6</sup> and can be the first neurological manifestation, mainly in progressive forms. For most MS patients, cognitive impairment represents the inability to function socially, occupationally and educationally<sup>6</sup>.

This report presents a patient with progressive paraparesis and cognitive changes referred for assessment for diagnosis of MS, whose preliminary examination showed positive serology for HTLV-I.

### **Case report**

A 61-years-old caucasian woman with four years of schooling, married, came to the appointment with her husband. The husband completed the necessary information on the patient's medical history. She was admitted with 10-year progressive gait disturbance associated with urinary incontinence. Six year before admission she presented increased leg weakness and became wheelchair-bound. She complained recent memory changes and apathy starting a year earlier, but denied dysphagia, dysarthria or visual problems. In the last year she had also become somewhat reliant in her day-to-day activities, and needed help to bath and dress. She stopped doing some housework, and began just helping to make meals at home. Her husband reported being concerned about the patient, and felt she was a bit confused: for example, she could not visit people unless accompanied by a family member, as she would not know how to get home. Nowadays she is not

able to use the phone or taking her medications. Her husband had always been in charge of shopping and household finances and stated that the patient had never been able to handle money.

She had never smoked or drunk, no history of diabetes mellitus or arterial hypertension and had no family history of cognitive decline. She had a history of thyroidectomy in 1975 with levothyroxine replacement and regular assessment of thyroid function. She has taken 25mg of amitriptyline in the last four years.

On admission, the patient was- conscious, alert, anxious, talkative and insecure. The patient was anxious and insecure, but the psychiatry evaluation did not reveal any specific disorder. Neurologic examination showed preservation in superficial tactile and pain sensitivity and spastic paraplegia with pyramidal signs.

Neurophysiological assessment by examining motor evoked potential suggested a conduction defect to the lower and upper limbs. Somatosensory evoked potential tests and visual evoked potential tests do not show any changes.

The neuropsychological assessment showed a generalized poor performance on the tests (Table 1).

Table 1. Results of the patient's neuropsychological assessment

Neuropsychological Tests	Results
Mattis Dementia Rating Scale <sup>7</sup>	Attention: 29/37; Initiative and Perseverance: 28/37; Construction: 2/6; Conceptuation: 18/39; Memory: 17/25.  Total: 94.
Span of digits in direct and inverse order <sup>8</sup>	Normal order <b>4</b> and  Reverse order <b>2</b> ;
Verbal semantic <sup>9</sup> and phonemic fluency <sup>10</sup>	Semantic: <b>10</b> animals;  Phonemic: <b>11</b> of F;A;S

Trail making test <sup>11</sup>	Part A: <b>342</b> seconds; Part B: not able
RAVLT <sup>12</sup>	A1: <b>4</b> ; ITR (A6/A5): 1; ESQ (A7/A6): 1,4; REC: 7; A1-A5 = 27
Clock drawing <sup>13</sup>	Shulman score: <b>4</b>
Stroop test <sup>14</sup>	Victoria version of Stroop Phase I: <b>34"</b> , error free; Phase II: <b>38"</b> error free; Phase III: <b>42"</b> , error free.

Blood examination was normal except for the presence of HTLV-I antibodies in serum (ELISA and Western blot). The Real-time PCR of DNA was extract from serum cells and proviral load was measured and shows 1027 HTLV-1 copies per 100,000 cells. The analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) showed clear, colorless appearance, 12 cells/mm<sup>3</sup>, predominance of lymphocytes, glucose equal to 57 mg/dl and protein equal to 47mg/dl. The schistosomosis, HIV and syphilis (VDRL) serum exams were negative. The anti-HTLV antibody index for HTLV-I by ELISA was positive, as was the Real- time PCR of DNA measured proviral load of 12,905/100,000 cells. There was also observed an increase in IgA, IgM and IgG with an increased intrathecal IgG synthesis rate (1.51 mg/dl). LCR protein electrophoresis revealed a polyclonal immunoglobulin increase and presence of oligoclonal IgG bands. Folic acid and vitamin B12 showed normal parameters and investigation for vasculitis and others auto-immune diseases were negative (anticardiolipin, lupus anticoagulant, ANA, ANCA all normal).

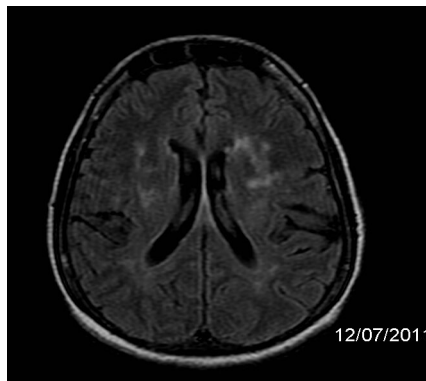
MRI of the spine showed hyperintense lesion (T2-weighted sequences) in the medulla oblongata and cervical and thoracic spinal cord (Figure 1). MRI of the brain showed infratentorial and supratentorial lesions (Figures 2 and 3), characterized by hyperintense white matter lesions,

some of which were confluent, in the upper portion of the lentiform nuclei, in the white matter of the radiated crowns, semioval, periventricular and subcortical centers in the brain hemispheres, pons, but no pericallous involvement. In proton spectroscopy a slight increase of myo-inositol was



noticed in the signal change area of the left periventricular white matter.

**Figure 1.** Cervical spine Magnetic Resonance Image of a flat sagittal spine medulla weighted at T2 (TR 3000 Te 111.8) on July 12, 2011 showing ill-defined areas of hyperintensity.



**Figures 2 and 3.** Brain Nuclear Magnetic Resonance Images of the axial planes FLAIR (TR 9002.2, TE 152.2 TI 2200ms), on July 12, 2011 showing supra and infratentorial involvement.

## Ethical Issues

The patient and her husband authorized scientific publicity of the medical information as well as the additional tests and signed a free and informed term of consent. This research was authorized by the Ethics Committees of Hospital Sarah and Universidade Federal de Minas Gerais.

## Discussion

Differentiating HAM/TSP from MS brain involvement may be difficult, particularly in endemic regions like Brazil. Although the exact number is not known, it is estimated 15-20 millions persons HTLV-I seropositive worldwide<sup>15</sup>. In Brazil HTLV I/II seropositivity prevalence showed 1-14% in blood donors.

Cases of HAM/TSP mimicking MS have been reported<sup>5, 16</sup> as also the detection of HTLV-I antibodies in serum and CSF of patients diagnosed with MS exposed to infection by this virus<sup>17</sup>. Here, we report a patient which clinical development favors the diagnosis of HAM/TSP with brain involvement over MS. Although the case share symptoms with the primarily progressive form of MS, this diagnosis is unlikely. Both diseases show gradual evolution of spastic paraparesis and sphincter disorder, but the brain involvement's development is different. The patient presented a late generalized cognitive impairment, after many years of motor disorders. MS cognitive impairment is characterized mainly by decreasing the speed of thought, impaired attention and memory and can be observed since the beginning of evolution, sometimes as isolated neurological manifestation<sup>6</sup>. HTLV cognitive impairment involves multiple domains, which is more compatible with this case<sup>18</sup>. The patient also has no evidence of other secondary cognitive deficiency causes. Moreover, the absence of visual impairment or alteration of visual evoked potentials, found in cases of MS<sup>2</sup>, support the diagnosis of HAM/TSP rather than MS.

The presence of a high intrathecal synthesis of total IgG and oligoclonal bands in CSF are compatible with either MS and HAM/TSP, which means chronic inflammation of the central nervous system with demyelination, involving a humoral and cell immune response<sup>19</sup>. Previous studies found oligoclonal bands and an intrathecal IgG synthesis increase in 82% of patients with HAM/TSP<sup>19</sup> and also in patients with a chronic form of MS<sup>2</sup>. The presence of HTLV-I antibodies (ELISA) in CSF may be positive in HAM/TSP or MS with coincident infection with HTLV-I<sup>17</sup>. However here we demonstrate high intrathecal HTLV-I proviral load in the CSF (12,905 copies of HTLV-1 copies per 100,000 cells) which is a strong biomarker of HTM/TSP and be able to differentiate this disorder from MS. Previous studies showed that the proviral load was higher in CSF in the majority of HAM/TSP patients than in MS patients and was higher in HAM/TSP than HTLV-I carriers<sup>17</sup>.

A conflicting aspect of this patient's diagnosis is the image test because the patient had all fulfilled MRI criteria for MS<sup>2,5</sup>. Meanwhile, the typical findings of demyelizing pericallous lesions and the presence of Dawson's fingers lesions were not found<sup>2</sup>. The change found in the spectroscopy is unspecific and may occur in any process in which the myelin is degraded, a result compatible with the two diseases. In HAM/TSP<sup>3</sup> the brain MRI findings observed lower number of white matter lesions<sup>4,5</sup> at least 3 mm and are nonspecific brain abnormalities on T2-weighted images.

Studies of rare diseases, generally in the form of reports or a series of cases, are not conclusive, but have the merit of offering new hypotheses. Until now the association between brain alterations and HTLV infection is not clear, but brain involvement in this infection seems probable and must be better investigated.

### **Conclusion:**

After analysis of this patient's medical symptoms and tests, some important criteria were considered to suggest HTLV-I associated brain impairment. A recent cognitive impairment was observed in a middle-age woman who presented long-term progressive paraparesis and absence of visual complaints. Also contributing to this hypothesis are the high proviral load both in LCR and in



peripheral blood, the absence of pericallous lesions in the brain MRI and normal visual evoked potential.

## Bibliographical References

1. Ribas, J. G. and Melo, G. C.: Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2002. 35 : 377
2. Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M. et al.(2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. 69(2): 292-302.
3. Ogata, A., Nagashima, K., Tashiro, K., Miyakawa, A., and Mikuni, C. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993. 56(2): 194-6.
4. Godoy, A. J., Kira, J., Hasuo, K., and Goto, I.: Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study. *J Neurol Sci*, 1995.133: 102-11.
5. Howard, A. K., Li, D. K., and Oger, J.: MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. *Can J Neurol Sci*, 2003.30: 41-8.
6. Julian, L.J.: Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 2010. 29: 507-25.
7. Porto, C. S., Fichman, H. C., Caramelli, P., Bahia, V. S., and Nitrini, R.: Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003.61(2B): 339-45.
8. Wechsler, D. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS): Manual técnico (3<sup>rd</sup> ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo. 2004.
9. Brucki, S. M., Malheiros, S. M., Okamoto, I. H., and Bertolucci, P. H.: [Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu]. *Arq Neuropsiquiatr*, 1997. 55: 56-61.
10. Machado, T.H., Fichman, H.C, Santos, E.L., Carvalho, V.A., Fialho, P.P., Koenig, A.M., et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dementia&Neuropsychologia*, 2009. 3(1), 55-60.

11. Spreen, O., & Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests (2nd ed.). New York: Oxford University Press. 1998.
12. Diniz LFM, Cruz MF Torres VM Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. 2000. *Revista Brasileira de Neurologia* 36, 79-83.
13. Critchley, M. The parietal lobes. London: Arnold. 1953.
14. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 1935. 18, 643-662.
15. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24(39):6058-6068
16. Kuroda, Y., Matsui, M., Yukitake, M., Kurohara, K., Takashima, H., Takashima, Y. et al.: Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP. *Neurology*, 1995. 45(1): 30-3.
17. Puccioni-Sohler, M., Yamano, Y., Rios, M., Carvalho, S. M., Vasconcelos, C. C., Papais-Alvarenga, R. et al.: Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology*, 2007.68(3): 206-13 .
18. Silva, M. T., Mattos, P., Alfano, A., and Araujo, A. Q.: Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74 (8): 1085-9 .
19. Puccioni-Sohler, M., Rios, M., Carvalho, S. M., Goncalves, R. R., Oliveira, C., Correa, R. B. et al.: Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology*, 2001. 57(4): 725-7 .

## ARTIGO 2

***Persistent inflammatory response is associated with lowered cognitive function in HTLV- 1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients***

Ana Paula Silva Champs<sup>1,3</sup>, Paulo Caramelli<sup>1,2</sup>, Sandhi Maria Barreto<sup>1,4</sup>, Rodrigo Reis<sup>1,4</sup>, Carla Meirelles de Melo<sup>3</sup>, Guilherme Carvalho<sup>2</sup>, João Gabriel Ramos Ribas<sup>2</sup>, Valéria Maria de Azeredo Passos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil

<sup>3</sup> Hospital Sarah Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG), Brazil

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brazil

**Abstract**

Infection by human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) has been related to myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), but its relation to cognitive impairment is not well established. This work aims to investigate the association of cognitive impairment with HAM/TSP. We will also investigate the role of inflammatory agents, proviral load and clinical aspects on the neuropsychological performance of cognitive functioning in HAM/TSP patients. Methods: Cross-sectional study, 114 HAM/TSP patients were interviewed and examined. A comprehensive neuropsychological examination and a brain MRI were performed. Plasma levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and immunoglobulins were determined by chemiluminescence. Proviral load were examined by real time PCR. Cognitive test scores (z-scores) were standardized to give a mean of 0 and a standard deviation of 1. The participants who score 1 and 1,35 SD or more below their age and education strata were defined as lowered global cognitive function. Chi-square ( $X^2$ ) and t-test were used for testing associations between independent variables and cognitive function in the univariate analysis. All independent variables with the significance level below <0.20 were included in the multiple logistic regression and retained if significantly associated ( $p < 0,05$ ).

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Results: Cognitive scores were significantly lower among older and less educated patients. 15 (13,1%) individuals were defined as having lowered cognitive function. The analysis showed associations between use of wheelchair, smoking habits, IgA, IgG, TNF- $\alpha$  and IL-6, white matter lesions and brain atrophy in MRI with lowered cognitive function. Conclusions: This study suggests that cognitive impairment may be a rare complication of HTLV infection, probably associated with multifactorial causes as persistent inflammatory activity in HAM/TSP, severity of disease, smoking habits and brain's lesions.

Keywords: HTLV-I, cognitive assessment, tropical spastic paraparesis, proviral load, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , immunoglobulins, brain magnetic resonance

## Introduction

T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) infects 15-20 million people worldwide<sup>1</sup> and has been associated with many neurological conditions such as myelopathy, peripheral neuropathy and myopathy<sup>2,3</sup>. Myelopathy (HAM/TSP) is the most frequent manifestation of HTLV-I infection (about 4% in infected individuals) and is a serious incapacitating disease that presents a high morbidity rate, impairing the ability to perform daily activities and the quality of life<sup>4</sup>. There are no cure and no therapies that modify the course of the disease<sup>5</sup>.

The occurrence of HTLV-I related cognitive impairment remains under debate. The association between HTLV-I infection and dementia has been described in a restricted number of case reports<sup>6,7,8,9</sup> and case series<sup>10,11,12</sup>. A case-control study observed a worse electrophysiological cognitive performance in 14 HAM/TSP patients when compared to 36 healthy controls<sup>13</sup>. In another survey, conducted in Japan, the presence of HTLV-I was found to be a risk factor for vascular dementia<sup>14</sup>. A larger study observed worse cognitive performance among 77 HTLV-I patients in comparison to healthy controls, but no difference between the 40 asymptomatic carriers and 37 HAM/TSP patients, suggesting that the viral infection is associated with cognitive impairment, regardless the occurrence of myelopathy<sup>15</sup>.

HTLV-I cognitive impairment may be associated with the viral infection or with the secondary inflammatory response. Higher levels of interleukin 8 (IL-8), interleukin 1beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) have been associated with cognitive dysfunction among elderly<sup>16,17</sup>, in patients with acute infection and also in chronic rheumatologic diseases<sup>18,19</sup>. Higher plasma levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  have been associated with cognitive

decline in chronic hepatitis C infection<sup>20</sup>, Alzheimer's disease<sup>21,22</sup> and depression<sup>23</sup>. Higher levels of IL-1 $\beta$  seems to play a role in hippocampal related learning and memory processes<sup>24,25</sup>. Moreover, higher levels of IL-6 play a role in recognition memory via neurogenesis and synaptic plasticity<sup>26</sup> and higher levels of TNF- $\alpha$  have detrimental effects on memory and global cognitive performance<sup>27</sup>.

MRI brain abnormalities have been investigated after reports of HAM/TSP patients presenting cognitive disorders. White matter lesions are frequently seen in HAM/TSP<sup>28,29,30</sup>, but these lesions were not associated with cognitive symptoms and were seen both in HAM/TSP patients and HTLV-I carriers<sup>28,30</sup>.

Our hypothesis is that HAM/TSP, a chronic inflammatory disease, may have detrimental effects on cognitive performance and that proviral load and cytokine response may play a role in this event.

The paucity of studies with a representative sample in this area of investigation stimulated us to perform a comprehensive clinical and laboratory approach to verify the association between viral aspects, inflammation and cognitive performance in a large cohort of patients with HAM/TSP.

## Methods

We conducted a cross-sectional study comprising HAM/TSP patients selected from a cohort of 520 HTLV-I patients. All patients had progressive paraparesis, varying from a few months to years, neurogenic bladder symptoms and positive anti-HTLV-I antibodies in blood serum (n=310)<sup>31</sup>. We excluded all patients with diagnosis of other causes of dementia, epilepsy, major psychiatric disorders, traumatic brain injury, B12/folate deficiency, hypothyroidism, alcoholism, drug addiction, HIV infection and syphilis (n=133). Patients with depression in treatment were eligible for this research. 24 individuals didn't want to participate, seven were missing and 32 were not found and 52 died before the begin of this study. So, 114 HAM/TSP patients aged 19-85 year-old were selected.

Evaluation interviews and exams were performed from February 2012 to August 2013. The following independent clinical, epidemiological and sociodemographic information was obtained: sex, age, educational level, duration of symptoms, vertical transmission, use and time of wheelchair, tobacco use, presence of diabetes mellitus or high blood pressure and use of medications. High blood pressure was defined as blood pressure  $\geq$  140/90mmHg and/or the use of

anti-hypertensive drugs<sup>32</sup>. Diabetes mellitus was defined through fasting blood glucose or a glucose tolerance test<sup>33</sup>.

Cognitive tests were applied in the same order, by a trained neuropsychologist (G. Carvalho), in a quiet environment, with good lighting and low levels of noise or other distracting stimulation.

The cognitive battery included:

1) Mattis Dementia Rating Scale (DRS), that consists of 36 activities grouped into 144 points among different cognitive domains: attention (37 points), initiation/perseveration (37 points), construction (6 points), conceptualization (35 points) and memory (25 points).

2) Digit-span forward (DSF) and backwards (DSB) consisting on presentation of four panels of three increasing sequences of numbers ranging from three to six digits in direct and reverse order. The final scores correspond to the larger sequence of digits that the subject can recall in the forward and reverse orders, respectively.

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

3) Verbal fluency tests included semantic (animals) and phonemic fluency (words beginning with letters F, A and S). The patient is requested to speak as many words as possible under each specific command during one minute and the final score is defined as the total number of correct words.

4) Trail-Making Test (TMT) versions A and B. The version A consists of 25 numbered circles, randomly assigned to be united in a continuous line. The test consists to connect the numbers in ascending order without taking out the pencil from the paper. In version B, 13 letters and 12 numbers, are alternately connected (1A, 2B, etc.). Subjects are instructed to complete each test as quickly and accurately as possible. The score is determined by the time to complete each test.

5) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) which affords an analysis of learning and retention using a five-trial presentation of a 15 word-list (list A), a single presentation of an interference list (list B), two post-interference recall trials and a recognition task of the target words presented with distractors. The examiner obtains measures of immediate word span (A1); final acquisition level (A5); total acquisition (A1-A5); delayed recall (A7) and recognition (REC).

6) The Stroop Color-Interference Test consists of two tasks, of reading and naming colors. In both cases, the stimuli color names are printed in different colors and the subject is asked to say the

color in which each word is written. The final score is determinate by the time to complete the task<sup>34</sup>.

Blood samples were collected after 8 hours fasting. Peripheral blood cells were obtained from heparinized venous blood by density gradient using lymphocyte separation media. HTLV-I proviral load was quantified using the Real-time PCR of DNA extract from serum cells. Proviral load was expressed as number of HTLV-I copies per 100,000 cells. IgA, IgG, IgM and IgE were measured using chemiluminescent enzyme immunometric assay on a BN ProSpec system and IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  levels were measured using chemiluminescent enzyme immunometric assay on an Immulite Analyzer, both according to manufacturer's instructions (Siemens).

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed on a 1.5 Tesla whole body scanner (Signa Horizon, General Electrics Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin), with a head coil. The imaging protocol included sagittal T1-weighted, axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), axial T2-weighted, axial gradient-echo and coronal T2-weighted sequences, all with 22 to 24 field of view, and 20 to 22 contiguous 5-mm-thick sections. All MRI scans were evaluated by only one expert radiologist (C. Mello). A lesion was defined if displaying hyperintensity on FLAIR images and if its size was > 3mm. Confluent lesions were considered if were irregular and > 6mm. Three regions were considered for local classification of white matter lesions: periventricular, frontal-parietal and temporal-parietal, and absolute quantification metabolite peaks were observed by spectroscopy considering N-acetyl-aspartate/creatine (NAA/Cr), or N-acetyl-aspartate/choline (NAA/Cho) in the white matter lesions. Brain atrophy was quantified by visual inspection<sup>35</sup>.

### **Statistical analysis**

The analyses aimed at testing the association between cognitive measures (dependent variables) and clinical-epidemiological aspects, brain images, proviral load and immune response. Cognitive test scores (z-scores) were standardized to give a mean of 0 and a standard deviation of 1. Scores representing a composite score of cognitive function were obtained by averaging z-scores in all tests. To control the effect of age and education on scores, the subjects were stratified into three age groups and three levels of education. For each strata, the mean and SD of composite score of cognitive function was calculated. The participants who scored 1 and 1,35 SD or more below their age and education strata were defined as lowered cognitive function.



Statistical analysis was performed with STATA version 12.0. Chi-square ( $X^2$ ) and *t*-test were used for testing association between independent variables and cognitive function.

Multiple logistic regression was used to analyze risk factors associated with lowered cognitive function. All independent variables with the significance level 0.80 ( $p < 0.20$ ) were tested by multiple logistic regression. The presence of associations was considered at 0.05 significance level.

### **Ethical aspects**

This study was approved by the Research Ethics Committees of the Federal University of Minas Gerais and of the Sarah Network of Rehabilitation Hospitals. A written consent was obtained from all subjects.

### **Results**

The studied population was predominantly composed of women (77.2%), middle-aged adults ( $56.9 \pm 12.7$  years), with a long time of disease duration ( $15.7 \pm 9.4$  years), with 50 patients (43%) being wheelchair bound in a mean time of  $11.8 \pm 8.6$  years of wheelchair use. A low level of education was predominant, with 75% of patients having less than eight years of schooling ( $6.2 \pm 4.2$  years). Only six (5.2%) individuals were smokers, 30 (26.3%) had high blood pressure and 14 (12.3%) with diabetes mellitus. The majority of patients did not use drugs with cognitive effects. Eighteen (15.8%) patients reported the use of amitriptyline for neurophatic pain, 10 (8.8%) of diazepam or clonazepam for spasticity, 9 (7.9%) of oxybutynin neurogenic bladder and six (5.3%) patients reported use of carbamazepine for neurophatic pain. For brain MRI findings, 71 (62%) showed presence of white matter lesions and 30 (26.3%) of brain atrophy.

Table 1 shows the score distribution of cognitive tests by age and educational levels. Schooling had a greater influence than age on the final scores of all tests. For instance, DRS mean total score from higher educated patients was more than 8 to 10 points higher than the score from their low educated counterparts. On the other hand, mean DRS scores decreased only 3 to 4 points with young to middle aged patients and 14 points with middle aged to elderly, when considering the same level of schooling.

Overall, 15 (13,1%) patients had lowered global cognitive function. They were predominantly women (66%), middle-aged adults ( $56.7 \pm 12.5$  years) and having low level of education ( $6.3 \pm 4.2$  years), two were (13%)  $\leq 44$  years-old (31,44 years-old), eight (53%) between 45 to 64 years old (45, 49,50, 61, 62, 63 year-old) and five (33%) over than 65 years-old (65, 71, 74, 85 years-old). Eight were  $\leq 8$  year of education, seven over than 8 year of education. Eleven (73%) were in use of wheelchair, 13 (86%) showed white matter lesions and nine (60%) showed brain atrophy on MRI.

Smoking, use of wheelchair, higher mean levels of IgA, IgG, IL6 and TNF- $\alpha$ , presence of white matter lesions and atrophy in brain MRI were statistically associated with lowered cognitive function (Table 2). In multivariate analysis smoking habits, higher mean levels of IgG and brain atrophy remained significantly and independently associated with lowered cognitive function.

No association was found between lowered global cognitive function with duration of symptoms, presence of high blood pressure and diabetes mellitus, vertical transmission or use of medications. There were also no significant association with higher levels of proviral load, IgE, IgM, CD4+, CD8+, IL1 $\beta$ . On brain MRI, location of white matter lesions, presence of confluent lesions and high levels of NAA/Cr and NAA/Cho on spectroscopy were not associated with lowered global cognitive function.

When the lowered cognitive performance was discriminated by each neuropsychological test, we observed that 17 (15%) patients had lowered performance on DRS, 12 (10%) patients on DSF, 13 (11,4%) patients on DSB, 16 (14%) on semantic verbal fluency and 12 (10%) on phonemic verbal fluency, 18 (15,7%) on TMT-A, 10 (9%) on TMT-B, 17 (15%) on RAVLT A1, 17 (15%) A1-A5, 14 (12,2 %) RAVLT REC and 12 (10%) patients on Stroop. Considering each neuropsychological test, univariate analysis showed similar variables as significantly associated with of lowered cognitive performance, namely, inflammatory findings, use of wheelchair, smoking habits, presence of white matter lesions and brain atrophy (Table 3). In multivariate analysis, use of wheelchair remained significantly associated with lower performance in executive function tests (TMT-A and phonemic fluency), while brain atrophy remained associated with memory task (RAVLT REC).

There were also no significant association in higher levels of proviral load, IgE, IL1 $\beta$ , location of white matter lesions, presence of confluent lesions, and high levels of NAA/Cho and NAA/Cr on spectroscopy for each cognitive domain.

**Table 1.** Score distribution of neuropsychological tests by age group and schooling level among 114 HAM/TSP.

<b>Mean (P10-P90) of cognitive tests</b>						
<b>Schooling (years)</b>	<b>DRS</b>	<b>DSF</b>	<b>Fluency</b>	<b>TMT A</b>	<b>RAVLT</b>	<b>Stroop test</b>
		<b>DSB</b>	<b>Verba I: Animals</b>	<b>TMT B</b>	<b>A1</b>	<b>Time</b>
			<b>Phonemic: FAS</b>		<b>A1-A5</b>	
					<b>REC</b>	
<b>19-44 years old (n=17, 15%)</b>						
1-4	118 (97-117)	4 (3-5)	12.5 (11-14)	142 (96-188)	4.5 (4-5)	49(49)
n = 2		2.5 (2-3)	18 (18)	412 (412)	32(31-33)	
					5 (2-8)	
5-11	128 (116-140)	4 (3-5)	17 (15-24)	72 (36-139)	5 (4-6)	33(24-45)
n=11		3(2-4)	25 (17-35)	198(120-308)	39(32-46)	
					8 (4-14)	
>11	136.5 (126-142)	4.5 (4-7)	20 (9-24)	74.5 (35-107)	5.5 (4-7)	29(22-43)
n=4		4 (4-4)	32 (18-62)	116 (92-215)	45.5 (39-48)	
					9.5 (8-15)	
<b>45-64 years old (n=65, 57%)</b>						
1-4	115 (94-130)	4 (3-5)	12 (8-16)	179 ( 68-277)	4 (2-5)	52 (25-92)
n=31		3(2-4)	15.5 (9-38)	292 (111-392)	31(22-45)	
					7(-1-13)	
5-11	131 (125-140)	5 (4-6)	15 (10-25)	70 ( 39-137)	4 (3-6)	37(21-47)

n=23		3(3-4)	23 (15-37)	166 (102-331)	33(21-45)	
					8 (3-13)	
>11	135 (126-139)	5 (4-6)	18 (13-24)	67 (32-99)	5 (4-7)	36.5(22-45.5)
n=11		3(3-4)	36 (29-46)	114(69-162)	43 (33-50)	
					9 (5-14)	
<b>65-85 years old (n=32, 28%)</b>						
1-4	101 (93-128)	4 (4-6)	13 (7-16)	123.5 ( 61.5-290)	3 (2-5)	55.5(25-111.5)
n= 23		3(2-4)	18 (9-28)	281.5 (155-347)	30(17-40)	
					4(-4-11)	
5-11	117 (72-138)	5 (4-6)	12 (6-22)	152.5 ( 85-199)	4 (2-7)	43(31-48)
n=9		3(3-4)	21 (11-36)	300 (202-505)	33 (25-43)	
					7.5 (2-11)	
>11	No observations					



**Table 3.** Age and schooling-adjusted distribution of variables according to cognitive function for each neuropsychological test in 114 HAM/TSP patients

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis OR (95% IC)
	Normal	Lowered	
<b>TMT - A</b>			
Use of Wheelchair	59	4	1.0
No	29	14	7.1 (1.9-25)
Yes	$X^2=12.4$ $p<0.0001$		$p=0.003$
IgG(mean)	1408	1596	0.75(0.17-3.36)
	$p=0.02$		$p=0.71$
TNF- $\alpha$ (mean)	11.3	16.3	2.5 (0.42-15.7)
	$p<0.0001$		$p=0.30$
IgM(mean)	120	83	4.9 (0.41–58)
	$p=0.02$		$p=0.20$
<b>TMT – B</b>			
CD4+(mean)	1009	1289	3.77(0.97-14)
	$p=0.04$		$p=0.05$
TNF- $\alpha$ (mean)	11.3	15.2	1.8 (0.33-9.7)
	$p=0.006$		$p=0.06$
IgM(mean)	120	83	4.7(0.43-50)
	$p=0.02$		$p=0.20$
<b>Verbal Fluency Animals</b>			
IgM(mean)	116	69	0.59(0.14-1.4)
	$p=0.007$		$p=0.47$
CD8+(mean)	591	446	0.99 (0.99-1.00)

		$p=0.03$	$p=0.08$
<b>Verbal Fluency FAS</b>			
Use of Wheelchair			
No	59	2	1.0
Yes	38	10	6.6(1.32-32)
		$X^2=8.4 p=0.004$	$p=0.02$
IgG	1432	1678	2.4 (0.55-10.5)
		$p=0.01$	$p=0.24$
IgM	112	73	0.44 (0.07-2.4)
		$p=0.01$	$p=0.35$
TNF- $\alpha$	11	16	1.07 (0.95 -1.21)
		$p=0.003$	$p=0.25$
<b>Stroop Time</b>			
Tabagism	9	11	1.0
No	2	10	14.5 (0.89-235)
Yes			$p=0.99$
		$X^2=9.1 p=0.002$	
IgG	1429	1723	0.48(0.07-2.9) $p=0.42$
		$p=0.006$	
<b>MDRS</b>	307	384	1.68(0.39-7.11)
IgA			$p=0.47$
		$p=0.03$	
TNF- $\alpha$	11.7	15.8	2.55(0.30-21)
		$p=0.001$	$p=0.38$
IgG	1423	1705	1.98(0.60-6.5)
		$p=0.002$	$p=0.25$
<b>DSF</b>	42	1	
White Matter Lesions	59	11	-----
No			
Yes			
		$X^2=5.0 p=0.02$	
<b>DSB</b>	91	9	-----
Vertical transmission	8	4	
No			
Yes			
		$X^2=6.1 p=0.01$	
<b>RAVLT A1</b>	No observations		-----

<b>RAVLT A1-A5</b>			
Time of Wheelchair	11	17	0.72(0.22-2.28)
	$p=0.04$		$p=0.57$
CD4 +	976	1271	1.07(0.27-4.2)
	$p=0.005$		$p=0.92$
<b>RAVLT REC</b>			
IgG	1437	1648	2.02(0.37-11)
	$p=0.02$		$p=0.41$
<b>Brain Atrophy</b>			
No	80	4	1.0
Yes	19	10	15.1 (3.2-70)
	$X^2=17 p= <0.0001$		$p=0.001$

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the largest study of patients with HAM/TSP which investigates cognitive function and possible associations with clinical, laboratory and MRI findings.

Comparing the clinical and epidemiological profile of this research between another publication<sup>4</sup> we found some little differences of clinical and epidemiological profile (67% vs 77,2 % females; mean age: 53,8 vs 56.9 years old; low level of education 72% vs 75 %with less than eight years of schooling, longer mean duration of symptoms 9.0 years vs. 15.7 years).

The greater correlation between performance on neuropsychological tests with education rather than age, has been already indicated by many previous studies<sup>36,37</sup>, justifying the use of z-scores stratified by age and education.

Myelopathy is the most frequent manifestation of HTLV-I and occurs in over 4% of the carriers of this virus, and little is known about how HTLV-I infection affects cognitive function. Here, we observed lowered cognitive function, 15 patients (13,1%) out of 114 HAM/TSP patients. Other studies<sup>11,12</sup> have found 50% of cognitive impairment with HAM/TSP patients, probably



reason relates to the methodology since we didn't use cutoff and also because differences in the sociodemographic and clinical characteristics of the patients included.

Clinical and epidemiological variables had no influence in cognition except the use of wheelchair, suggesting that the severity of disease may play a role in cognitive performance, as already published<sup>12</sup>, or may travel together with cognitive impairment, as there appear to have an association between cognitive and motor deterioration<sup>38</sup>. Smoking habits have also been associated with lowered cognitive function and may also play a role in cognitive functioning of patients with HAM/TSP<sup>39</sup>.

In this study, immunoglobulins and cytokines were associated with lowered cognitive function and, in contrast, proviral load and duration of symptoms didn't show any influence on cognition. This suggests that the virus by itself may not be linked to cognitive performance and that an inflammatory mechanism is more possibly related to a lowered cognitive function in HAM/TSP. As already published, infected T CD4+ lymphocytes pass through the blood-brain barrier and interact with T CD8+ lymphocytes in the central nervous system resulting in production of TNF- $\alpha$ , IL-6 and destruction of glial tissue and neurons<sup>40</sup>. We may associate a persistent inflammatory reaction as a possible aetiology for lowered cognitive function in HAM/TSP, since it is well known the secondary damage of the metabolic and inflammation after the virus infection. We cannot rule out that inflammation is also related atherosclerosis or other metabolic disorders<sup>41</sup>, though diabetes was not associated with lowered cognitive function in this study.

Our MRI findings are consistent with other studies<sup>28,29,30</sup>, showing over than 50% of frequency of non-specific white matter brain abnormalities on T2-weighted images among patients. In our study cognitive scores did not correlate with the size, confluent or location of lesions in MRI as previously published<sup>30</sup>, but lowered cognitive function were associated with the presence of white matter brain lesions and brain atrophy. As already studied, the secondary persistent inflammation leading to the formation of an inhibitory glial scar - and consequent brain and spinal cord atrophy - is considered a physical and chemical barrier that blocks axonal growth and regeneration<sup>42,43</sup>. Also it is possible the association of memory changes and brain atrophy in HAM/TSP patients as saw by RAVLT REC test.

HAM/TSP is a rare manifestation of HTLV-I infection and lowered cognitive performance was present in a small percentage of affected patients considering the results of our study. Our results indicate a possible link between inflammatory features and cognitive function, as well as a probable association with severity of the disease. HTLV-I induces a neuroinflammatory response that is likely to be a major contributor to the cognitive changes seen. A worse inflammatory disease may implicate the use of wheelchair and cognitive decline.

Further studies are needed to investigate the effects of an antiviral treatment and also to combat neuroinflammation in HTLV-I infection. However, these risk factors explain a small part of the variability and severity of the clinical expression of the disease. Subpopulations of HAMT/TSP patients, presenting more serious disease, must be continually monitored and shall receive special attention from rehabilitation professionals.

As conclusion we may say that encephalic lesions in HTLV-I infection are secondary to persistent inflammatory effects and may hinder cognitive performance over the course of the disease.

Competing interests: none declared

## References

1. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005 Sep; 24(39): 6058-68.
2. Araujo, A. Q. and Silva, M. T.: The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*, 2006 Dec; 5(12): 1068-76.
3. Cooper SA, van der Loeff MS, Taylor GP. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol*. 2009 Feb;9(1):16-26. doi: 10.1136/jnnp.
4. Champs AP, Passos VM, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JG. [HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 Nov-Dec;43(6):668-72.
5. Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, Bonnan M, Chalon A, Magnani L, Cesaire R, Smadja D. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: a 14-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1560-6.
6. Cartier, L., et al. "HTLV-1 associated myelopathy in Chile." *Can.J.Neurol.Sci*. 17.1 (1990): 95.
7. Lycke, J., et al. "Possible association of HTLV-I infection and dementia." *Acta Neurol.Scand*. 88.3 (1993): 199-203.
8. Cartier, L., et al. "[New form of subcortical dementia: encephalopathy due to infection with human lymphotropic T virus (HTLV-1). Clinical case]." *Rev.Med.Chil*. 125.2 (1997): 209-13.
9. Champs, APS et al." Encephalomyelopathy associated with HTLV-I a primary disease or coexisting with multiple sclerosis." *Dement. neuropsychol*. 2013 Dec; 7(4).
10. Sulkava. R., J. Korpela, and T. Erkinjuntti. "No antibodies to HTLV-I and HIV in patients with dementia in Finland." *Acta Neurol.Scand*. 76.2 (1987): 155-56.
11. Cartier L, Araya F, Castillo JL, Ruiz F, Gormaz A, Tajima K. Progressive spastic paraparesis associated with human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I). *Intern Med*. 1992 Nov;31(11):1257-61

Código de campo alterado

12. Cartier, L. and A. Gormaz. "[Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases]." *Rev.Med.Chil.* 127.4 (1999): 444-50.
13. Fukushima, T., et al. "Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM)." *J.Neurol.Sci.* 126.1 (1994): 30-39.
14. Kira, J., et al. "An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia." *Acta Neurol.Scand.* 96.5 (1997): 305-09.
15. Silva, M. T., et al. "Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls." *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 74.8 (2003): 1085-89.
16. Dik MG, Jonker C, Hack CE, Smit JH, Comijs HC, Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology.* 2005 Apr26;64(8):1371-7
17. McAfoose J, Koerner H, Baune BT. The effects of TNF deficiency on age-related cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 May;34(4):615-9. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.006.
18. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmächer T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 May;58(5):445-52.
19. Kozora E, Laudenslager M, Lemieux A, West SG. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001 Sep;7(6):745-54.
20. Hilsabeck RC, Anstead GM, Webb AL, Hoyumpa A, Ingmundson P, Holliday S, Zhang Q, Casas AM, Jovel M, Stern SL. Cognitive efficiency is associated with endogenous cytokine levels in patients with chronic hepatitis C. *J Neuroimmunol.* 2010 Apr 15;221(1-2):53-61. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.01.017
21. Bermejo P, Martín-Aragón S, Benedí J, Susín C, Felici E, Gil P, Ribera JM, Villar AM. Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Immunol Lett.* 2008 May 15;117(2):198-202.doi: 10.1016
22. Holmes C, El-Okli M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, Perry VH. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jun;74(6):788-9.
23. Spanemberg L, Caldieraro MA, Vares EA, Wollenhaupt-Aguiar B, Kauer-Sant'Anna M, Kawamoto SY, Galvão E, Parker G, Fleck MP. Biological differences between melancholic and nonmelancholic depression subtyped by the CORE measure. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Aug 19;10:1523-31. doi: 10.2147/NDT.S66504.
24. Bellinger FP, Madamba S, Siggins GR. Interleukin 1 beta inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Res.* 1993 Nov 19;628(1-2):227-34.
25. Goshen I, Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol.* 2009 Jan;30(1):30-45. Doi: 10.1016/j.yfrne.2008.10.001.
26. Trapero I, Cauli O. Interleukin 6 and cognitive dysfunction. *Metab Brain Dis.* 2014 Sep;29(3):593-608. doi: 10.1007/s11011-014-9551-2.
27. Gerber J, Böttcher T, Hahn M, Siemer A, Bunkowski S, Nau R. Increased mortality and spatial memory deficits in TNF-alpha-deficient mice in ceftriaxone-treated experimental pneumococcal meningitis. *Neurobiol Dis.* 2004 Jun;16(1):133-8.
28. Yata S, et al. HTLV-I carrier with unusual brain MR imaging findings. *Neuroradiology.* 2004 Sep;46(9):755-8.
29. Bagnato F, et al. Conventional magnetic resonance imaging features in patients with tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2005 Dec;11(6):525-34.
30. Morgan DJ, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007 Dec;23(12):1499-504.
31. De Castro-Costa CM, Araujo AQ, Barreto MM, Takayanagui OM, Sohler MP, da Silva EL,.: Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy

- (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Oct; 22(10): 931-5.
32. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
  33. *Diabetes Care* January 2014 vol. 37 no. Supplement 1 S14-S80. doi:10.2337/dc14-S014
  34. Spreen & Strauss A *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* 1998, Oxford University Press
  35. Victoroff J, Mack WJ, Grafton ST, Schreiber SS, Chui HC. A method to improve interrater reliability of visual inspection of brain MRI scans in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2267-76.
  36. Langa KM, Llewellyn DJ, Lan IA, Weir DR, Wallace RB, Kabeto MU, Huppert FA: Cognitive health among older adults in the United States and in England. *BMC Geriatr* 2009.
  37. Yen CH, Yeh CJ, Wang CC, Liao WC, Chen SC, Chen CC, Liang J, Lai TJ, Lin HS, Lee SH, Lee MC: Determinants of cognitive impairment over time among the elderly in Taiwan: results of the national longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010, 50(Suppl 1):S53-S57.
  38. Bossers WJ, van der Woude LH, Boersma F, Hortobágyi T, Scherder EJ, van Heuvelen MJ. A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jan 3. doi: 10.1016/j.jagp.2014.12.191.
  39. Tamosiunas A, Baceviciene M, Reklaitiene R, Radisauskas R, Jureniene K, Azaraviciene A, Luksiene D, Malinauskiene V, Daugeliene E, Sapranaviciute-Zabazlajeva L. Cardiovascular risk factors and cognitive function in middle aged and elderly Lithuanian urban population: results from the HAPIEE study. *BMC Neurol*. 2012 Nov 30;12:149. doi: 10.1186/1471-2377-12-149.
  40. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci(Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:1152-68.
  41. Nguyen JC, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci*. 2014 Nov 19;8:375. doi: 10.3389/fnins.2014.00375.
  42. Afshari FT, Kappagantula S, Fawcett JW. Extrinsic and intrinsic factors controlling axonal regeneration after spinal cord injury. *Expert Rev Mol Med*. 2009 Dec 8;11:e37. doi: 10.1017/S1462399409001288.
  43. Zhao JW, Raha-Chowdhury R, Fawcett JW, Watts C. Astrocytes and oligodendrocytes can be generated from NG2+ progenitors after acute brain injury: intracellular localization of oligodendrocyte transcription factor 2 is associated with their fate choice. *Eur J Neurosci*. 2009 May;29(9):1853-69. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06736.x.

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAM/TSP é uma doença grave, incapacitante, que cursa com elevada morbidade, comprometimento das atividades de vida diária e da qualidade de vida. Há poucas investigações sobre o curso natural desta doença e, até o momento, não há tratamento específico e eficaz. Parece existir uma síndrome inflamatória neurológica que não se restringe somente à medula espinhal e uma porcentagem dos pacientes com HAM/TSP cursa com acometimento encefálico.

Em áreas endêmicas para o HTLV-I, o diagnóstico diferencial com outras causas de mielopatias pode ser difícil, particularmente se o paciente tem sinais e sintomas de acometimento encefálico, já que a sorologia positiva para o HTLV-I pode ser detectada em pacientes com outras doenças neurológicas (referência ao Artigo 1).

Foram encontrados 13,1% de pacientes com HAM/TSP com alterações cognitivas em pelo menos um desvio-padrão abaixo da média (-1/1,35 SD) quando ajustados para idade e escolaridade, e também quando comparados os teste neuropsicológicos separadamente, foram encontrados achados semelhantes de baixa cognição (9-18%).

Foram associados à baixa cognição: fator relacionado à gravidade da doença (uso de cadeira de rodas), fator relacionado ao comportamento (tabagismo), fatores inflamatórios (níveis elevados de IgA, IgG, IL6 e TNF- $\alpha$ ) e fatores caracterizando comprometimento estrutural cerebral pela RM (presença de lesões em substância branca cerebral, atrofia cerebral). Na análise multivariada, tabagismo, níveis elevados de IgG e atrofia cerebral se mantiveram como variáveis independentes associadas à baixa cognição. Também existe a possibilidade de que a incapacidade física seja um fator por si só relacionado ao rebaixamento da cognição nestes pacientes.

Os resultados sugerem que a inflamação persistente gerada pelo hospedeiro está mais associada às alterações cognitivas que os fatores relacionados ao próprio vírus (carga proviral e duração de sintomas) e que indivíduos com HAM/TSP que apresentam

os fatores acima descritos devem receber atenção especial de equipe multidisciplinar para investigação de alterações cognitivas.

A variabilidade e gravidade da expressão clínica dessa infecção sugere que existam diferentes fatores de interação entre hospedeiro e antígenos virais, levando a diferentes expressões de resposta imunológica e do comprometimento neurológico, que não está restrito somente à medula espinhal. Esse trabalho pode contribuir para se entender melhor o acometimento do sistema nervoso central na infecção pelo HTLV-I e o papel da imunopatogênese no prognóstico desses pacientes. Espera-se que o benefício final de toda essa investigação, seja auxiliar os pacientes no processo de reabilitação, assim como poder auxiliar futuras pesquisas sobre tratamento dessa doença.

Como perspectivas futuras, acreditamos que um estudo caso-controle utilizando as variáveis descritas, com um maior número de participantes, e com controles portadores de dificuldade locomoção, para entendermos melhor o efeito da incapacidade física sobre a cognição, seria o ideal e talvez fornecesse a resposta definitiva que buscamos ao investigar as alterações encefálicas em pacientes com a infecção pelo HTLV-I. Também o estudo do líquido céfalo-raquidiano pode fornecer subsídios sobre o papel da inflamação e da ação viral sobre o sistema nervoso central.

## 12 ANEXOS

## Anexo 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 01413412.8.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos**  
Departamento Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 04 de abril de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Alterações encefálicas imunomediadas em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo 2



Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais

CERTIDÃO

RESOLUÇÃO Nº 17 de 16 de Maio de 2011. O Conselho Nacional de Saúde, no âmbito do Conselho Nacional de Saúde, em reunião ordinária, realizada em 16 de Maio de 2011, em Brasília, DF, aprovou a Resolução Nº 17 de 16 de Maio de 2011, que dispõe sobre o funcionamento do Comitê de Ética em Pesquisa da Associação das Pioneiras Sociais, em conformidade com a Resolução Nº 196 de 17 de Julho de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

Brasília-DF, 23 de setembro de 2011.

Associação das Pioneiras Sociais  
Márcia Torres Batista  
Dra. Kátia Torres Batista  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Associação das Pioneiras Sociais

- 1. Este documento contém informações confidenciais e deve ser guardado em local seguro.
- 2. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 3. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 4. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 5. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 6. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 7. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 8. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 9. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.
- 10. Este documento é propriedade da Associação das Pioneiras Sociais e não deve ser divulgado sem a devida autorização.



### **Anexo 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

#### ***Introdução:***

Antes de aceitar participar desta pesquisa clínica, é importante que o(a) senhor (a) leia e compreenda a seguinte explicação. Esta declaração descreve o objetivo, os exames, os benefícios e os riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações visam esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

#### ***Convite de Participação:***

Prezado Sr(a) Sr/Sra \_\_\_\_\_, vimos por meio desta convidar o(a) Senhor(a) a participar da pesquisa “**ALTERAÇÕES ENCEFÁLICAS IMUNOMEDIADAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1/ PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL**” sob responsabilidade da pesquisadora médica Ana Paula Silva Champs, clínica do Hospital Sarah Belo Horizonte e aluna do doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, sob orientação do Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos, professora, médica, da Universidade Federal de Minas Gerais.

***Título da Pesquisa:*** “**ALTERAÇÕES ENCEFÁLICAS IMUNOMEDIADAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1/ PARAPRESIA ESPÁSTICA TROPICAL**”

***Objetivo da Pesquisa:*** O objetivo do estudo é pesquisar se ocorrem alterações de memória, de exames de imagem cerebral e de respostas do organismo à infecção (imunológicas), em pessoas com doença medular (mielopatia) associada ao HTLV-1.

***Justificativa e benefício:*** Esse estudo poderá trazer novas informações sobre a infecção pelo HTLV e sua influência sobre as funções cerebrais.

***Procedimentos:*** A entrevista inicial quer conhecer alguns dados pessoais e de saúde geral (idade, sexo, doenças, uso de medicações, entre outros). Após a entrevista, o(a) senhor(a) fará testes para avaliação de memória e de outras funções cerebrais. Será ainda feita coleta de pequena quantidade de sangue de uma veia do braço e coleta de pequena quantidade do “líquido da espinha”, para que possamos estudar as defesas de

seu organismo contra a infecção pelo vírus. O(a) senhor(a) fará também um exame de ressonância nuclear magnética da cabeça. Se forem detectados problemas cerebrais, a equipe de reabilitação neurológica do Hospital Sarah se responsabiliza pelo tratamento.

**Riscos:** Os riscos da participação na pesquisa se restringem ao da coleta de uma amostra de sangue e do líquido da coluna por meio de uma agulha fina e reação alérgica ao contraste para a ressonância nuclear magnética.

A coleta de sangue pode gerar pequeno sangramento e uma mancha roxa no local da coleta, que logo desaparece.

Em relação à coleta do líquido da espinha, pode ocorrer dor de cabeça pós-punção e, sendo mais raramente, formação de mancha roxa na área, ou mesmo infecção local. A picada da agulha pode ser um pouco incômoda e você deverá ficar em repouso e tomar líquidos para evitar dor de cabeça. Este exame é feito com anestesia da pele e por profissionais especializados

Pode haver reação alérgica ao contraste usado no exame de ressonância magnética (chamado gadolínio), na maioria dos casos são as queixas de enjôos e dor de cabeça.

É importante considerar que esses são exames rotineiros realizados para o diagnóstico e acompanhamento da doença.

**Participação:** A sua participação na pesquisa é voluntária, não envolvendo qualquer forma de pagamento. Será garantido total sigilo das informações obtidas. Para evitar desconforto adicional, os exames desta pesquisa serão feitos em conjunto com outros exames necessários para seu tratamento.

**Você pode se recusar a fazer qualquer dos exames desta pesquisa, a qualquer momento.**

**Resultados:** Os resultados da pesquisa serão divulgados em revistas científicas da área médica e em congressos científicos. Qualquer alteração de seus exames será devidamente considerada e tratada pela equipe do Hospital Sarah.

**Uso dos dados / Sigilo:** Os dados serão utilizados para apresentação de tese de doutorado, participação em congressos e eventos médicos de forma geral, além de publicação na literatura científica especializada, sendo que em nenhum momento seu nome será revelado.

**Recusa e Exclusão da pesquisa:** Você poderá se recusar a participar ou, mesmo depois de ter aceito, nos pedir para interromper sua participação na pesquisa, sem que esta decisão prejudique seu acompanhamento no Hospital Sarah Belo Horizonte.

**Esclarecimentos:** Você poderá pedir qualquer explicação antes e durante a pesquisa à nossa equipe.

**Custos:** Os exames realizados são feitos rotineiramente na conduta do Hospital Sarah Belo Horizonte e não trarão nenhum custo para você.

**Compensação:** Você não receberá pagamento ou indenização por sua participação no estudo.

**Aprovação da pesquisa:** Esta pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação e da Universidade Federal de Minas Gerais.

**Contato:** Poderei entrar em contato com os responsáveis médicos pelo estudo, Ana Paula Silva Champs, no Hospital Sarah Belo Horizonte - Avenida Amazonas nº 5953, Bairro Gameleira, Belo Horizonte/MG, telefone (31) 3379-2600/ 9135-9353 e Dra. Valéria Maria de Azeredo Passos, no Departamento de Clínica Médica da UFMG, telefone (31) 34099746.

**Emergência:** Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Dra. Ana Paula no telefone 9135-9353 / 33379-2600.

**Consentimento:**

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

---

Assinatura do Participante

---

**Assinatura do Pesquisador**

COEP/UFMG: Av. Antônio Carlos,  
6627

Unidade Administrativa II - 2º andar  
- Sala 2005

Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG - Brasil

31270-901

Telefone: 31 3409-4592



**XXXVII REUNIÃO ANUAL DA SBNeC**  
VII Simpósio Internacional de Neurociências da UFMG  
11 a 14 de Setembro de 2013, Campus UFMG, Belo Horizonte, MG

**Certificamos que**

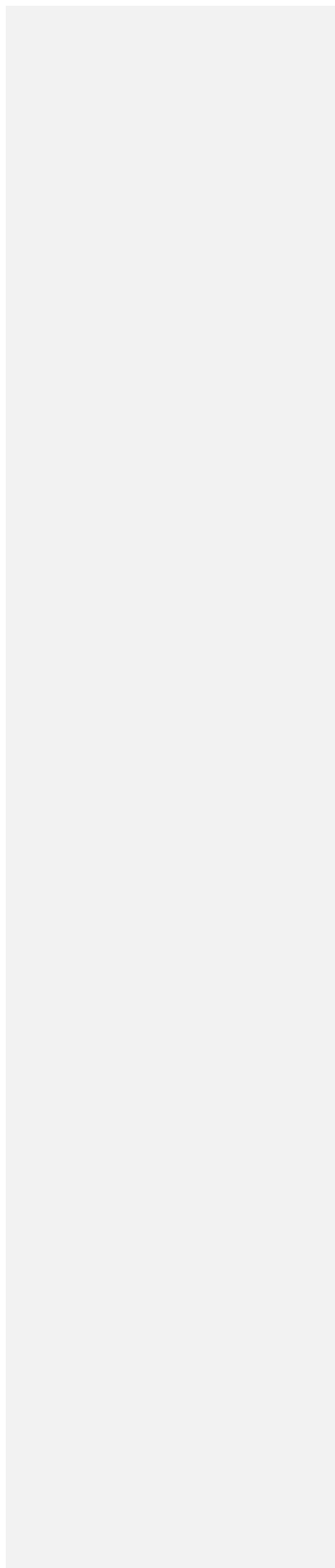
O Trabalho P.075 - ENCEFALOMIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-1: DOENÇA PRIMÁRIA OU COEXISTÊNCIA COM ESCLEROSE MÚLTIPLA? - Ana Champs<sup>1,2</sup>, Valéria Passos<sup>2</sup>, Sandhi Barreto<sup>2</sup>, Paulo Caramelli<sup>2</sup>, Caia de Melo<sup>1</sup>, Guilherme Carvalho<sup>1</sup>, Miriam Menezes<sup>1</sup>, Jgribas<sup>1</sup> - <sup>1</sup> Hospital Sarah, APS<sup>2</sup> Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, foi apresentado na

XXXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento - SBNeC, realizada no Campus da UFMG em Belo Horizonte, MG, de 11 a 14 de setembro de 2013.

*Cecília Hedin Pereira*  
Cecília Hedin Pereira  
Presidente da SBNeC

*Angela Maria Ribeiro*  
Angela Maria Ribeiro  
Presidente Comitê Local

UFMG  
FAPESP  
FAPERJ  
FAPEMIG  
CNPq  
SBNeC



## Anexo 4 – Artigo 1 publicado

Dement Neuropsychol 2013 December;7(4):439-443

Case Report

## Encephalomyelopathy associated with HTLV-I

### A primary disease or coexisting with multiple sclerosis?

Ana Paula Silva Champs<sup>2,3</sup>, Valéria Maria de Azeredo Passos<sup>1,3</sup>,  
Sandhi Maria Barreto<sup>3,4</sup>, Paulo Caramelli<sup>1,3</sup>, Carla Meirelles de Melo<sup>2</sup>,  
Guilherme Carvalho<sup>2</sup>, Miriam Melo Menezes<sup>2</sup>, João Gabriel Ramos Ribas<sup>2</sup>

**ABSTRACT.** HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP) is the most common neurological manifestation of HTLV-I, causing progressive weakness, sensory disturbance, and sphincter dysfunction. Although motor disorders have been well described, few studies have associated cognitive disorders and HTLV-I infection. In areas endemic for HTLV-I infection, the differential diagnosis between HAM/TSP and other myelopathy etiologies can be difficult, particularly if the patient has signs and symptoms of brain involvement, since seropositive HTLV-I patients can present other neurological diseases. Here, we report one case initially diagnosed as Multiple Sclerosis (MS) which, upon further investigation, was found to be HTLV-I seropositive. **Key words:** HTLV -I, tropical spastic paraparesis, multiple sclerosis, cognition disorder, magnetic resonance imaging.

#### ENCEFALOMIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I: DOENÇA PRIMÁRIA OU COEXISTÊNCIA COM ESCLEROSE MÚLTIPLA?

**RESUMO.** A mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) é a manifestação neurológica mais frequente do HTLV-I causando fraqueza progressiva, alterações de sensibilidade e disfunção esfinteriana. As alterações motoras são bem descritas, mas ainda são poucos os estudos que examinam a possibilidade de ocorrência de transtornos cognitivos na infecção pelo HTLV-I. Em áreas endêmicas para o HTLV-I, o diagnóstico diferencial com outras causas de mielopatias pode ser difícil, particularmente se o paciente tem sinais e sintomas de acometimento encefálico, já que a sorologia positiva para o HTLV-I pode ser detectada em pacientes com outras doenças neurológicas. Aqui relata-se o caso de uma paciente inicialmente diagnosticada com Esclerose Múltipla e que, na investigação posterior, foi encontrado soropositividade para HTLV-I. **Palavras-chave:** HTLV -I, paraplegia tropical espástica, esclerose múltipla, distúrbio cognitivo, ressonância nuclear magnética.

#### INTRODUCTION

HTLV (Human T cell lymphotropic virus) type I-associated myelopathy (HAM/TSP) occurs in 2%-3% of hosts, predominantly in females in their forties and fifties. Its onset is insidious and progression is slow. Gait disorders, weakness and lower limb stiffness are the outcome of a gradual decrease in muscle strength and spasticity in the affected myotomes. There is gradual disability, requiring walking-aids (canes and walkers) and ultimately may lead to use of a wheelchair.

Discrepancy in the average time described for this development, from a few months to several decades, is explained by the difficulty in inferring the precise infection time upon serum diagnosis.<sup>1</sup> Symptoms of bladder-bowel and sexual dysfunction disorders may be the patient's initial complaints, with bladder urge incontinence and intestinal constipation, as well as erectile dysfunction and lack of ejaculation in the male population. On neurological examination, signs suggestive of an upper

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil. <sup>2</sup>Hospital Sarah Belo Horizonte, Belo Horizonte MG, Brazil. <sup>3</sup>Post-Graduate Program in Adult Health Sciences, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, Brazil. <sup>4</sup>Department of Preventive and Social Medicine, Medical School, UFMS, Belo Horizonte MG, Brazil.

Ana Paula Silva Champs, Av. Antonio Carlos, 1694 – 31210-010 Belo Horizonte MG – Brasil. E-mail: 8948@sarah.br

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received August 30, 2013. Accepted in final form November 04, 2013.

motor neuron lesion can be seen, such as spasticity in the lower extremities, patellar and Achilles hyperreflexia and the presence of a Babinski reflex. It is important to emphasize the progressive nature of the disease, with no description of remissions.<sup>1</sup>

In areas endemic for HTLV-I infection, the differential diagnosis between HAM/TSP and other etiologies may be difficult, particularly if the patient has signs and symptoms of brain involvement, since HTLV-I antibodies may be detected in patients with other neurological diseases. Primary progressive multiple sclerosis (MS) may be particularly challenging because both conditions have inflammatory and immune-mediated behavior and are characterized by slowly progressive spastic paraparesis.

MS is distinguished by the presence of demyelination plaques and axonal loss in the brain and spinal cord, which can lead to development of various motor, sensory, sphincter, visual and cognitive signs and symptoms, depending on the location of the lesions. It can manifest in two ways: in outbreaks followed by remission, with transient signs and symptoms, occurring more often in young adults, or in a slow and progressive form developing neurological signs and symptoms without remission, more commonly beyond 40 years of age.<sup>2</sup> This latter form, called primary progressive MS, has clinical features similar to HAM/TSP.

Ogata et al.<sup>3</sup> suggested that brain magnetic resonance imaging (MRI) findings observed in HAM/TSP patients may be indistinguishable from those observed in MS patients. However, other authors suggest that patients with MS present a larger number of lesions<sup>4,5</sup> that can be differentiated by location and size. They further suggest that brain MRI findings in MS show plaque and/or nodular lesions predominating in the periventricular white matter and the pericallosal/septal area. According to Howard et al.,<sup>5</sup> having a lesion of at least 6 mm in the supratentorial brain and an infratentorial lesion greater than 3 mm, large periventricular lesions, and T2-hyperintensity changes on cervical spinal cord MRI are more characteristic findings for MS than HAM/TSP.

HTLV-I cognitive disorders have been investigated following some case reports describing MRI brain abnormalities in patients with HAM/TSP. However, case reports and case series are not suitable research designs to demonstrate the association between cognitive impairment and HAM/TSP. On the other hand, cognitive impairment in MS is well described in scientific literature, particularly with regard to changes in executive functions and memory,<sup>6</sup> which prevail in about 50% of patients. Such cognitive decline is usually found from

the disease's early stages<sup>6</sup> and can be the first neurological manifestation, mainly in progressive forms. For most MS patients, cognitive impairment represents the inability to function socially, occupationally and educationally.<sup>6</sup>

This report presents a patient with progressive paraparesis and cognitive changes referred for assessment of a potential diagnosis of MS, whose preliminary examination showed positive serology for HTLV-I.

#### CASE REPORT

A 61-year-old, married, Caucasian woman with four years of schooling came to the appointment with her husband. Her husband completed the necessary information on the patient's medical history. She was admitted with a 10-year progressive gait disturbance associated with urinary incontinence. Six years before admission she presented increased leg weakness and became wheelchair-bound. She complained of recent memory changes and apathy starting a year earlier, but denied dysphagia, dysarthria or visual problems. In the past year she had also become somewhat reliant in her day-to-day activities, and needed help to bathe and dress. She stopped doing some housework, and began just helping to make meals at home. Her husband reported being concerned about the patient, and felt she was a bit confused: for example, she could not visit people unless accompanied by a family member, as she would not know how to get back home. Currently, she is unable to use the phone or take her medications unassisted. Her husband had always been in charge of shopping and household finances and stated that the patient had never been able to handle money.

She had never smoked or drunk, had no history of diabetes mellitus or arterial hypertension and had no family history of cognitive decline. She had a history of thyroidectomy in 1975, with levothyroxine replacement and regular assessment of thyroid function. She has been in use of 25 mg of amitriptyline for the last four years.

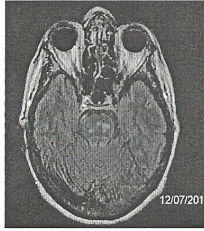
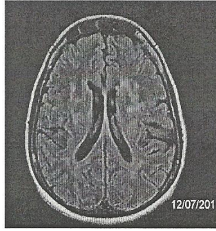
On admission, the patient was conscious, alert, anxious, talkative and insecure. Although the patient was anxious and insecure, the psychiatric evaluation did not reveal any specific disorder. Neurologic examination showed preservation in superficial tactile and pain sensitivity and spastic paraplegia with pyramidal signs.

Neurophysiological assessment by examining motor-evoked potential suggested a conduction defect in lower and upper limbs. Somatosensory-evoked potential tests and visual-evoked potential tests showed no changes.



**Table 1.** Results of patient's neuropsychological assessment.

Neuropsychological Tests	Results
Mattis Dementia Rating Scale <sup>7</sup>	Attention: 29/37; Initiative and Perseverance: 28/37; Construction: 2/6; Conceptualization: 18/39; Memory: 17/25. Total: 94.
Digit span in direct and inverse order <sup>8</sup>	Normal order 4 and reverse order 2
Verbal semantic <sup>9</sup> and phonemic fluency <sup>10</sup>	Semantic: 10 animals; Phonemic: 11 of F,A,S
Trail making test <sup>11</sup>	Part A: 342 seconds; Part B: incapable
RAVLT <sup>12</sup>	A1-4; ITR (A6/A5): 1; ESQ (A7/A6): 1,4; REC: 7; A1-A5 = 27
Clock drawing <sup>13</sup>	Shulman score: 4
Stroop test <sup>14</sup>	Victoria version of Stroop Phase I: 34", error free; Phase II: 38" error free; Phase III: 42", error free.

**Figure 1.** Cervical spine Magnetic Resonance Image of a flat sagittal spine medulla weighted at T2 (TR 3000 Te 111.8) on July 12, 2011 showing ill-defined areas of hyperintensity.**Figures 2 and 3.** Brain Nuclear Magnetic Resonance Images of the axial planes using FLAIR (TR 9002.2, TE 152.2 Ti 2200ms), on July 12, 2011 showing supra and infratentorial involvement.

The neuropsychological assessment showed a generalized poor performance on the tests (Table 1).

Blood examination was normal except for the presence of HTLV-I antibodies in serum (ELISA and Western blot). The Real-time PCR of DNA involved extraction from serum cells and proviral load was measured, showing 1027 HTLV-1 copies per 100,000 cells. The analysis of cerebrospinal fluid (CSF) showed a clear, colorless appearance, 12 cells/mm<sup>3</sup>, predominance of lymphocytes, glucose equal to 57 mg/dl and protein equal to 47mg/dl. Schistosomiasis, HIV and syphilis (VDRL) serum exams were all negative. The anti-HTLV antibody index for HTLV-I by ELISA was positive, as was the Real-time PCR of DNA measured proviral load of 12,905/100,000 cells. Elevated IgA, IgM and IgG, with an increased intrathecal IgG synthesis rate (1.51 mg/dl), was also observed. LCR protein electrophoresis revealed a polyclonal immunoglobulin increase and presence of oligoclonal IgG bands. Folic acid and vitamin B12 showed normal levels

and investigation for vasculitis and other auto-immune diseases were negative (anticardiolipin, lupus anticoagulant, ANA, and ANCA all tested normal).

MRI of the spine showed hyperintense lesion (T2-weighted sequences) in the medulla oblongata and cervical and thoracic spinal cord (Figure 1). MRI of the brain showed infratentorial and supratentorial lesions (Figures 2 and 3), characterized by hyperintense white matter lesions, some of which were confluent, in the upper portion of the lentiform nuclei, in the white matter of the radiated crowns, semioval, periventricular and subcortical centers in the brain hemispheres, pons, but no pericallosal involvement. On proton spectroscopy, a slight increase in myo-inositol was noted in the signal change area of the left periventricular white matter.

**Ethical issues.** The patient and her husband authorized scientific publication of the medical information as well as the additional tests and signed a free and informed



consent form. This research was authorized by the Research Ethics Committees of Hospital Sarah and Universidade Federal de Minas Gerais.

#### DISCUSSION

Differentiating HAM/TSP from MS brain involvement can be difficult, particularly in endemic regions such as Brazil. Although the exact number is not known, an estimated 15-20 million persons are HTLV-I seropositive worldwide.<sup>16</sup> In Brazil, a HTLV I/II seropositivity prevalence of 1-14% was detected in blood donors.

Cases of HAM/TSP mimicking MS have been reported<sup>5-8</sup> as has the detection of HTLV-I antibodies in serum and CSF of patients diagnosed with MS exposed to infection by this virus.<sup>17</sup> Here, we report a patient whose clinical development favors the diagnosis of HAM/TSP with brain involvement over MS. Although the case shares symptoms with the primarily progressive form of MS, this diagnosis is unlikely. Both diseases show gradual evolution of spastic paraparesis and sphincter disorder, but the development of brain involvement differs. The patient presented late generalized cognitive impairment, after many years of motor disorders. MS cognitive impairment is characterized mainly by decreasing speed of thought, impaired attention and memory decline which can be observed from the outset of evolution, sometimes as isolated neurological manifestations.<sup>8</sup> HTLV cognitive impairment involves multiple domains, which is more compatible with this case.<sup>18</sup> The patient also has no evidence of other secondary causes of cognitive deficit. Moreover, the absence of the visual impairment or alteration in visual-evoked potentials found in cases of MS<sup>7</sup> supports the diagnosis of HAM/TSP rather than MS.

The presence of a high intrathecal synthesis of total IgG and oligoclonal bands in CSF are compatible with either MS or HAM/TSP, indicating chronic inflammation of the central nervous system with demyelination, involving a humoral and cell immune response.<sup>19</sup> Previous studies have found oligoclonal bands and an intrathecal

IgG synthesis increase in 82% of patients with HAM/TSP<sup>19</sup> and also in patients with a chronic form of MS.<sup>2</sup> The presence of HTLV-I antibodies (ELISA) in CSF may be positive in HAM/TSP or MS with coincident infection with HTLV-I.<sup>17</sup> However, we detected a high intrathecal HTLV-I proviral load in the CSF (12,905 copies of HTLV-I copies per 100,000 cells) which is a strong biomarker of HTM/TSP able to differentiate this disorder from MS. Previous studies showed that the proviral load was higher in CSF in the majority of HAM/TSP patients than in MS patients and was higher in HAM/TSP than HTLV-I carriers.<sup>17</sup>

A conflicting aspect of this patient's diagnosis is the imaging test because the patient had fulfilled all MRI criteria for MS.<sup>25</sup> Nevertheless, the typical findings of demyelinating pericallosal lesions and the presence of Dawson's fingers lesions were not found.<sup>2</sup> The change found on spectroscopy is unspecific and may occur in any process in which myelin is degraded, a result compatible with the two diseases. In HAM/TSP<sup>3</sup> the brain MRI findings revealed a lower number of white matter lesions<sup>4,5</sup> of at least 3 mm and nonspecific brain abnormalities on T2-weighted images.

Studies of rare diseases, generally in the form of case reports or case series, are inconclusive, but have the merit of offering new hypotheses. The association between brain alterations and HTLV infection is not yet clear, but brain involvement in this infection seems probable and warrants further investigation.

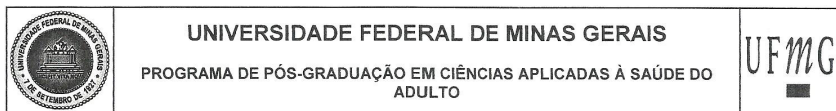
In conclusion, after analysis of this patient's medical symptoms and tests, some important criteria were considered to suggest HTLV-I-associated brain impairment. Recent cognitive impairment was observed in a middle-age woman who presented long-term progressive paraparesis and absence of visual complaints. Also contributing to this hypothesis were the high proviral load both in LCR and in peripheral blood, the absence of pericallosal lesions on brain MRI and normal visual-evoked potential.

#### REFERENCES

1. Hirasawa JG, Melo G C. Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1)-associated myelopathy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:377
2. Polman CH, Reingold SG, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
3. Ogata A, Nagashima K, Tashiro K, Miyakawa A, Mikuni C. MRI-pathological correlate of brain lesions in a necropsy case of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:194-196.
4. Godoy AJ, Kira J, Hasuo K, Goto I. Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study. *J Neurol Sci* 1995;133:102-111.
5. Howard AK, Li DK, Oger J. MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. *Can J Neurol Sci* 2003;30:41-48.
6. Julian LJ. Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2010; 29:507-525.
7. Porto CS, Fichman HC, Caramelli P, Bahia V S, Nitrini R. Brazilian version of the Mattis dementia rating scale: diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:339-345.
8. Wechsler, D. Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS): Manual técnico (3ª ed.). São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
9. Brucki SM, Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PH. [Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu]. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
10. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, et al. Normative data for healthy

- elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. *Dement Neuropsychol* 2009;3:55-60.
11. Scahill C & Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests* (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 1996.
  12. Diniz LFM, Cruz MF, Torres VM, Cosenza RM. O teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey: normas para uma população brasileira. *Rev Bras Neurol* 2000;38: 79-83.
  13. Critchley, M. *The parietal lobes*. London: Arnold; 1953.
  14. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18: 643-662.
  15. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:6058-6068.
  16. Kuroda Y, Matsui M, Yukiitake M, et al.: Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP. *Neurology* 1995;45:30-33.
  17. Puccioni-Schler M, Yamano Y, Flores M, et al.: Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology* 2007;68:206-213.
  18. Silva MT, Mattos P, Alfano A, Araujo AO. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1085-1089.
  19. Puccioni-Schler M, Reis M, Carvalho SM, et al. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology* 2001;57:725-727.

## Anexo 5 – Cópia da Ata da Defesa



**ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA  
ANA PAULA SILVA CHAMPS**


Realizou-se, no dia 30 de março de 2015, às 13:30 horas, Sala 340, 3º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-II PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL: DOENÇA PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA A OUTROS FATORES ASSOCIADOS?**, apresentada por **ANA PAULA SILVA CHAMPS**, número de registro 2011656693, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profª. Valéria Maria de Azeredo Passos - Orientadora (UFMG), Prof. Paulo Caramelli - Coorientador (UFMG), Profª. Sandhi Maria Barreto - Coorientadora (UFMG), Prof. Rogério Gomes Beato (UFMG), Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior (UFMG), Profª. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis (IRR-FIOCRUZ), Prof. Jamary Oliveira Filho (UFBA).


A Comissão considerou a tese:


Aprovada

Reprovada


Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 30 de março de 2015.


  
Profª. Valéria Maria de Azeredo Passos ( Doutora )


  
Prof. Paulo Caramelli ( Doutor )

  
Profª. Sandhi Maria Barreto ( Doutora )

  
Prof. Rogério Gomes Beato ( Doutor )

  
Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior ( Doutor )

  
Profª. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis ( Doutora )

  
Prof. Jamary Oliveira Filho ( Doutor )

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

## Anexo 6 – Folha de Aprovação



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO



## FOLHA DE APROVAÇÃO

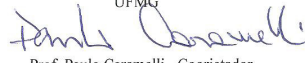
ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS EM PACIENTES COM MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I/ PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL: DOENÇA PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA A OUTROS FATORES ASSOCIADOS?

## ANA PAULA SILVA CHAMPS


Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

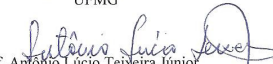
Aprovada em 30 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Valéria Maria de Azeredo Passos - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Paulo Caramelli - Coorientador  
UFMG

  
Prof. Sandhi Maria Barreto - Coorientadora  
UFMG

  
Prof. Rogério Gomes Beato  
UFMG

  
Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior  
UFMG

  
Prof. Jordana Graziela Alves Coelho dos Reis  
IRR-FIOCRUZ

  
Prof. Janary Oliveira Filho  
UFBA

Belo Horizonte, 30 de março de 2015.