

Chronic rhinitis in HTLV-1 carriers: a histopathologic study

Rinite crônica em portadores do HTLV-1: estudo histopatológico

Fernando P. Gaspar Sobrinho¹, Adelmir Souza-Machado², Álvaro A. Cruz³, Hélio A. Lessa⁴,
Eduardo A. Ramos⁵

Keywords:

asthma,
HTLV-1 infections,
rhinitis.

Palavras-chave:

asma,
infecções por HTLV-1,
rinite.

Abstract

The nasal histopathology of HTLV-1 carriers with chronic rhinitis is unknown. **Objective:** To describe the histopathological features of HTLV-1 carriers with chronic rhinitis. **Materials and Methods:** Biopsies of nasal mucosa of ten HTLV-1 carriers with chronic rhinitis (eight patients with allergic rhinitis and two patients with non-allergic rhinitis) were studied using a light microscope. Samples from ten patients with allergic rhinitis not infected with HTLV-1 were used as controls. **Results:** Subepithelial fibrosis was more pronounced in patients with allergic rhinitis infected with HTLV-1 ($p=0.01$), while the basement membrane thickness was greater in controls ($p=0.03$). There was a trend towards less eosinophilia and edema among those infected with HTLV-1, without statistical significance ($p=0.2$). For the lymphocytic infiltrate, there was no difference between infected and not infected patients with allergic rhinitis ($p=1.0$). Subepithelial fibrosis associated to moderate or small number of lymphocytes were found in the two HTLV-1 carriers with non-allergic rhinitis. **Conclusions:** This study suggests HTLV-1 may modify the histopathology of allergic rhinitis, especially by promoting subepithelial fibrosis, and may be related to chronic non-allergic rhinitis with lymphocytic infiltrate.

Resumo

A histopatologia nasal de portadores do HTLV-1 com rinite crônica é desconhecida. **Objetivo:** Descrever aspectos histopatológicos de portadores do HTLV-1 com rinite crônica. **Casística e Métodos:** Amostras de mucosa nasal de 10 portadores do HTLV-1 com rinite crônica, sendo oito com rinite alérgica e dois com rinite não alérgica, foram estudadas por microscopia de luz. Amostras de 10 pacientes com rinite alérgica não infectados pelo HTLV-1 serviram como controle. **Resultados:** Fibrose subepitelial foi maior nos pacientes com rinite alérgica infectados pelo HTLV-1 ($p=0,01$), enquanto o espessamento da membrana basal foi maior nos controles ($p=0,03$). Houve tendência a menor eosinofilia e edema entre os infectados pelo HTLV-1, sem significância estatística ($p=0,2$). Para o infiltrado linfocítico, não houve diferença entre os pacientes com rinite alérgica infectados e não infectados ($p=1,0$). Fibrose subepitelial com infiltrado linfocítico de intensidade leve a moderada foram os achados encontrados nos dois portadores do HTLV-1 com rinite não alérgica. **Conclusões:** O estudo sugere que a infecção pelo HTLV-1 pode modificar a histopatologia da rinite alérgica, sobretudo por maior fibrose, e pode estar relacionada a uma rinite crônica não alérgica com infiltrado linfocítico.

¹ Doutor em Medicina (Médico Colaborador do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia).

² Doutor em Medicina (Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia).

³ Doutor em Medicina (Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia).

⁴ Doutor em Cirurgia (Professor Titular de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia).

⁵ Doutor em Patologia Humana (Coordenador do Laboratório de Histotecnologia da Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Bahia).

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 2 de outubro de 2011. Cod. 8811.

Artigo aceito em 15 de janeiro de 2012.

INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus humano com tropismo para linfócitos T. Doenças, como a leucemia das células T do adulto e a mielopatia, estão fortemente associadas à infecção pelo HTLV-1¹. Outras condições inflamatórias, incluindo pneumonia intersticial, anormalidades alveolares e brônquicas relacionadas ao HTLV-1 foram descritas em relatos de casos¹⁻³. Porém, a maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 são clinicamente assintomáticos e denominados "portadores".

Enquanto a infecção pelo HTLV-1 está associada à infiltração de linfócitos nos tecidos afetados, a rinite alérgica, o tipo mais comum de rinite crônica, e a asma se caracterizam por infiltração eosinofílica da mucosa nasal e brônquica, respectivamente^{4,5}. Embora se ignorem as características histológicas da mucosa nasal de indivíduos com rinite alérgica e concomitante infecção pelo HTLV-1, sabe-se que tanto a infecção pelo HTLV-1 quanto a doença alérgica respiratória podem estar associadas à fibrose^{3,5}.

Alguns portadores do HTLV-1 apresentam sintomas respiratórios sugestivos de rinite crônica, mas as características da mucosa nasal destes pacientes são desconhecidas. Conheçê-las, portanto, é desejável, sobretudo na cidade de Salvador, Nordeste do Brasil, cuja soroprevalência para o HTLV-1 é a maior do país: 1,76%⁶. A análise histológica destes casos auxiliará na investigação da etiologia da rinite crônica e da possível influência do HTLV-1 sobre a rinite alérgica. Deste modo, o objetivo do presente trabalho é descrever os achados histológicos da mucosa nasal de portadores do HTLV-1 com diagnóstico de rinite crônica, sendo que a histologia daqueles com rinite alérgica será comparada com a de pacientes sem infecção pelo HTLV-1.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Voluntários

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, sob número 09/2002, e todos os participantes, sendo adultos, deram o seu consentimento por escrito.

Oito pacientes portadores assintomáticos do HTLV-1 com diagnóstico de rinite alérgica perene não tratada foram recrutados no Ambulatório Multidisciplinar de HTLV-I da instituição e submetidos à biópsia nasal. O diagnóstico de rinite alérgica perene foi obtido pela história e exame físico e corroborado pela positividade ao teste cutâneo para aeroalérgenos relevantes em nosso meio. Adicionalmente, foram estudados dois portadores do HTLV-1 com rinite crônica de etiologia desconhecida, tendo testes cutâneos negativos para os aeroalérgenos mais comuns na região, e cujos sintomas predominantes foram obstrução nasal e coriza.

Pacientes com parasitose intestinal, desvio de septo nasal, pólipos nasais, tabagismo, hepatite viral, infecção por

micobactérias ou uso de corticoesteróide e/ou imunossupressores foram excluídos da seleção.

Como controles, foram utilizadas amostras de peças cirúrgicas obtidas por turbinectomia eletiva em pacientes com rinite alérgica e sorologia negativa para o HTLV-1. Tratou-se, portanto, de uma amostra de conveniência. De acordo com a rotina da instituição, os pacientes deste grupo utilizaram corticoterapia tópica nasal durante três meses previamente à cirurgia associada a antihistamínico oral por três semanas. O uso de corticoide nasal foi mantido nesses pacientes por razões éticas, mesmo motivo pelo qual não submetemos à biópsia nasal pacientes sem queixas nasais.

Biópsia nasal

Nos pacientes portadores do HTLV-1 com rinite crônica, as amostras de biópsia nasal foram obtidas em ambulatório de acordo com a técnica de Fokkens modificada⁷. Inicialmente, uma anestesia local foi obtida com algodão embebido em xilocaína a 10% e epinefrina (três gotas de solução 1:1.000) sobre o corneto inferior. Três amostras de cada paciente foram coletadas a partir da extremidade inferior da concha inferior, 2 cm posterior à borda anterior, usando o fórceps Gerritsma com um diâmetro de 2,5 mm.

Estudo morfológico

As amostras da biópsia foram fixadas em formalina tamponada a 10% e embebidas em parafina. Secções de espessura de 5µm foram coradas com hematoxilina e eosina (HE), ácido periódico Schiff (PAS) e vermelho Sirius, e observadas à microscopia de luz, de modo cego, por patologista experiente (EAR). As biópsias foram classificadas de acordo com a metodologia definida por Shioda & Mishima⁸. A contagem de células foi determinada de modo semiquantitativo pela avaliação dos linfócitos e eosinófilos, e classificadas como se segue: ±, células ocasionais; +, poucas células; ++, moderado número de células; +++, um grande número de células. Para a classificação da fibrose subepitelial, edema e espessamento da membrana basal, o critério adotado foi: 0, ausente; +, discreto; ++, moderado; +++, intenso. Para fins de teste estatístico analítico, a gradação foi convertida numericamente, de modo que 0,5 representou ±, 1 representou +, e assim sucessivamente. O revestimento epitelial foi classificado como normal, esfoliado ou portador de metaplasia escamosa.

Estudo imunohistoquímico

Um estudo imunohistoquímico das células inflamatórias foi realizado em dois portadores do HTLV-1, cujos testes alérgicos foram negativos. As secções de parafina embebidas foram avaliadas por meio de um painel de anticorpos e uma técnica padrão de estreptavidina-biotina-peroxidase⁹. Os seguintes marcadores imunohistoquímicos

cos foram utilizados: marcadores de célula T CD45RO (UCHL-1), CD4 (OPD4); marcador de célula B CD20; marcador de linfoma CD30; e marcador de proliferação Ki-67 (MIB-1).

Análise estatística

O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar a média de idade, a presença de linfócitos, eosinófilos, fibrose subepitelial, espessura da membrana basal e edema na mucosa nasal entre os portadores do HTLV-1 com rinite alérgica (grupo infectado) e os pacientes com rinite alérgica e sorologia negativa para HTLV-1 (grupo controle). O teste de Fisher foi utilizado para análise do gênero. Para todos os testes, o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Três homens e cinco mulheres com rinite alérgica infectados pelo HTLV-1 apresentaram idades que variaram de 25 a 55 anos, com média 44,5. Um paciente do sexo feminino com 55 anos tinha asma concomitante. No grupo de pacientes com rinite alérgica não infectados pelo HTLV-1 (controles), cinco pacientes do sexo masculino e cinco do sexo feminino tiveram idades entre 22 e 56 anos, com média 38,9. Não houve diferença estatisticamente significativa no que diz respeito ao gênero e à idade dos pacientes com rinite alérgica, entre infectados e não infectados pelo HTLV-1.

Os dois pacientes infectados pelo HTLV-1 com rinite não alérgica foram do sexo masculino, com idades de 36 e 42 anos, respectivamente.

Os achados histológicos da mucosa nasal dos pacientes estudados estão descritos nas Tabelas 1 e 2. As seguintes variáveis histológicas apresentaram diferenças estatisticamente significativas: grau de fibrose, maior nos portadores do HTLV-1 com rinite alérgica ($p=0,01$),

exemplificada na comparação entre as Figuras 1 e 2; e espessamento da membrana basal, maior nos controles não infectados ($p=0,03$). Houve tendência a menor eosinofilia e edema entre os portadores do HTLV-1, mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,2$). Com relação ao infiltrado linfocítico, não houve diferença entre os pacientes com rinite alérgica infectados e não infectados ($p=1,0$). As alterações observadas no revestimento epitelial da mucosa nasal foram semelhantes entre os pacientes infectados e não infectados.

Na Figura 3, observa-se infiltrado mononuclear com predomínio de linfócitos em portador do HTLV-1 com rinite crônica não alérgica. O estudo imunohistoquímico da mucosa nasal dos dois portadores do HTLV-1 com rinite não alérgica mostrou positividade para os marcadores de células T CD45RO e CD4, com distribuição difusa e focal, respectivamente. As amostras foram negativas para CD20 (marcador de células B), CD30 (marcador de linfoma) e Ki-67 (marcador de proliferação).

DISCUSSÃO

A rinite alérgica e a concomitante infecção pelo HTLV-1 associaram-se à fibrose subepitelial da mucosa nasal em nosso estudo. Em contraste com o espessamento da membrana basal, que foi observado em grau maior entre os portadores de rinite alérgica não infectados pelo HTLV-1, a fibrose subepitelial da mucosa nasal foi maior em portadores do HTLV-1 com rinite alérgica quando comparada a pacientes com rinite alérgica não infectados. A diferença na intensidade da fibrose subepitelial observada entre os dois grupos não pode ser explicada unicamente pelo efeito anti-inflamatório do corticoide nasal usado pelo grupo controle, pois tal relação não está estabelecida na literatura, e a corticoterapia não foi de longa duração. Nos pacientes com rinite alérgica infectados pelo HTLV-1, deve-se considerar que tanto a rinite alérgica quanto a

Tabela 1. Análise semi-quantitativa dos achados histopatológicos da mucosa nasal de portadores do HTLV-1 com rinite alérgica e rinite não alérgica(*).

Paciente	Infiltrado Linfocítico	Infiltrado Eosinofílico	Fibrose Subepitelial	Edema	Espessamento de Membrana Basal	Revestimento Epitelial
1	+	±	++	+	0	Normal
2(*)	++	±	+++	+	+	Normal
3	+	++	+++	+	+	Normal
4	+	±	+++	++	+	Normal
5(*)	+	±	++	0	0	Normal
6	++	+	+	+	0	Esfoliado
7	+	±	+++	0	0	Metaplasia Escamosa
8	+	+	+++	+	+	Normal
9	+	±	+++	+	+	Normal
10	+	±	+	0	0	Esfoliado

(*) Pacientes com teste alérgico cutâneo negativo.

Tabela 2. Análise semi-quantitativa dos achados histopatológicos da mucosa nasal de pacientes com rinite alérgica e sorologia negativa para o HTLV-1 (controles).

Paciente	Infiltrado Linfocítico	Infiltrado Eosinofílico	Fibrose Subepitelial	Edema	Espessamento de Membrana Basal	Revestimento Epitelial
1	+	+++	0	+++	++	Normal
2	++	+++	+	+++	++	Normal
3	+	+	+	+	+++	Normal
4	+	±	++	0	+++	Normal
5	+	++	+	+	+	Normal
6	+	±	+	+	0	Esfoliado
7	+	±	+	+	0	Esfoliado
8	+	±	+	++	+	Normal
9	++	+	++	+	++	Metaplasia Escamosa
10	+	+++	++	+	++	Normal

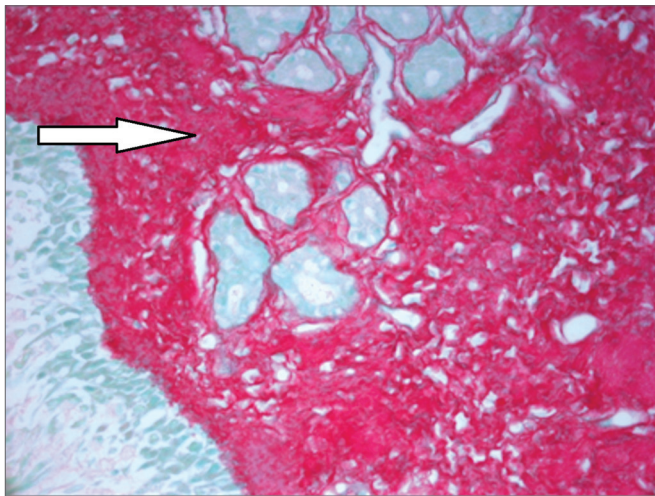


Figura 1. Fibrose subepitelial intensa na mucosa nasal de portador do HTLV-1 com rinite alérgica. Vermelho Sirius, 400X.

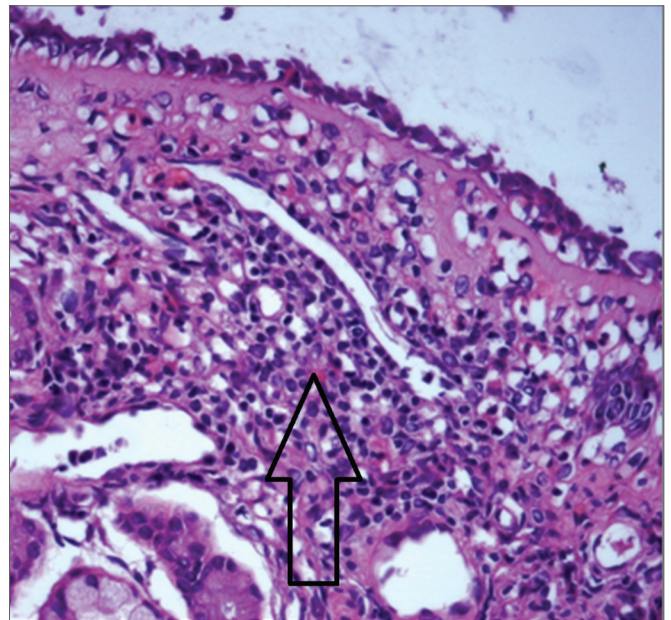


Figura 3. Infiltrado mononuclear na mucosa nasal de portador do HTLV-1 com rinite não alérgica. HE, 400X.

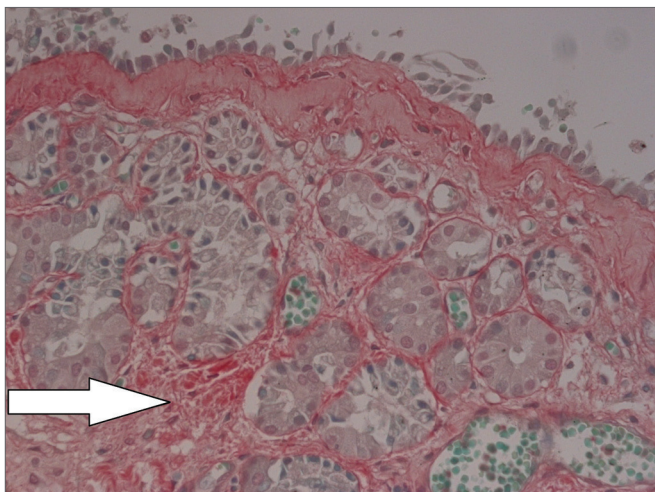


Figura 2. Discreta fibrose subepitelial na mucosa nasal de paciente com rinite alérgica não infectado pelo HTLV-1. Vermelho Sirius, 400X.

infecção pelo HTLV-1 podem potencialmente associar-se a fibrose dos tecidos afetados. Por outro lado, não está claro por que o espessamento da membrana basal subepitelial foi menor nos pacientes com rinite alérgica infectados pelo HTLV-1.

Montero Mora et al.⁵ descreveram espessamento de membrana basal e fibrose subepitelial na mucosa nasal em, respectivamente, 92,3% e 92,4% dos indivíduos com rinite alérgica. A inflamação crônica associada a citocinas e mediadores, tais como fator de crescimento de células T (TGF- β 1) e fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos (GM-CSF), podem induzir a ativação e a proliferação fibroblástica, resultando na deposição de colágeno e de outros produtos da matriz extracelular¹⁰. Considera-se que o fenômeno de remodelamento morfológico em

pacientes alérgicos ocorra com menor frequência em vias aéreas superiores do que nas vias aéreas inferiores, como observado na asma¹⁰.

A inflamação crônica associada à infecção pelo HTLV-1 causa fibrose nos tecidos afetados. Há fibrose leptomeníngea precoce em pacientes com mielopatia relacionada ao HTLV-1¹¹. Nas vias aéreas, a fibrose alveolar em portadores do HTLV-1 foi documentada, mas não há qualquer estudo sobre a mucosa nasal de portadores do HTLV-1¹².

A infecção pelo HTLV-1 estimula a produção de GM-CSF, interferon gama (IFN- γ), interleucina-2 (IL-2), e fator de necrose tumoral (TNF- α), citocinas de resposta imune tipo 1, além de IL-4, IL-5 e IL-10¹³. Na resposta imune do tipo 2, observada na inflamação alérgica, há produção elevada de IL-4, IL-5, e IL-13¹⁴. As respostas imunes tipo 1 e tipo 2 podem se influenciar mutuamente tanto por contrarregulação quanto por sinergia¹⁵. A propósito, a mútua potencialização entre as respostas imunes pode explicar a significativa fibrose subepitelial observada nos pacientes com rinite alérgica e concomitante infecção pelo HTLV-1, enquanto que um efeito inibitório contrarregulador pode estar implicado no perfil do infiltrado celular da mucosa nasal destes indivíduos.

A concomitante infecção pelo HTLV-1 associa-se à escassa eosinofilia na mucosa nasal de pacientes com rinite alérgica. No presente estudo, houve tendência a menor eosinofilia nasal nos pacientes com rinite alérgica portadores do HTLV-1 quando comparada aos pacientes não infectados com rinite alérgica tratados com corticoterapia. Portanto, este trabalho sugere que a infecção pelo HTLV-1 pode afetar a eosinofilia nasal na medida em que o achado neste grupo de pacientes é, ao menos, semelhante ao encontrado em alguns indivíduos que supostamente sofreram efeito terapêutico do corticosteroide. Isso porque, ao contrário da fibrose subepitelial, o infiltrado eosinofílico nasal em pacientes com rinite alérgica pode ser reduzido em apenas quatro semanas de tratamento corticoterápico¹⁶. No grupo infectado e sem tratamento por corticoide, a regulação inibitória entre os perfis imunes da infecção pelo HTLV-1 e da alergia pode ser responsável pela discreta eosinofilia observada na mucosa nasal destes indivíduos.

Souza-Machado et al.¹⁷ encontraram uma prevalência de atopia em portadores do HTLV-1 de 14,9% contra 29,7% em controles não infectados. O diâmetro das pápulas obtidas pelo teste alérgico cutâneo também foi menor em portadores atópicos do HTLV-1 quando comparados aos controles atópicos não infectados¹⁷. Os níveis da molécula de adesão intercelular tipo 1 (ICAM-1) do fluido nasal de portadores do HTLV-1 com rinite alérgica foram menores que os obtidos nos controles com rinite alérgica não infectados¹⁸. Estes dados sugerem que a resposta imune à infecção pelo HTLV-1 pode modificar as manifestações da alergia. O presente estudo histológico corrobora aquelas

observações, indicando um incipiente infiltrado nasal eosinofílico em pacientes portadores do HTLV-1 com concomitante rinite alérgica.

Os dois portadores do HTLV-1 com rinite não alérgica apresentaram infiltrado mononuclear, cujo predomínio de células T foi confirmado por análise imunohistoquímica. Considerando-se a hipótese da via aérea única¹⁹, é plausível supor a existência de uma rinite associada ao HTLV-1 análoga à bronquite e pneumonite linfocítica já descritas na infecção pelo HTLV-1^{2,20-23}. Um infiltrado linfocítico foi descrito na mielite¹¹, uveíte²⁴, artrite²⁵, sialoadenite²⁶, dermatite²⁷ e nefrite²⁸ associadas à infecção pelo HTLV-1, mas a possível existência de uma rinite crônica não alérgica relacionada ao HTLV-1 requer estudos adicionais e novos relatos de casos.

CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a infecção pelo HTLV-1 pode modificar a histopatologia nasal da rinite alérgica. O presente trabalho indica que a coexistência da rinite alérgica e da infecção pelo HTLV-1 num mesmo indivíduo pode associar-se a maior fibrose subepitelial e menor espessamento da membrana basal subepitelial, além de tendência à escassa eosinofilia. Entretanto, o papel da alergia e da infecção pelo HTLV-1 concomitantes na fibrose e na celularidade da mucosa nasal necessitam melhor caracterização em estudos futuros. Não sabemos, tampouco, se a fibrose e o infiltrado linfocítico nasal descritos nos portadores do HTLV-1 representam uma nova entidade distinta entre as rinites.

REFERÊNCIAS

1. Blattner W. Retroviruses other than human immunodeficiency virus. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 23 ed. Philadelphia: Saunders; 2008.
2. Burioka N, Suyama H, Sugimoto Y, Chikumi H, Yajima H, Tomita K, et al. Interstitial pneumonia developed in HTLV-I carrier: report of two cases. *Yanago Acta Med.* 1997;40:125-31.
3. Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, Uyama E, Tanaka F, Ando M, et al. T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet.* 1987;2(8569):1220.
4. Carvalho EM, Bastos LS, Araujo MI. Worms and allergy. *Parasite Immunol.* 2006;28(10):525-34.
5. Montero Mora P, Blanco E, Matta Campos JJ, González Espinosa A, Guidos Fogelbach G, Tinajeros Castañeda OA. Nasal remodeling in patient with perennial allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(3):79-82.
6. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Glória Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34(5):527-31.
7. Fokkens WJ, Vroom TM, Gerritsma V, Rijntjes E. A biopsy method to obtain high quality specimens of nasal mucosa. *Rhinology.* 1998;26(4):293-5.
8. Shioda H, Mishima T. Significance of mast cells in nasal smears from patients with food allergy. *J Allergy.* 1966;37(6):321-8.
9. Key M. Immunohistochemistry staining methods. In: Education Guide Immunohistochemical (IHC) staining methods, 4 Ed., Carpinteria: DakoCytomation; 2006.

10. Constantino Gde T, Mello Jr. JF. Remodeling of lower and upper airways. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):151-6.
11. Wu E, Dickson DW, Jacobson S, Raine CS. Neuroaxonal dystrophy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: neuropathologic and neuroimmunologic correlations. *Acta Neuropathol.* 1993;86(3):224-35.
12. Matsuyama W, Kawabata M, Mizoguchi A, Iwami F, Wakimoto J, Osame M. Influence of human T lymphotropic virus type I on cryptogenic fibrosing alveolitis - HTLV-I associated fibrosing alveolitis: proposal of a new clinical entity. *Clin Exp Immunol.* 2003;133(3):397-403.
13. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27(1):1-6.
14. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, Jesus AR, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and *Schistosoma mansoni* co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99(5 Suppl 1):121-6.
15. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(1):19-30.
16. Holm A, Dijkstra M, Kleinjan A, Severijnen LA, Boks S, Mulder P, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray reduces inflammatory cells in unchallenged allergic nasal mucosa: effects of single allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):627-33.
17. Souza-Machado A, Galvão TS, Porto A, Figueiredo J, Cruz AA. Skin reactivity to aeroallergens is reduced in human T-lymphotropic virus type I-infected healthy blood-donors (asymptomatic carriers). *Allergy.* 2005;60(3):379-84.
18. Galvão T. Caracterização clínica e imunopatológica da rinite alérgica em pacientes infectados pelo HTLV-1. *Gaz Méd Bahia.* 2006;76:192-3.
19. Rimmer J, Ruhno JW. Rhinitis and asthma: united airway disease. *Med J Aust.* 2006;185(10):565-71.
20. Higashiyama Y, Katamine S, Kohno S, Mukae H, Hino S, Miyamoto T, et al. Expression of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) tax/rex gene in fresh bronchoalveolar lavage cells of HTLV-1-infected individuals. *Clin Exp Immunol.* 1994;96(2):193-201.
21. Mukae H, Kohno S, Morikawa N, Kadota J, Matsukura S, Hara K. Increase in T-cells bearing CD25 in bronchoalveolar lavage fluid from HAM/TSP patients and HTLV-I carriers. *Microbiol Immunol.* 1994;38(1):55-62.
22. Seki M, Higashiyama Y, Mizokami A, Kadota J, Moriuchi R, Kohno S, et al. Up-regulation of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) tax/rex mRNA in infected lung tissues. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(3):488-98.
23. Seki M, Kadota JI, Higashiyama Y, Iida K, Iwashita T, Sasaki E, et al. Elevated levels of beta-chemokines in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of individuals infected with human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). *Clin Exp Immunol.* 1999;118(3):417-22.
24. Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13(Suppl 1):S50-6.
25. Ijichi S, Matsuda T, Maruyama I, Izumihara T, Kojima K, Niimura T, et al. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(9):718-21.
26. Martins FM, Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC, de Paiva MF, Watanuki F, Ortega KL. Oral manifestations of human T-cell lymphotropic virus infection in adult patients from Brazil. *Oral Dis.* 2010;16(2):167-71.
27. Bittencourt AL, de Oliveira Mde F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol.* 2010;49(10):1099-110.
28. Deguchi HE, Amemiya T. Two cases of uveitis with tubulointerstitial nephritis in HTLV-1 carriers. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47(4):372-8.