

Volume XIII



HTLV

cadernos
Heinrichs



Organizadora:
Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

H^{*cadernos*}*emominas*

HTLV

Volume XIII

4. ed. atualizada e aumentada

Belo Horizonte
Fundação Hemominas
2006

PRO 962 PROIETTI, Anna Bárbara de Freitas C. (Org.)
2006 HTLV – 4ª.ed. atualizada e aumentada. / Anna
 Bárbara de Freitas Carneiro Proietti et al. — Belo
 Horizonte : Fundação Centro de Hematologia
 e Hemoterapia de Minas Gerais, 2006.

304 p. ; 17 x 23 cm ; Cadernos Hemominas ; v. XIII
Vários colaboradores.
ISBN 85-60055-00-2 (v. XIII)

1.HTLV- Vírus. 2. HTLV- Diagnóstico. 3. HTLV-
Epidemiologia.
4. Retrovirus- Infecção. 5. HTLV- Doenças associadas.
6. HTLV- Orientação ao paciente. I. Fundação Hemominas.
II.Título. III.Série.

NLM-WC 502
NLM-QW 168-5R18

Sumário

1 – Vírus linfotrópicos de células T humanas Tipos 1 e 2 (HTLV – 1/2) - histórico, estrutura e ciclo de multiplicação viral – Erna Geessien Kroon e Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti.	11
2 – Patogênese da infecção pelo HTLV - Marina Lobato Martins e Edel Figueiredo Barbosa Stancioli	21
3 – Resposta imune na infecção pelo HTLV: ênfase em mecanismos pró e antiinflamatórios da HAM/TSP - Olindo Assis Martins Filho e Gustavo Eustáquio Alvim Brito-Melo.	46
4 – Diagnóstico laboratorial do HTLV – Ester Cerdeira Sabino e Silvia Maia Farias de Carvalho	61
5 – HTLV-1 e 2: Aspectos Epidemiológicos – Bernadette Correa Catalan-Soares e Fernando Augusto Proietti.	69
6 – Epidemiologia Molecular do HTLV no Brasil – Ana Carolina Paulo Vicente, Luiz Carlos Júnior de Alcântara e Simone Kashima Haddad	86
7 – Leucemia/Linfoma de células T do Adulto (ATL): um protótipo de doença viral em hematologia – Maria Sueli Silva Namen Lopes e Jane de Almeida Dobbin.	93
8 – Mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) – Osvaldo Massaiti Takayanagui e Carlos Maurício de Castro Costa	115
9 – A bexiga neurogênica na mielopatia pelo HTLV (HAM / TSP) – João Gabriel Ramos Ribas e Flávio Diniz Ribas	140



10 – Abordagem clínica e funcional do paciente com mielopatia pelo vírus HTLV-1 (HAM-TSP) – Gustavo Correa Netto de Melo, João Gabriel Ramos Ribas, Ana Paula Flor Alves Nepumuceno, Débora Federici Gomes e Maria Lúcia Borges do Nascimento Góes	153
11 – Manifestações oftalmológicas na infecção por HTLV - 1 – Sônia Regina Almeida Alves Pinheiro e Haroldo Vieira de Moraes Jr.	160
12 – Manifestações dermatológicas associadas ao HTLV - 1 – Antônio Carlos Martins Guedes e Marcelo Grossi Araújo.	165
13 – Dermatite infecciosa e outras manifestações infanto-juvenis associadas à infecção pelo HTLV-1 – Achiléa Candida Lisboa Bittencourt, Janeusa Primo e Maria de Fátima Paim de Oliveira	174
14 – Manifestações reumáticas associadas ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV - 1) – Boris A. Cruz	192
15 – Manifestações psiquiátricas da infecção por HTLV – Bárbara Perdigão Stumpf e Fábio Lopes Rocha	200
16 – Infecção por helmintos e HTLV - 1 – Silvane Braga, Aurélia F. Porto e Edgar M. Carvalho	205
17– Co-infecção por HIV no paciente infectado por HTLV – Carlos Brites	220
18 – Avanços e perspectivas na terapêutica das doenças associadas à infecção por HTLV – Abelardo Araújo, Marco Antônio Lima e Marcus Tullius T. Silva.	228
19 – Aconselhamento do paciente e prevenção da infecção por HTLV – Bernadette Correa Catalan-Soares, Flávia Cristine Martinelli Loureiro e Anna Bárbara de F. Carneiro Proietti.	236



Apresentação

O *Caderno Hemominas – HTLV– volume XIII* destina-se a todos os pesquisadores e profissionais da área de saúde que tenham interesse no debate e discussão das idéias atuais que mostrem o desenvolvimento das pesquisas sobre os vírus linfotrópicos humanos 1 e 2 (HTLV - 1/2), bem como as novidades relativas aos vírus 3 e 4, descritos recentemente.

Como instituição pública que vem se destacando na área de pesquisa do HTLV, através do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH), criado em 1997, a Fundação Hemominas tomou para si a responsabilidade de organizar mais um livro em língua portuguesa sobre os vírus, apresentando aqui na sua quarta edição.

Fruto da experiência de diversos especialistas, este volume visa dar informações atualizadas sobre os vírus e responder às dúvidas mais freqüentes a eles relacionadas, bem como tornar mais acessíveis referências bibliográficas aos interessados em se aprofundar no tema.

Gostaria de agradecer a todos que participaram do livro, especialmente à Assessoria de Comunicação Social da Fundação Hemominas.

Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti
Presidente da Fundação Hemominas



HTLV



Colaboradores:

Abelardo Araújo – Centro de Referência em Neuroinfecções e HTLV. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Achiléa Candida Lisboa Bittencourt – Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Ana Carolina Paulo Vicente – Departamento de Genética da Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Ana Paula Flor Alves Nepumuceno – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade Belo Horizonte, MG.

Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti – Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Antônio Carlos Martins Guedes – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Aurélia F. Porto – Centro Universitário da Bahia- FIB, Salvador, BA.

Bárbara Perdigão Stumpf – Prefeitura Municipal de Belo Horizonte e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Bernadette Correa Catalan-Soares – Núcleo Regional de Manhuaçu, Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Boris A. Cruz – Serviço de Reumatologia do BIOCOR Instituto, Nova Lima, MG e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.



Carlos Brites – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Carlos Maurício de Castro Costa – Serviço de Neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará (UFC) e Ambulatório de Doenças Neurológicas associadas ao HTLV-1/2 do HU / UFC, Fortaleza, CE.

Débora Federici Gomes – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade Belo Horizonte, MG.

Edel Figueiredo Barbosa Stancioli – Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Edgar M. Carvalho – Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Ester Cerdeira Sabino – Laboratório de Sorologia, Fundação Pró-sangue, São Paulo, SP.

Erna Geessien Kroon – Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Fábio Lopes Rocha – Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Fernando Augusto Proietti – Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Flávia Cristine Martinelli Loureiro – Fundação Hemominas, Hemocentro de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.

Flávio Diniz Ribas – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

Gustavo Correa Netto de Melo – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade Belo Horizonte, MG.



Gustavo Eustáquio Alvim Brito-Melo – Laboratório de Imunologia da Universidade dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, MG e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte MG .

Haroldo Vieira de Moraes Júnior – Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Jane de Almeida Dobbin – Serviço de Hematologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ.

Janeusa Primo – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

João Gabriel Ramos Ribas – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade Belo Horizonte, MG e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Luiz Carlos Júnior de Alcântara – Laboratório Avançado de Saúde Pública, Fiocruz, Salvador, BA.

Marcelo Grossi Araújo – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Marco Antonio Lima – Centro de Referência em Neuroinfecções e HTLV- Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Marcus Tullius T. Silva – Centro de Referência em Neuroinfecções e HTLV - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ.

Maria de Fátima Paim de Oliveira – Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Maria Lúcia Borges do Nascimento Góes – Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, Unidade Belo Horizonte, MG.



Maria Sueli Silva Namen Lopes – Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Marina Lobato Martins – Divisão de Desenvolvimento Técnico-Científico da Fundação Hemominas e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Olindo Assis Martins Filho – Laboratório de Doença de Chagas, CPqRR, Fiocruz, Belo Horizonte e Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.

Oswaldo Massaiti Takayanagui – Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e Academia Brasileira de Neurologia.

Silvane Braga – Universidade Estadual de Feira de Santana, BA.

Silvia Maia Farias de Carvalho – Laboratórios do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ.

Simone Kashima Haddad – Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP.

Sônia Regina Almeida Alves Pinheiro – Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV (GIPH), Belo Horizonte, MG.



Capítulo 1

Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas Tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) – Histórico, Estrutura e Ciclo de Multiplicação Viral

*Erna Geessien Kroon
Anna Bárbara de F. Carneiro Proietti*

Introdução

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1 - “Human T lymphotropic virus type 1”) foi o primeiro retrovírus humano descrito. O vírus foi inicialmente associado com a leucemia de células T do adulto (ATL) no Japão em 1977 (ver capítulo 7), sendo depois encontrado em diversas partes do mundo. Foi isolado em 1980 de um paciente com linfoma cutâneo de células T (Poeiz et al, 1980). Posteriormente o vírus foi associado com as doenças neurológicas paraparesia espástica tropical (TSP) e mielopatia associada ao HTLV (HAM), que, por ter sido verificado se tratar de uma única entidade nosológica, hoje é conhecida como HAM/TSP (ver capítulo 8).

O HTLV-2 (vírus linfotrópico de células T humanas tipo 2 – “Human T lymphotropic virus type 2”) foi identificado em 1982, numa linhagem imortalizada de células T obtidas de um paciente com tricoleucemia (leucemia de células pilosas), e apresenta diferenças antigênicas em relação ao HTLV-1 (Kalyanaraman et al, 1982). O vírus HTLV-2 foi associado com raros casos neurológicos.

O HTLV pertence à família *Retroviridae* e à subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus*. As infecções causadas por estes vírus são antigas



no homem. Retrovírus relacionados estão disseminados em primatas do Velho Mundo. O nome PTLV (vírus linfotrópico de células T de primatas) tem sido proposto para agrupar vírus relacionados que têm como hospedeiros primatas humanos (HTLV) e não-humanos (STLV, vírus linfotrópico da célula T de símios). A homologia do genoma de linhagens do HTLV-1 com linhagens de STLV pode ser mesmo maior do que entre o HTLV-1 e o HTLV-2 (Goubau et al, 1996). Os vírus HTLV-1 e 2 se originaram independentemente e estão relacionados ao STLV-1 e STLV-2, respectivamente.

Os estudos sugerem que o HTLV deve ter emergido do contato entre humanos e primatas não-humanos infectados. A possibilidade de transmissão zoonótica do STLV para populações humanas naturalmente expostas aos primatas, através de atividades como a caça, merece atenção da saúde pública por causa da natureza transmissível e patogênica desses vírus aos humanos.

Em 2005, foram descritos dois novos tipos de HTLV, HTLV-3 e HTLV-4, em populações do sul de Camarões que têm contatos com primatas não-humanos (Wolfe et al, 2005, Calattini et al, 2005). Para o HTLV-3, sua origem foi sugerida como sendo recente e a partir de STLV-3, mas para o HTLV-4 não foi identificado nenhum equivalente de STLV, sendo também distinto filogeneticamente de HTLVs conhecidos. Ainda não se sabe se os HTLV-3 e 4 podem ser transmitidos entre seres humanos e se são capazes de desencadear doenças em seus portadores, como ocorre com os outros HTLVs (Wolfe et al, 2005).

As seqüências de nucleotídeos de HTLV-1 e 2 apresentam uma similaridade de 65%. A variabilidade genética observada entre as amostras, tanto do HTLV-1 quanto do HTLV-2, tem levado à descrição de subtipos e as análises filogenéticas mostram as relações evolutivas entre eles (ver capítulo 6).

O HTLV-1 é classificado em 4 subtipos (A-D). O subtipo A (cosmopolita) é o mais disseminado e encontrado em muitas populações e áreas geográficas e compreende quatro grupos moleculares, o japonês, o transcontinental e o da África do Norte e do Leste (ver capítulo 6). Parece que não existe uma relação entre o subtipo viral e a doença

causada pelo vírus, sendo a variabilidade genômica do HTLV-1 muito mais dependente da sua origem geográfica.

Estrutura da partícula viral

O HTLV possui uma estrutura morfológica similar a de outros retrovírus. O vírus apresenta uma construção complexa que consiste de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. A morfologia do vírus é de esférica a pleomórfica, medindo de 80 a 100 nm de diâmetro (Fig 1). As projeções da superfície são constituídas de pequenas espículas que estão densamente dispersas cobrindo uniformemente a superfície viral. O cerne é esférico e o nucleóide concêntrico. O envelope é composto de uma proteína de superfície (SU) extracelular e uma proteína transmembrana (TM) que atravessa esta estrutura e ancora a SU (Fig 2). Junto à membrana do envelope se encontra a proteína da matriz (MA), a proteína Gag que está adicionada de um ácido graxo e na região amino-terminal apresenta uma modificação característica de muitas proteínas que se situam na face interna da membrana celular. O capsídeo (CA), de simetria icosaédrica, é composto principalmente pelas proteínas codificadas pelo gene gag e constitui o cerne da partícula viral. Esta estrutura abriga, no seu interior, o genoma viral composto por duas fitas de RNA diméricas senso positivo, às quais estão associadas a várias pequenas proteínas básicas, chamadas de proteínas do nucleocapsídeo (NC). Outras proteínas também estão presentes no interior do CA, como a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN), essenciais no processo de integração do DNA proviral no genoma da célula hospedeira (Goff, 2001).

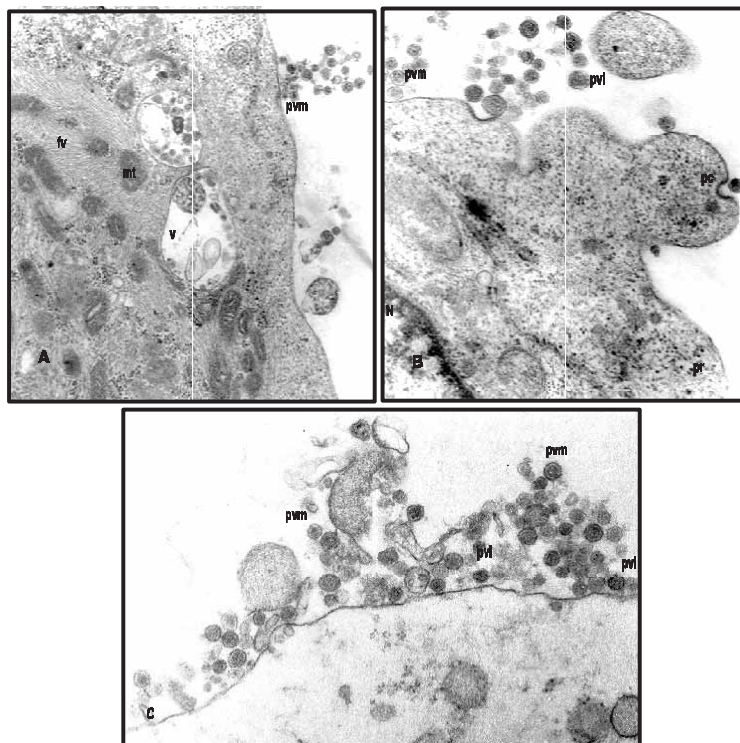


Figura 1 - Partículas virais do HTLV-1 produzidas por cultura de célula MT-2 (linhagem celular de cordão umbilical co-cultivadas com células infectadas pelo vírus HTLV-1) in vitro. A: 32.000x; B: 42.000x C - 80.000 x. (Microfotografia de autoria de Olga Pfeilsticker, ICB, UFMG)

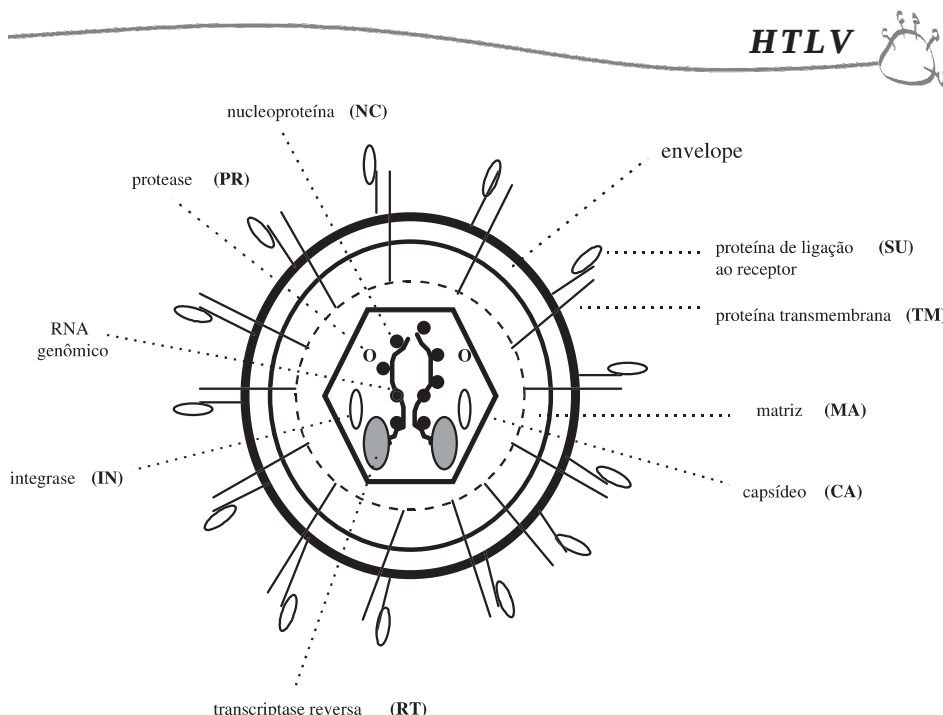


Figura 2 - Desenho esquemático da estrutura de um retrovírus.

Estrutura Genômica do HTLV e seus Produtos Protéicos

O HTLV tem um genoma de RNA de fita simples com uma organização similar aos outros retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex* (Fig. 3). O DNA proviral do HTLV-1 e do HTLV-2 possui 9032 pb (Seiki et al, 1983) e 8952 pb (Shimotohno et al, 1985), respectivamente. As extremidades do genoma são flanqueadas por duas regiões repetidas, chamadas LTR ("long terminal repeats"), cujas sequências são essenciais na integração do DNA proviral no DNA cromossômico do hospedeiro e também para a regulação transcricional do genoma do HTLV (Green & Chen, 2001).

Três espécies de mRNAs são transcritos do DNA proviral do HTLV. Uma fita de RNA de sequência completa é utilizada para a síntese dos produtos dos genes *gag* e *pol* e também para o RNA genômico que é



HTLV

empacotado nos vírus. Um mRNA subgenômico é sintetizado a partir de uma única etapa de processamento e codifica o produto do gene env, enquanto outro mRNA subgenômico é produzido pela remoção de dois introns e codifica para as proteínas regulatórias da região X (fig. 3). O mRNA viral na região X contém pelo menos 4 fases de leitura aberta (orfs I, II III e IV) e as proteínas Rex e Tax são ambas codificadas pelo mesmo mRNA policistrônico, através das orfs III e IV, respectivamente (fig. 4).

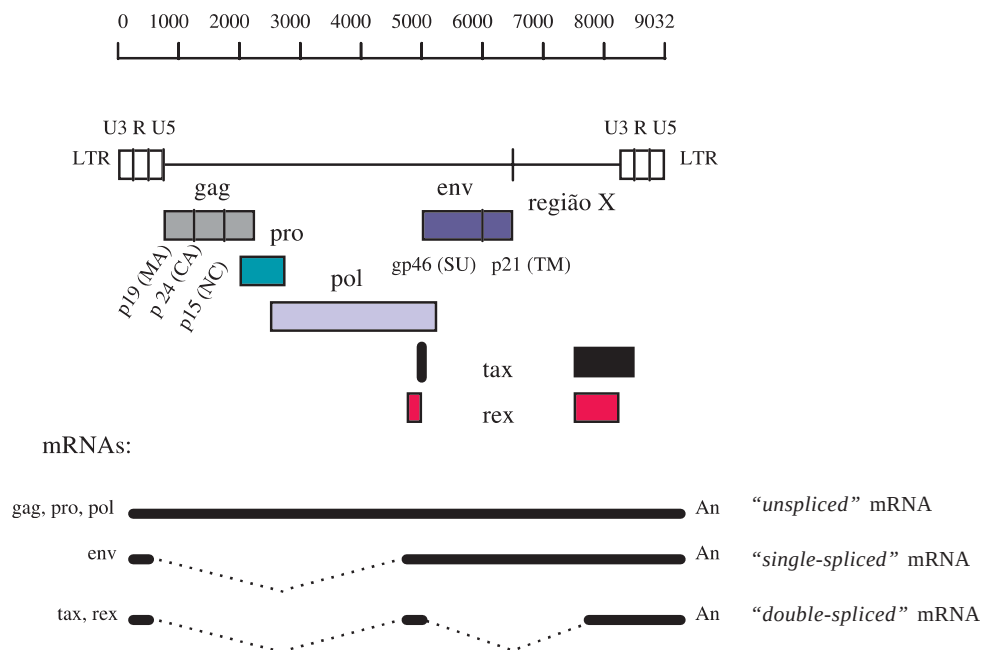


Figura 3 - Organização genômica do HTLV-1. O genoma proviral está representado com as indicações das posições dos genes conhecidos e seus produtos protéicos. As múltiplas espécies de RNAs geradas por processamento ("splicing") alternativos são mostradas mais abaixo.

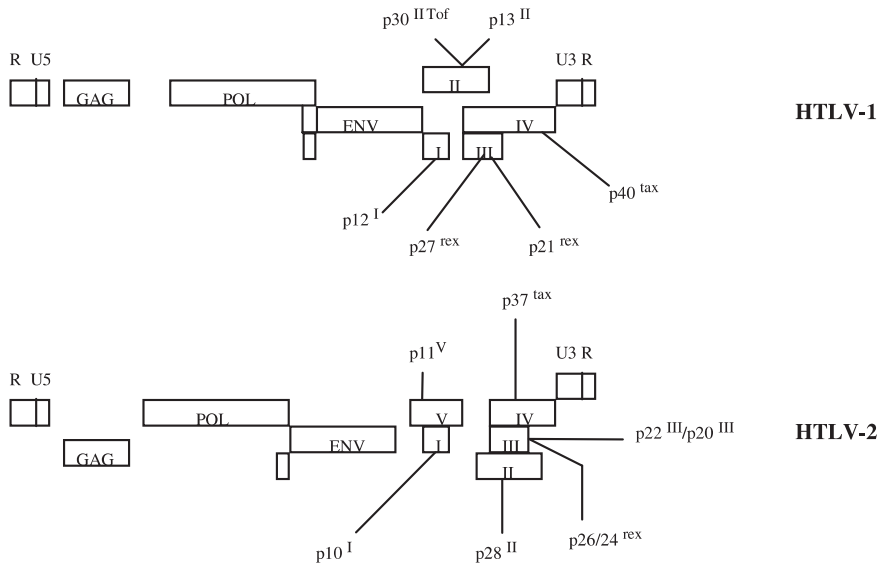


Figura 4 - Representação esquemática da região X do HTLV-1 e HTLV-2, mostrando as proteínas codificadas pelas orfs I a V.

O gene *gag* compreende os nucleotídeos 802 a 2019 no genoma do HTLV-1 e seu final 3' sobrepõe-se ao início da orf que codifica para a protease (proteína Pro - PR). Esta região é inicialmente traduzida como um precursor poliprotéico e a subsequente clivagem dá origem às proteínas Gag maduras: a proteína da matriz de 19 kDa (p19), a proteína do capsídeo de 24 kDa (p24) e a proteína do nucleocapsídeo de 15 kDa (p15).

A proteína protease (Pro) é codificada por desvio de leitura dos genes *gag* e *pol*, entre os nucleotídeos 2052 a 2755 no genoma do HTLV-1. A enzima Pro atua sobre as cadeias poliprotéicas, clivando-as para a formação das proteínas estruturais maduras encontradas na partícula viral. Esta clivagem é altamente específica e separa as proteínas Gag e Pol. Ela também é responsável pelo processamento dos produtos Gag maduros e pela sua própria clivagem, para gerar a molécula Pro madura.

O gene *pol* compreende os nucleotídeos 2497 a 5187 no genoma do HTLV-1, sendo que a porção 5' do gene *pol* codifica a transcriptase reversa (TR) e seqüências "downstream" codificam a integrase (IN). A TR é a enzima responsável pela síntese do DNA viral a partir do seu genoma RNA e é, portanto, fundamental para a fase inicial do ciclo de multiplicação dos



retrovírus. Além da atividade de DNA polimerase, ela possui uma atividade de RNase H, a qual é responsável pela remoção da fita do RNA molde após a síntese da cadeia de DNA, degradando seletivamente o RNA da molécula híbrida DNA-RNA. A TR está presente no cerne da partícula viral e sua atividade ocorre no citoplasma da célula hospedeira.

A IN é a enzima que dá prosseguimento ao ciclo de multiplicação dos retrovírus após a síntese do DNA viral pela TR. Ela é responsável pela integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, através da clivagem do DNA da célula e sua ligação com o DNA viral.

Os produtos dos genes *pro* e *pol* são responsáveis pela atividade enzimática dos retrovírus e sua síntese se faz pela extensão ocasional dos produtos de *Gag*, resultando na presença de um número muito menor destas enzimas, quando comparado com a síntese das proteínas estruturais.

O gene *env*, que corresponde à sequência de nucleotídeos 5180 a 6647 no genoma do HTLV-1, codifica as proteínas do envelope viral (ENV). A proteína precursora ENV é clivada para gerar os produtos maduros, a glicoproteína de superfície de 46 kDa (gp46- SU) e a proteína transmembrana de 21 kDa (p21- TM). Como no caso de outros retrovírus, ocorre associação não covalente entre as proteínas de superfície (SU) e a proteína transmembrana (TM), de modo que a proteína TM ancora a proteína SU no envelope da partícula viral (Delamarre et al, 1996). As glicoproteínas do envelope, por estarem associadas à resposta humoral e celular, seriam boas candidatas para o desenho de uma possível vacina para o HTLV.

Muitas das proteínas virais são imunogênicas e anticorpos reagindo contra elas são detectados no soro de pessoas infectadas com o HTLV. Os testes sorológicos para diagnóstico, como o ELISA e o Western blot, (ver capítulo 4) são baseados nesta detecção (Constantine et al, 1991).

Ciclo de Multiplicação Viral

O HTLV apresenta um ciclo de multiplicação típico dos retrovírus, caracterizado pelas etapas observadas na Fig. 5.

A adsorção do vírus no domínio de ligação ao (RBD) amino terminal da SU ao receptor da membrana celular GLUT1, um transportador de glicose, é a primeira etapa do ciclo (Manel et al, 2004). A subunidade TM parece ser

importante para a próxima etapa que é a da fusão de membrana em que o cerne será introduzido no citoplasma da célula infectada.

A transcrição do genoma viral de RNA para DNA, pela enzima TR, usando como primer o tRNA^{Pro} ocorrerá dentro do cerne viral. Um passo importante para que a integração do genoma possa ocorrer é a entrada do DNA viral no núcleo da célula hospedeira. A proteína IN é responsável pela inserção do DNA linear no cromossomo do hospedeiro formando o provírus. O processo de integração do provírus marca o final da fase precoce do ciclo de multiplicação do vírus e inicia a fase tardia que é mediada por enzimas do hospedeiro. Ocorre a síntese de RNA viral tendo como DNA molde o provírus integrado. A síntese do RNA viral leva à formação de um longo transcrito primário, que é processado para formar os mRNAs e RNA genômico.

As proteínas são sintetizadas nos ribossomos a partir dos mRNAs e algumas são processadas pós-traducionalmente. O genoma RNA é empacotado devido a seqüências específicas próximas à terminação 5' denominadas seqüências de empacotamento ou regiões Psi. A partícula viral madura contém um RNA dimérico que é altamente condensado em uma estrutura estável, compactamente enovelada. Um aspecto importante na etapa de empacotamento é a incorporação do tRNA junto com o genoma para servir como iniciador para a síntese da fita negativa de DNA. O processamento dos precursores Gag e Gag-Pro-Pol está ligado à montagem e brotamento, e é controlado de forma que os precursores não são clivados até a montagem da partícula viral.

A maturação é um processo complexo que é necessário para a formação de partícula infecciosa. Ocorre o processamento proteolítico das proteínas do CA, obtendo-se finalmente a partícula viral madura que está pronta para infectar novas células (Goff, 2001; Manel et al., 2005).

O HTLV-1 infecta principalmente células T CD4+ *in vivo*. No entanto, outras células vêm sendo descritas como alvo da infecção pelo HTLV.

Modelos de patogênese atuais consideram que a via de entrada do HTLV possa ser um evento importante na determinação do desfecho (“outcome”) da infecção viral, por causa da população celular alvo na infecção primária e conseqüente tipo de resposta imune que seria desencadeada (veja capítulo 2).

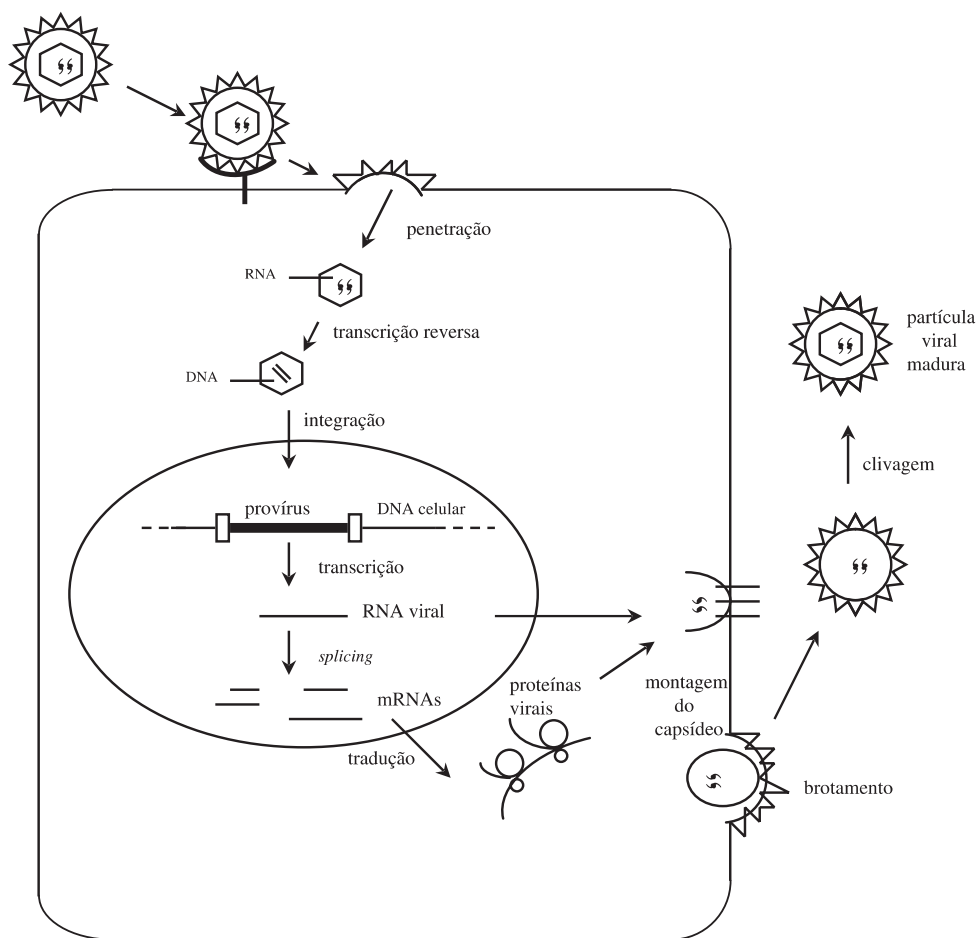


Figura 5- Ciclo de multiplicação de um retrovírus.

Capítulo 2

Patogênese da Infecção pelo HTLV

Marina Lobato Martins
Edel Figueiredo Barbosa Stancioli

A infecção pelo HTLV não necessariamente implica no desencadeamento de processos patogênicos em seus portadores. Diferentes fatores estão envolvidos na interação vírus/hospedeiro, e o modo como essa interação se desenvolve determinará o estado do portador como indivíduo assintomático ou paciente sofrendo de doença hematológica (ATL) ou inflamatória (HAM/TSP, uveíte, artrite reumatóide, etc).

Embora muitos aspectos dos eventos que levam ao desenvolvimento das doenças associadas ao HTLV não estejam esclarecidos, a resposta imune do hospedeiro frente à infecção viral, principalmente a resposta celular desencadeada por células T CD8+ específicas anti-HTLV, é reconhecida como um evento crucial determinando o rumo da infecção. Estudos recentes têm sugerido que esta resposta celular é influenciada pela via de infecção do hospedeiro – via mucosa ou sangue periférico, além de fatores genéticos individuais, como polimorfismos de genes HLA e genes envolvidos na resposta imune.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfóides T periféricas, predominantemente linfócitos TCD4+ de memória (CD45RO+) e linfócitos T CD8+, observando-se inicialmente um padrão policlonal de integração viral. As células infectadas podem ser imortalizadas e transformadas pelo vírus *in vitro*, tornando-se capazes de proliferar independentemente do estímulo de IL-2 exógena na cultura (Cann & Chen, 1996; Chen et al, 1983).



Recentemente, Manel e colaboradores (2004) descreveram o GLUT-1 como o receptor do HTLV-1. O GLUT-1 é uma molécula ubíqua responsável pelo transporte de glicose e proteínas nas células do hospedeiro. Além de GLUT-1, moléculas de heparan sulfato e colesterol possuem também importante papel na ligação e eventos pós-ligação das proteínas do envelope viral à célula, respectivamente (Okuma et al, 2003, Wielgosz et al, 2005). Importantes questionamentos sobre a patogênese do HTLV serão agora mais facilmente elucidados após a descrição do receptor celular.

O HTLV é transmitido célula a célula utilizando uma “sinapse viral” induzida, ou seja, o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, facilitando a passagem viral (Bangham, 2003). Manel e colaboradores (2005) mostraram alta acumulação do GLUT-1 nessas áreas de “sinapse”, facilitando a fusão viral. Um fato interessante abordado por estes pesquisadores é que em neonatos há um aumento homeostático da citocina IL-7, que induz significativamente a expressão de GLUT-1. Isto aumentaria não só a disponibilidade do receptor, mas também da atividade metabólica celular, cruciais para a propagação viral após a transmissão materno-infantil do HTLV.

Na patogênese pelo HTLV, Tax, a mais importante proteína regulatória viral, funciona como um agente principal no desenvolvimento das diferentes doenças. Na ATL, a patogênese está relacionada com a capacidade transativadora de Tax, levando ao descontrole do processo de proliferação celular. Na HAM/TSP, a patogênese tem relação com a invasão da célula infectada no Sistema Nervoso Central, e o desencadeamento de uma resposta inflamatória local crônica. A atividade de Tax é importante para a capacitação das células infectadas em transpor a barreira hemato-encefálica, ao mesmo tempo em que é o principal alvo da resposta imune celular.

A proteína Tax é uma fosfoproteína de 40 KDa no HTLV-1 e de 37 KDa no HTLV-2 (Lee et al, 1984; Brady et al, 1987), sendo essencial para a replicação viral e para a transformação celular. Tax estimula a expressão dos genes virais, através de sua interação com fatores celulares e com a região LTR do genoma proviral (figura 1). Estes fatores celulares pertencem à família CREB/ATF e à família AP-1: CREB, CREB 2, ATF-1, ATF-2, c-Fos e c-Jun; a proteína p300 e CBP (proteína de ligação à CREB). A região U3 da LTR contém seqüências que controlam a transcrição do provírus, sendo

responsáveis pela terminação e poliadenilação dos RNAs mensageiros virais. Nesta mesma região foi descrito um “motivo” contendo três repetições de 21 nucleotídeos, necessárias para transativação da Tax (Brady et al, 1987). Estes elementos repetitivos são altamente conservados e são denominados elementos de resposta a Tax (TRE), os quais são críticos para a ativação transcricional induzida por esta molécula (Kashanchi & Brady, 2005).

Além de regular a expressão de genes da LTR viral, Tax interage com fatores de transcrição celulares e moléculas de sinalização para estimular ou reprimir a expressão de genes celulares (figura 1). Esta proteína viral induz o aumento da expressão de várias citocinas e receptores envolvidos no crescimento e proliferação de células T (Kim et al, 1990; Tschachler et al, 1993), vários fatores de transcrição e proto-oncogenes. Além dessa atividade transativadora, Tax também é capaz de reprimir a expressão ou inativar um conjunto de genes celulares que atuam como inibidores do crescimento celular, podendo inibir o reparo do DNA e os eventos de morte celular programada (revisão em Franchini, 1995; Franchini & Streicher, 1995; Ferreira et al, 1997; Mesnard & Devaux, 1999; Yoshida, 2001).

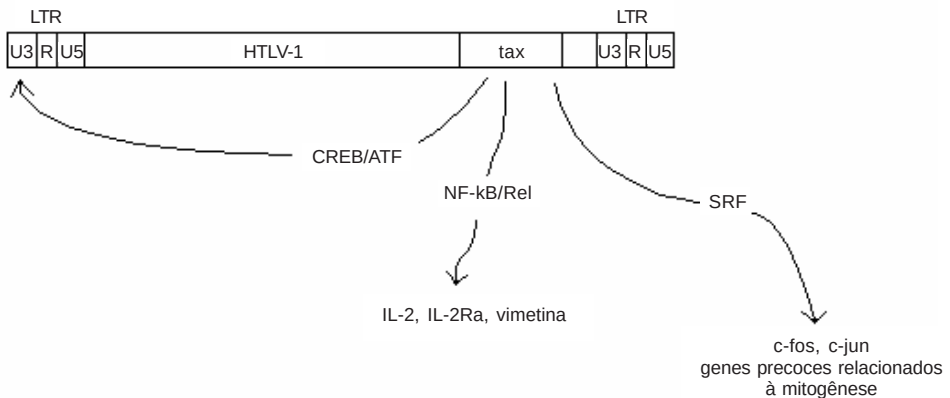


Figura 1 – As três vias de transativação por Tax. Fonte: Franchini, 1995.

As propriedades patogênicas do HTLV-1 e HTLV-2 guardam acentuada diferença, pois enquanto para o HTLV-1 existe clara associação com doenças, para o HTLV-2 esta relação ainda está pouco estabelecida, com



apenas alguns relatos de portadores do HTLV-2 com quadros brandos de doença neurológica ou com maior incidência de infecções. Muitos estudos chamam a atenção para a diferença de atividade funcional da Tax do HTLV-1 (Tax-1) e do HTLV-2 (Tax-2), o que poderia explicar, pelo menos em parte, a diferença de patogenicidade encontrada entre os dois tipos virais.

Tanto a Tax-1 quanto a Tax-2 protegem as células infectadas da apoptose (morte celular programada), porém apenas Tax-1 possui esta atividade reforçada, protegendo inclusive células que mostram acúmulo de mutações e danos no DNA, o que é importante para a transformação celular. Tax-2 possui menor habilidade de ativar tanto os elementos na região LTR quanto os fatores transcricionais celulares. Outro fato que chama a atenção para a diferença entre o HTLV-1 e o HTLV-2 que pode ser importante na patogênese é que a Tax-1 é encontrada igualmente no núcleo e citoplasma, enquanto a Tax-2 possui predomínio citoplasmático. Trabalhos recentes demonstraram também que Tax-1 possui um domínio regulatório (motivo PDZ) na porção C-terminal que a Tax-2 não possui. Moléculas que contêm este domínio possuem importante papel no recrutamento e organização das proteínas envolvidas na sinalização celular e na comunicação célula a célula por polarização (Feuer & Green, 2005), evento utilizado pelo HTLV para a disseminação no organismo (Bangham, 2003).

Como a proteína Tax, Rex é considerada essencial para a replicação do HTLV, regulando a expressão de genes virais via eventos pós-transcricionais (Cann & Chen, 1996). O gene rex codifica as proteínas de 27/21 KDa para o HTLV-1 e de 26/24 KDa para HTLV-2. Esta proteína possui importante papel na patogênese viral, tanto para o HTLV-1 quanto para o HTLV-2, uma vez que ela reconhece um elemento de resposta específico em RNAs mensageiros parcialmente processados. Rex estabiliza estes mensageiros, inibindo o seu processamento completo e degradação, e utiliza um sistema celular (CRM-1) para exportá-los do núcleo ao citoplasma. Ao exercer este controle pós-transcricional, Rex favorece a tradução dos seguintes mRNAs: os que não sofrem processamento (“unspliced”) e codificam para as proteínas Gag/Pol; e os que sofrem um único processamento (“single spliced”) e codificam para as proteínas do envelope. Ao mesmo tempo, Rex tem um efeito negativo sobre o processamento e transporte dos mRNAs com duplo processamento (“double spliced”) que codificam para a própria proteína Rex, Tax e outros

mRNAs com processamentos alternativos. Portanto, Rex favorece o acúmulo de proteínas estruturais e enzimáticas em detrimento das proteínas regulatórias, e um fino balanço entre a expressão e atividade de Tax e Rex pode ditar o estado de replicação viral e da própria expressão de Tax nas células infectadas. Rex também é auto-regulável por eventos de fosforilação induzidos por moléculas celulares somente quando eventos específicos mostram que a célula hospedeira oferece as melhores condições para a produção viral. Rex é indispensável para a eficiente multiplicação, infecção e espalhamento virais, regulando a indução das fases latente e produtiva do ciclo celular do HTLV. O controle da expressão pós-transcricional de proteínas estruturais e enzimas virais seria severamente reprimido na ausência de Rex, levando a ciclos de replicação virais não produtivos (Younis & Green, 2005).

Assim como Tax, Rex não apenas regula a expressão viral, mas também pode interferir com as funções da célula hospedeira em diferentes níveis, ao afetar a transcrição e a tradução de vários genes celulares (Franchini, 1995; Franchini & Streicher, 1995; Ferreira et al, 1997).

Patogênese da ATL

A proliferação e diferenciação de células eucarióticas são disparadas por sinais extracelulares e são reguladas por uma rede de interações entre diferentes moléculas – transdução de sinal. A acumulação de alterações genéticas controlando esses sistemas regulatórios traz como consequência a transformação celular e a origem do câncer. O HTLV-1 é um vírus com potencial oncogênico, embora não possua nenhum oncogene derivado do genoma celular. Sua capacidade oncogênica advém da atividade de suas proteínas regulatórias, principalmente Tax, ao afetar a expressão de genes celulares envolvidos no controle do crescimento celular.

Estimulação e Repressão Transcricional por Tax

Tax pode ativar a transcrição de genes celulares por dois mecanismos básicos. O primeiro é a interação de Tax com proteínas celulares que se ligam a “enhancers” presentes nas regiões promotoras de diferentes genes.

O mecanismo se dá no núcleo da célula e envolve três diferentes “enhancers”: (1) a sequência CRE (elemento de resposta à cAMP), à qual se ligam as proteínas CREB/ATF ou CREM; (2) o sítio de ligação para membros da família de proteínas NF- κ B que incluem p50, p52, p65 e c-Rel; e (3) a sequência SRE (elemento de resposta ao soro) à qual se liga SRF. O segundo mecanismo se dá no citoplasma, através da inibição ou desestabilização de inibidores de fatores de transcrição, como I κ B, permitindo a liberação e ativação de NF- κ B (figura 2).

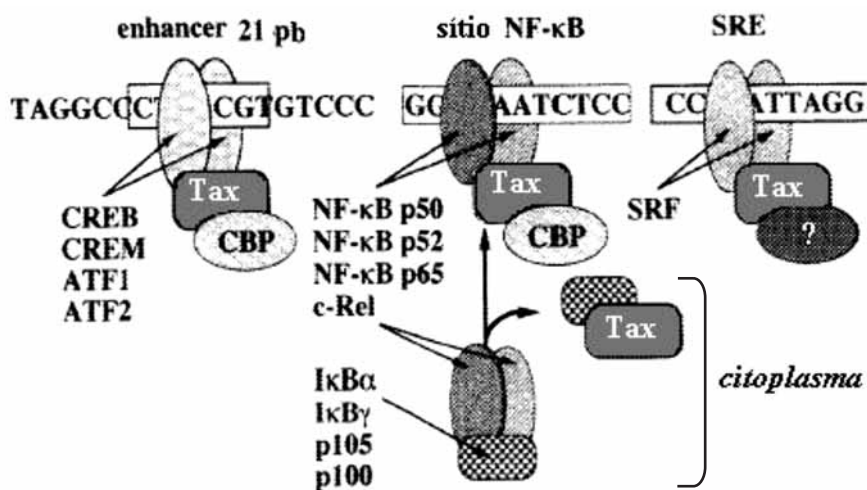


Figura 2 – Ativação da transcrição por Tax, através da sua ligação a fatores de transcrição CREB, NF- κ B e SRF. Tax também pode se ligar a I κ B, resultando na desestabilização do complexo inativo e liberação de NF- κ B. Fonte: Yoshida, 2001.

A habilidade de Tax de interagir com esses diferentes reguladores da proliferação celular pode alterar o controle da progressão do ciclo celular, mas não está claro qual das diversas atividades de estimulação de Tax é essencial para a imortalização e transformação dos linfócitos T infectados.

Interferência do Ciclo Celular pela Tax

Na estimulação da célula ao crescimento, a progressão entre as fases do ciclo celular se faz através da formação de complexos ciclina/CDK (quinase



dependente de ciclina). As ciclinas funcionam como a subunidade regulatória deste complexo: elas se acumulam na célula de uma maneira periódica através do ciclo. Quando a célula está em repouso, as CDKs estão complexadas com proteínas inibidoras e estão inativas. Sinais extracelulares, como fatores de crescimento, induzem a síntese de ciclinas tipo D, permitindo a formação de complexos ativos e a progressão através do ponto de restrição do ciclo celular (figura 3).

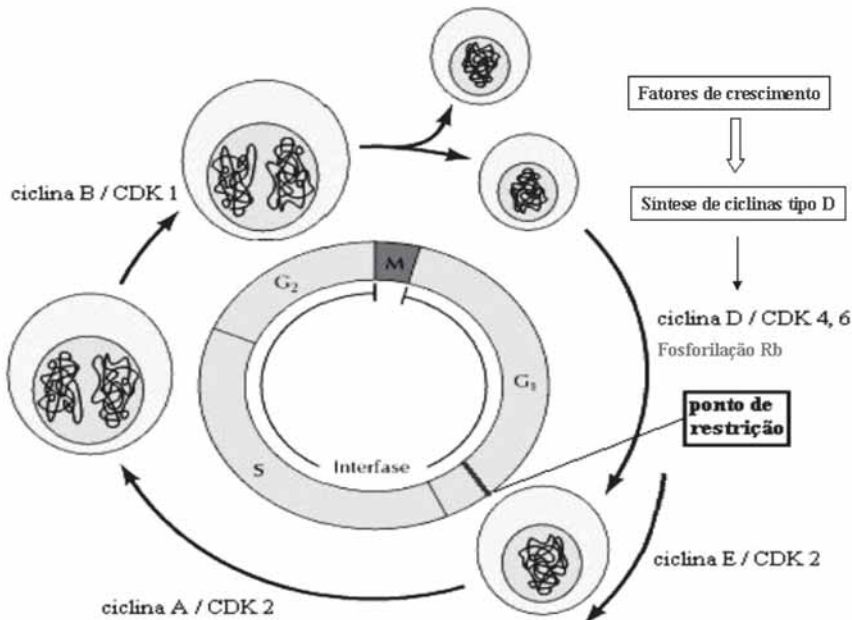


Figura 3 – Regulação do ciclo celular por quinases dependentes de ciclinas. A passagem de uma fase a outra é controlada por complexos ciclinas/CDK, e requer a passagem pelo ponto de restrição na fase G₁. Isto é mediado pela ativação dos complexos ciclina D/CDK 4, 6, e é coincidente com a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb).

Tax pode induzir a progressão da fase G₁ à S do ciclo celular por alterar este mecanismo de controle. Foi demonstrado que Tax se liga a uma proteína inibidora do ciclo celular, p16^{INK}, através do mesmo domínio de ligação para o IκBα. A p16^{INK} funciona como uma proteína inibidora por se ligar à quinase CDK4, deixando-a inativa. Quando a ciclina D está disponível, p16^{INK} é deslocada para a formação do complexo ciclina D/CDK4,

ocorrendo a ativação de CDK4. CDK4 então fosforila a proteína supressora de tumor retinoblastoma (Rb) e, neste estado fosforilado, Rb desliga-se do fator de transcrição E2F. E2F pode então se ligar a seqüências “enhancer” no DNA e ativar vários genes cujas funções são requeridas para a progressão da fase G1 para S no ciclo celular (figura 4). A ligação de Tax ao inibidor p16^{INK} suprime sua atividade inibitória e ativa CDK4, que fosforila Rb, desestabilizando o complexo Rb-E2F. E2F pode então ativar a transcrição gênica, como acontece na resposta normal da célula ao crescimento (Yoshida, 1996 e 2001). Estes genes transcritos incluem os que codificam para proteínas regulatórias como: (1) proteínas para a síntese de DNA e cromatina (dihidrofolato redutase, timidina quinase, DNA polimerase α , PCNA – antígeno nuclear da célula em proliferação, e histona H2A); (2) proteínas reguladoras do ciclo celular (ciclina A, ciclina E, ciclina D1, p107, pRb, cdc6, hscrc 1, E2F-1 e E2F-2); e (3) proto-oncogenes celulares incluindo c-myc, N-myc, erb-B e B-myb.

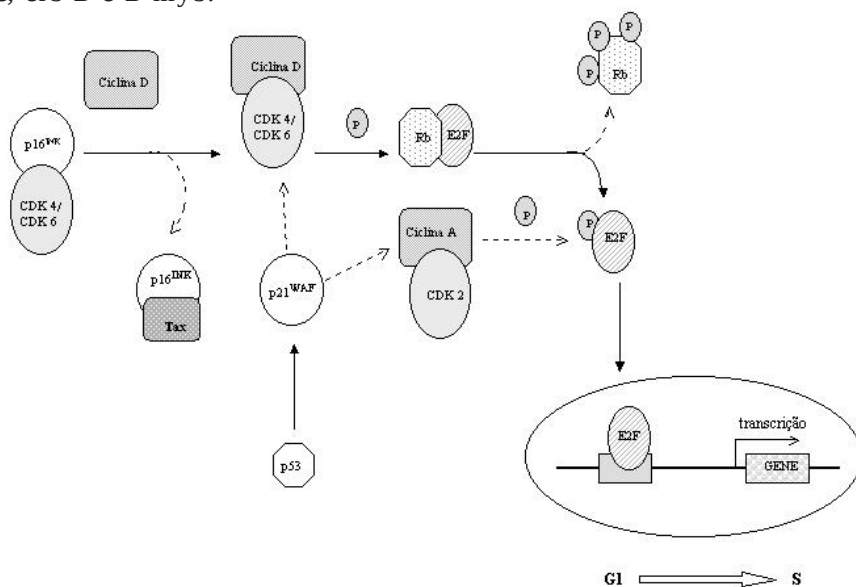


Figura 4 – Representação esquemática da regulação da transição da fase G1 para S do ciclo celular. Complexos ciclinas-CDK ativados fosforilam a proteína Rb, que neste estado libera E2F, que é então capaz de ativar a transcrição de genes requeridos para a transição da fase G1 para S. As CDKs A e D podem ser negativamente reguladas por inibidores específicos como p16^{INK} e p21^{WAF}, este último estimulado por p53. A ligação de Tax ao inibidor p16^{INK} tem o efeito de induzir a proliferação celular. Modificado de Mesnard & Devaux, 1999.

Diversos estudos mostraram que Tax induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como os proto-oncogenes *c-fos*, *c-myc* e *egr*, fatores de crescimento ou seus receptores como IL-1 (interleucina 1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-2R α (cadeia α do receptor para IL-2), *c-sis* (PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta), GM-CSF (fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito), TGF- β (fator de crescimento transformante β), PTHrP (proteína relacionada ao hormônio da paratireóide), vimetina (proteína do citoesqueleto), MHC-I (complexo principal de histocompatibilidade de classe I), NF-kB (fator nuclear k-B) e TNF- β (fator de necrose tumoral β). Tax também pode inibir a transcrição de genes envolvidos: na regulação da proliferação celular, como p56^{lck}, uma tirosina quinase da família *src* importante na regulação da ativação da célula T; no reparo do DNA, como o gene que codifica a enzima β -polimerase envolvida no sistema de reparo por excisão de base; ou na apoptose, como o gene que codifica para Bax, um supressor de tumor (Jeang et al, 1990; Brauweiler et al, 1997; Lemasson et al, 1997).

Como uma consequência na falha em reparar o DNA danificado, células infectadas com HTLV-1 acumulam lesões aneuploidogênicas (número incorreto de cromossomos) e clastogênicas (quebras do DNA), as quais devem contribuir no desencadeamento de um fenótipo transformado (Jeang & Majone, 1999). Neste sentido, pode ser que as lesões clastogênicas induzidas durante a fase S do ciclo celular sejam mantidas pela ação de Tax sobre a transcrição de genes envolvidos no reparo do DNA lesado, como por exemplo, o sistema de reparo por excisão (Kao & Marriott, 1999), enquanto que as lesões aneuploidogênicas sejam decorrentes da interação de Tax com proteínas que controlam a transição G2-M, como por exemplo, MAD-1 (“mitotic arrest-defective”), que regula a montagem do fuso mitótico (Jin et al, 1998). Portanto, Tax não somente força as células infectadas para a fase S, mas também desregula sua transição G2-M. Dessa maneira, a replicação de DNA danificado e a sua manutenção pela proliferação celular seriam capazes de introduzir mutações ao acaso no genoma da célula infectada, contribuindo para a transformação celular, e explicando a alta incidência de instabilidade cromossomal e anormalidades nas células ATL.

Tax também tem ação sobre a atividade de p53. Embora altos níveis de expressão de p53 sejam encontrados em células infectadas com HTLV-1, Tax é capaz de suprimir a sua atividade funcional, abolindo a parada em G1



e apoptose induzida por este supressor de tumor, o que deve ser importante na imortalização e transformação da célula T induzida pelo vírus (Cereseto et al, 1996a; Mulloy et al, 1998). Apesar desta disfunção de p53, p21/waf, um inibidor de CDK que é normalmente induzido pela p53, é altamente expressada em linhagens de células T infectadas com HTLV-1 (Cereseto et al, 1996a), e Tax é mais uma vez a responsável por esta alta expressão, ao transativar o promotor de p21/waf de uma maneira independente de p53 (De La Fuente et al, 2000). Esta observação parece inesperada, uma vez que uma grande parte da parada do crescimento mediada por p53 ocorre através da estimulação de p21/waf, que regula o ciclo celular ao inibir CDKs necessárias para a progressão da fase G1 para S, e também ao inibir a habilidade de PCNA em ativar a DNA polimerase δ , resultando na inibição da replicação do DNA. No entanto, altos níveis de p21/waf também são vistos em outras células transformadas, como, por exemplo, queratinócitos expressando a oncoproteína E7 do papilomavírus (Morozov et al, 1997), onde E7 é capaz de superar a parada induzida por p21/waf. Outros estudos são necessários para se entender qual a consequência desta estimulação por Tax da expressão deste inibidor do ciclo celular.

Em resumo, Tax tem capacidade de interferir em diferentes níveis, atuando na ativação e repressão da transcrição de genes celulares, e inibindo a atividade de reguladores do ciclo celular e de proteínas supressoras de tumores. Estes efeitos pleiotrópicos de Tax, em conjunto, levam à promoção da proliferação celular, à acumulação de DNA danificado, e à inibição de apoptose das células anormais, contribuindo, portanto, para a transformação da célula infectada.

Modelo de Patogênese da ATL

Apesar de todos os efeitos da proteína Tax em expandir a população das células infectadas, sua expressão é detectada em baixo nível nos portadores do vírus. Isto parece ser devido à sua capacidade imunogênica, de modo que se sua expressão fosse contínua, a célula infectada se tornaria um alvo fácil para a resposta imune do hospedeiro. O controle desta expressão é exercido pela proteína Rex, como já descrito anteriormente. Assim, parece que a baixa expressão de Tax nas células infectadas deve ser controlada pela

expressão e ação de Rex, que funciona como um regulador “feedback” negativo no controle da expressão de Tax (figura 5). Isto seria necessário para evitar a destruição das células infectadas pela resposta imune do hospedeiro, disparada pelo reconhecimento de peptídeos de Tax na superfície celular. Deste modo, apenas um certo nível de Tax seria transitoriamente expresso numa população limitada de células infectadas a cada vez, e em outras populações em diferentes tempos. Isto seria alcançado devido a diferenças de especificidade de estímulos entre as populações de células T infectadas, de modo a manter um baixo nível desta proteína viral ao longo da infecção. Num modelo de patogênese da ATL, durante uma expressão transitória de Tax numa determinada população, a despeito da resposta imune e destruição de algumas destas células, uma expansão celular seria eficientemente potenciada através de múltiplos mecanismos de ação da proteína Tax, inclusive com proliferação de células que sofreram dano genético (figura 5). Esta situação aconteceria repetidamente por um longo período no portador, com expansão de clones de células infectadas. Finalmente, a expansão clonal de populações celulares com DNA danificado, com atividade de Tax permitindo novos acúmulos de mutações, levaria a um processo de transformação maligna de algum clone celular, com expansão monoclonal do clone maligno e desencadeamento da ATL (Yoshida, 2001).

A importância da proteína Tax no processo de malignização das células T infectadas é reforçada pelas diferenças apresentadas entre a Tax do HTLV-1 e a Tax do HTLV-2, pois, como já foi dito, a primeira tem apresentado maior capacidade de transativação, de interferir na atividade funcional de proteínas regulatórias e de induzir micronúcleos, que servem como diagnóstico de dano genético nas células (Cereseto et al, 1996b; Semmes et al, 1996 e 1999; Mahieux et al, 2000).

No entanto, deve ser enfatizado que Tax sozinha parece não ser suficiente para explicar a leucemia. Outras proteínas virais devem ser importantes no processo de imortalização e transformação celular. Além disso, fatores do hospedeiro também têm papel em determinar o rumo da infecção pelo HTLV, como tem sido demonstrado pela identificação de polimorfismos em genes que conferem susceptibilidade ou proteção para ATL, ou outras doenças associadas ao HTLV.

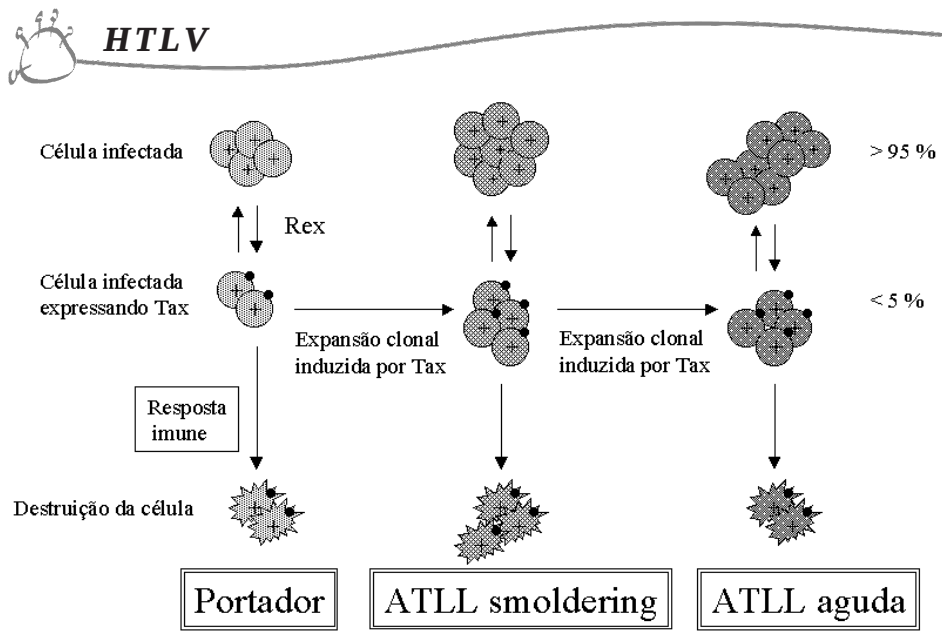


Figura 5 - Papel de Tax na iniciação e progressão da ATL. Ao longo da infecção pelo HTLV, apenas uma pequena quantidade de células expressa Tax. Células expressando Tax são alvo fácil para destruição pela resposta imune do hospedeiro e, portanto, sua expressão deve ser transitória - regulação negativa por Rex. Um clone de células expressando Tax pode proliferar mais eficientemente, e pode acumular mutações. A repetição deste evento por um longo período poderia levar ao acúmulo de mutações num mesmo clone celular, desencadeando a malignização dos linfócitos T que caracteriza a ATL. Modificado de Yoshida, 2001.

Patogênese da HAM/TSP

A baixa incidência da HAM/TSP (2 a 3%) nos portadores do HTLV-1 sugere que interações vírus-hospedeiro têm um papel na patogênese desta doença inflamatória. Uma carga proviral (número de linfócitos infectados) elevada e uma resposta imune aumentada para HTLV-1 são características de pacientes com HAM/TSP, quando comparadas com o observado em portadores assintomáticos. No fluido cérebro-espinhal (CSF) de pacientes com HAM/TSP, linfócitos CD4⁺ infiltrantes parecem ser o principal reservatório para o vírus. O HTLV-1 parece atravessar a barreira hemato-encefálica por migração dos linfócitos infectados (Cavrois et al, 2000), e, como no sangue periférico, a proliferação das células infectadas dentro do CSF é confrontada por uma intensa imunidade celular anti-HTLV-1 nos pacientes HAM/TSP.

Os primeiros anticorpos específicos anti-HTLV-1 que aparecem após a infecção são anti-Gag, e predominam nos primeiros dois meses. Subseqüentemente, anticorpos anti-Envelope aparecem e finalmente, próximo de 50% das pessoas infectadas produzem anticorpos anti-Tax (Manns et al, 1991; Mueller & Blattner, 1997). O nível de anticorpos anti-HTLV-1 nos indivíduos infectados está correlacionado com a carga proviral e ativação das células no sangue periférico. Nos pacientes com HAM/TSP, a alta carga proviral está acompanhada por uma maior resposta imune humoral ativa.

Tax mostra-se como o principal antígeno viral desencadeador de uma resposta por linfócitos T citotóxicos (CTL), esta última sendo indicada como tendo um papel importante na patogênese da HAM/TSP. CTLs anti-HTLV-1 estão em níveis anormalmente altos nos portadores do vírus, freqüentemente excedendo 1% da população de células CD8+. As CTLs anti-HTLV-1 estão cronicamente ativadas, e a maioria reconhece uma única proteína viral, a Tax (Jacobson et al, 1990; Parker et al, 1992; Hanon et al, 2000; Nagai et al, 2001). Estes linfócitos CD8+ específicos para Tax produzem citocinas pró-inflamatórias, e esta atividade parece estar diretamente envolvida no desenvolvimento da HAM/TSP. A freqüência destas células mostra significativa correlação com a carga proviral do HTLV-1, ou seja, quanto maior a carga proviral apresentada pelo indivíduo, maior a freqüência desta população de células CD8+ efetoras (Nagai et al, 2001).

Tem sido sugerido que a eficiência da resposta CTL anti-HTLV-1 é um importante determinante da patogênese da HAM/TSP. Esta resposta apresenta uma variação individual que poderia explicar por que algumas pessoas infectadas com HTLV-1 desenvolvem uma alta carga proviral e doenças como HAM/TSP, enquanto outras permanecem assintomáticas. Neste sentido, fatores do hospedeiro devem estar implicados e várias pesquisas têm sido feitas na investigação de genes polimórficos em portadores assintomáticos e pacientes com HAM/TSP, particularmente sobre os haplótipos HLA (complexo principal de histocompatibilidade humano). Esta investigação é baseada na hipótese de que alelos HLA controlam a carga proviral do HTLV-1 e, portanto influenciariam a susceptibilidade ou resistência à HAM/TSP. Já foi possível definir alguns alelos HLA de proteção ou de susceptibilidade para HAM/TSP: portadores japoneses que carregavam HLA-A*02 tinham uma carga proviral significativamente menor do que



aqueles que não possuíam este alelo, e tiveram 28% menos risco de desenvolver HAM/TSP (Jeffery et al, 1999). Ao contrário, o alelo HLA de classe II, HLA-DR*0101 (HLA-DR1) pareceu aumentar o risco de HAM/TSP nesta população, mas esta predisposição foi vista apenas nas pessoas que careciam do alelo protetor HLA-A2 (Jeffery et al, 1999). Estudando a mesma população, os pesquisadores definiram um ano mais tarde que o alelo HLA-Cw*08 também estava associado com proteção da doença. Nesta população, possuir os alelos HLA-A*02 e HLA-Cw*08 evitava 36% de potenciais casos de HAM/TSP. Já o alelo HLA-B*5401 foi associado com maior susceptibilidade à HAM/TSP, e com uma carga proviral mais alta nos pacientes com HAM/TSP (Jeffery et al, 2000). Desde que os genes HLA de classe I determinam a especificidade dos CTLs, esta observação sugere que estes alelos restringem os linfócitos T que são particularmente eficientes em destruir as células infectadas pelo HTLV-1, reforçando a hipótese de que a resposta CTL ao vírus é um importante determinante de risco para a doença.

Existem três hipóteses principais para explicar a patogênese da HAM/TSP (Ijichi et al, 1993; Wucherpfennig et al, 1995; Jacobson, 1996; Taylor et al, 1998; Osame et al, 1999; Nagai et al, 2000; Jacobson et al, 2002; Osame et al, 2002; Levin et al, 2002): a da citotoxicidade direta, a da auto-imunidade, e a do dano circundante. A primeira hipótese pressupõe que o HTLV-1 infecta células da glia *in vivo*, as quais apresentariam antígenos virais em sua superfície celular. Os CTLs específicos circulantes atravessariam a barreira hemato-encefálica, e encontrariam a célula infectada, causando sua morte por liberação de citocinas. A segunda hipótese presume que um antígeno próprio na célula da glia é similar a um antígeno viral. Células CD4⁺ encontrariam este antígeno viral na periferia e ao atravessar a barreira hemato-encefálica, confundiriam a célula da glia com uma célula infectada disparando uma resposta auto-imune com morte da célula da glia. Na terceira hipótese, células CD4⁺ infectadas com HTLV-1 e linfócitos CD8⁺ específicos anti-HTLV-1 migrariam através da barreira hemato-encefálica, se encontrariam no sistema nervoso central e as células da glia seriam destruídas pelas citocinas liberadas pelos CTLs contra as células CD4⁺ infectadas (figura 6). Poucas evidências suportam a primeira hipótese, mas os mecanismos envolvidos nas outras duas podem estar acontecendo na patogênese da HAM/TSP. Em concordância com este último modelo, foi mostrado que clones de CTLs

anti-HTLV-1 secretaram citocinas, quimiocinas e metaloproteinases potencialmente inflamatórias (Biddison et al, 1997), as quais poderiam ser tóxicas em altas concentrações locais, como no sistema nervoso central. Alguns pesquisadores (Bangham, 2000 a e b) têm sugerido que portadores que apresentem uma forte resposta CTL à proteína Tax conseguiriam manter a população de células infectadas expressando esta proteína num nível baixo e equilibrado, e com menor carga proviral, enquanto que nos portadores com uma resposta CTL pouco eficiente para eliminar as células infectadas, a população de células expressando Tax estaria em alto nível, com alta carga proviral, de modo que a resposta CTL ficaria constantemente superestimulada, com secreção de um excesso de mediadores inflamatórios como INF- γ e TNF- α . Realmente, foi mostrado recentemente que a frequência de células T CD8+ INF- γ + correlacionou-se positivamente com a carga proviral em pacientes com HAM/TSP, mas não em portadores assintomáticos (Kubota et al, 2000).

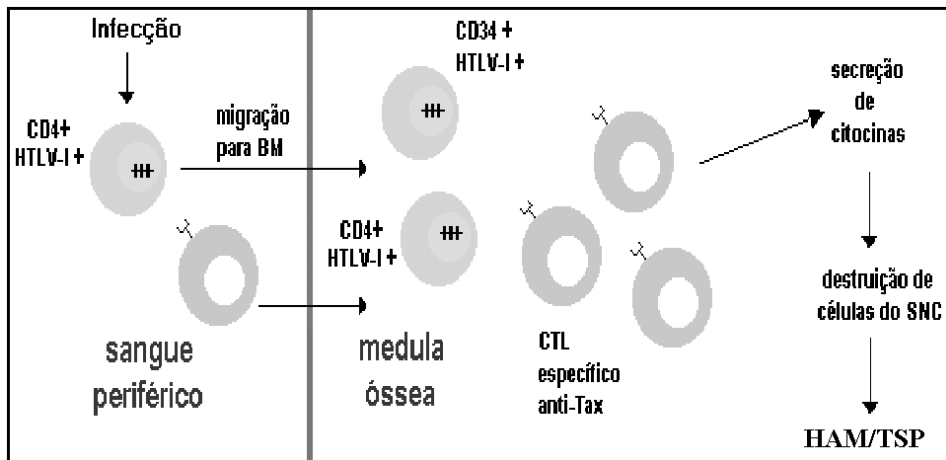


Figura 6 – Modelo de patogênese da HAM/TSP, através do mecanismo do dano circundante.

O papel dos CTLs em controlar a infecção pelo HTLV-1 também foi demonstrado pela análise do perfil de expressão gênica nos linfócitos T CD4+ e CD8+ circulantes de portadores com baixa ou alta carga proviral (Vine et al, 2004). Através de análise por microarranjo de células CD4+ e CD8+ de portadores assintomáticos e pacientes HAM/TSP subdivididos em baixa



(< 0,1% de PBMCs) e alta (>1% de PBMCs) carga proviral, além de indivíduos não infectados, os pesquisadores identificaram um pequeno grupo de genes que estavam com expressão aumentada na população de células CD8+ circulantes nos indivíduos com baixa carga proviral (assintomáticos ou pacientes HAM/TSP). Caracteristicamente, a maioria destes genes codifica para proteínas que participam na citotoxicidade mediada por célula, como por exemplo, granzima, e na ativação da célula T durante o reconhecimento de antígeno. Já nas células CD4+, não houve expressão diferenciada de genes entre os indivíduos com alta e baixa carga. Os pesquisadores concluíram que a resposta CTL tem um papel dominante em determinar em cada indivíduo o valor de equilíbrio da carga proviral do HTLV-1.

Todas estas evidências reforçam a idéia de que determinantes genéticos da resposta CTL ao HTLV-1 e da produção de mediadores inflamatórios são importantes em determinar a susceptibilidade a doenças como HAM/TSP.

Um Marcador de Risco para Doenças Associadas ao HTLV-1: Carga Proviral

Diferente do HIV existe pouca ou nenhuma partícula do HTLV-1 livre no plasma, de modo que a medida da carga viral na infecção pelo HTLV é a chamada carga proviral, que é o número de cópias de DNA proviral por um determinado conjunto de células, ou seja, a proporção de células infectadas que carregam um provírus. É importante salientar que a ausência ou baixa formação de partículas virais não significa que o HTLV não esteja se expressando nas células infectadas. Existem evidências de que linfócitos naturalmente infectados com HTLV-1 contêm persistente replicação viral, com expressão de antígenos (Hanon et al, 2000). A expressão de proteínas virais e replicação do seu genoma nas células infectadas permite a transmissão do HTLV para outras células através da formação de “sinapses” celulares, sem necessidade de produção de novas partículas virais (Igakura et al, 2003).

A carga proviral do HTLV-1 é na maioria das vezes medida em PBMCs no sangue periférico, e é caracteristicamente alta quando comparada à infecção por outros vírus. Embora os números variem muito de um indivíduo para outro, a média da carga proviral num portador saudável é significativamente

mais baixa que em pacientes com ATL, HAM/TSP ou outras doenças de caráter inflamatório (veja Tabela 1), embora existam sobreposições de valores entre os grupos assintomáticos e sintomáticos.

Além de ser um determinante importante para a patogênese da HAM/TSP, uma carga proviral elevada também parece ter importância no desenvolvimento da uveíte (Ono et al, 1995 e 1998) e artrite reumatóide (Yakova et al, 2005). No contexto da ATL, uma condição associada com uma carga proviral aumentada também é considerada para ser um estágio intermediário, e é freqüentemente complicada por infecção oportunística, como *estrongiloidíase* ou *micose*.

Tabela 1 – Variação da carga proviral (CPV) de HTLV-1 em portadores assintomáticos e em pacientes com ATL e doenças de caráter inflamatório como a HAM/TSP.

CPV (% PBMCs infectados)		
Assintomático	ATL	Referência
0-30,7% (média: 3,2%)	15,8 – 239,8% (média: 88,37%)	Hishizawa et al, 2004
3,01%	1,72 – 153%	Kamihira et al, 2003
2,71% (sem flower cell)		
3,84% (com flower cell)		
Assintomático	Uveíte	Referência
< 1%	3,84%	Ono et al, 1995
Assintomático	Artrite reumatóide	Referência
1,01%	6,74%	Yakova et al, 2005
	12,08% (doença de tecido conectivo)	
Assintomático	HAM/TSP	Referência
0,07 – 6,3 %	3,7 – 19,3 %	Wattel et al, 1992
0,04 – 8 %	2 – 20 %	Kubota et al, 1993
1,55 %	14 %	Tosswill et al, 1998
0,8 – 3,8 % (média: 1,1%)	3,1 – 8,5 % (média: 5,6 %)	Hashimoto et al, 1998
0,34 % (mediana; s/ parentes HAM/TSP)	5,44 %	Nagai et al, 1998
3,21 % (mediana; c/ parentes HAM/TSP)		
3,91 % ± 11,1 % (mediana, sem Ss) *	----	Satoh et al, 2002
15,3 % ± 69,8 % (mediana, com Ss) *		
6,15%	14,27%	Martins ML, 2003
0,05 – 47,56 % (mediana 2,71 %)	0,05 – 53,6 % (mediana 6,79%)	Montanheiro et al, 2005
1,8 % ± 2,4 %	10,7 % ± 9,6 %	Olindo et al, 2005

* Ss: infecção por *Strongyloides stercoralis*



Alguns aspectos interessantes podem ser observados na tabela 1 em relação à carga proviral nos portadores assintomáticos. No trabalho de Kamihira e colaboradores (2003), os portadores assintomáticos que apresentavam células tipo “flower cell” apresentaram maior carga que aqueles assintomáticos sem estas células atípicas. “Flower cells” são características de ATL (veja capítulo 7- ATL), e este resultado indica que o acompanhamento da presença e frequência de células atípicas nos portadores assintomáticos pode ser importante para a avaliação de risco de desenvolvimento de ATL. No estudo desenvolvido numa coorte japonesa (Nagai et al, 1998), foi observado um nível maior (próximo de 9 vezes) de carga proviral nos portadores assintomáticos que eram familiares de pacientes com HAM / TSP (média de 3,21% dos PBMCs), comparado com os assintomáticos que não tinham parentes com essa doença (0,34% dos PBMCs), sugerindo que fatores genéticos do hospedeiro devem contribuir para a replicação do HTLV-1 *in vivo*, sendo pois importantes na determinação da susceptibilidade ou resistência ao vírus. E numa outra avaliação com portadores assintomáticos (Satoh et al, 2002), a co-infecção por HTLV-1 e *Strongyloides stercoralis* elevou consideravelmente a carga proviral (tabela 1) como resultado de uma extensiva proliferação de um número restrito de clones infectados com o vírus (expansão oligoclonal). As evidências indicam que a infecção repetitiva por *S. stercoralis* torna-se um co-fator importante no desenvolvimento de ATL.

O nível de carga proviral do HTLV também é importante na transmissão sexual ou vertical do vírus, além do tempo de exposição ao fator de risco (relação sexual ou aleitamento materno).

Num estudo investigando a transmissão sexual, foi mostrado que a transmissão sexual do HTLV-1 do homem para a mulher está altamente associada com a carga proviral. Foi observado que a média do número de cópias provirais nos homens transmissores foi de 85,85%, enquanto que os não transmissores tinham em média 0,98% (Kaplan et al, 1996). O risco da transmissão também foi associado com a duração da relação, sugerindo que o contato sexual repetido aumenta a probabilidade da transmissão viral. Em outro estudo que acompanhou por 10 anos casais com um parceiro portador, os dois casos detectados de transmissão do HTLV-1 se deu através de parceiros com maior carga proviral em relação aos que não transmitiram a infecção (Roucoux et al, 2005).



A transmissão do HTLV-1 da mãe para o filho, através do aleitamento materno, também tem como fator de risco a elevada carga proviral da mãe, assim como altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 (Yoshinaga et al, 1995; Ureta-Vidal et al, 1999). Trabalhos avaliando esta transmissão vem mostrando que as meninas são mais freqüentemente infectadas que os meninos, e ainda não se conhece a razão para tal tendência.

Quais os parâmetros influenciam a carga proviral e como ela se comporta ao longo da infecção pelo HTLV ainda são questões não completamente resolvidas. Abaixo, discutiremos alguns aspectos em relação à carga proviral.

Carga Proviral X Idade e Sexo

A idade do portador parece não influenciar a carga proviral, de modo que não há diferença significativa entre a carga proviral de portadores (assintomáticos ou sintomáticos) jovens ou idosos (Nagai et al, 1998; Matsuzaki et al, 2001; Olindo et al, 2005).

Em relação ao sexo, os dados são controversos. Nos portadores assintomáticos, parece que não há diferença significativa da carga em relação ao sexo masculino e feminino. Mas nos pacientes HAM/TSP, Nagai e colegas (1998) descreveram uma carga proviral significativamente maior nas mulheres quando comparada aos pacientes masculinos. Já num estudo mais recente (Olindo et al, 2005), foi descrito que pacientes HAM/TSP masculinos apresentaram uma carga proviral significativamente maior que pacientes do sexo feminino.

Flutuação da Carga Proviral

Pouco se conhece sobre a flutuação da carga proviral ao longo da infecção pelo HTLV-1 e na patogênese das doenças associadas. Considera-se que a carga proviral em cada indivíduo seja relativamente estável na maior parte do tempo ao longo da infecção. É provável que um equilíbrio dinâmico em cada portador seja alcançado pelo balanço entre o aumento das células infectadas pelo HTLV-1 e a taxa de sua eliminação pela resposta imune contra o vírus.



Nos pacientes com HAM/TSP, a flutuação da carga proviral tem sido observada em função de tratamento com corticosteróides (Matsuzaki et al, 2001; Takenouchi et al, 2003) ou com drogas antiretrovirais (Taylor et al, 1999; Machuca & Soriano, 2000), ou correlacionada com piora clínica, embora em alguns pacientes sejam observadas trocas na carga proviral sem qualquer alteração nos seus graus de desabilidade motora (Takenouchi et al, 2003).

Na ATL, também há relato de flutuação da carga proviral devido ao alo-transplante de células tronco usado como tratamento, com queda após o transplante e posterior aumento. Uma elevação da carga proviral foi observada em alguns pacientes antes da recidiva da doença (Hishizawa et al, 2004).

Os dados atuais indicam que um aumento significativo de carga proviral no portador assintomático ou mesmo no paciente com doença instalada pode indicar necessidade de intervenção visando sua diminuição, a fim de evitar o desenvolvimento de doença ou sua piora, respectivamente. Portanto, a quantificação da carga proviral é particularmente útil como um marcador de prognóstico em portadores, e, nos pacientes já sintomáticos, para monitorar a eficiência do tratamento da(s) doença(s).

Carga Proviral na HAM/TSP

Numa avaliação de pacientes japoneses com HAM/TSP, Matsuzaki e colaboradores mostraram que pacientes que eram mais velhos no início da doença (maior que 65 anos) tendiam a ter maiores cargas provirais que os pacientes mais jovens, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Nos pacientes acompanhados por 10 anos, a carga proviral flutuou com os tratamentos para HAM/TSP, apesar de nenhum aumento significativo ter ocorrido. A carga proviral correlacionou-se com a progressão da doença, especialmente com a fraqueza muscular. Considerando todos os pacientes, houve correlação do número de cópias provirais com o título de anticorpos anti-HTLV-1 no fluido cérebro-espinhal, mas não com o título observado no soro. Em conjunto, os dados apresentados sugeriram que a carga proviral não podia ser diretamente e imediatamente relacionada aos sintomas clínicos nos pacientes HAM/TSP, mas poderia ser

relacionada ao início da doença e à sua progressão. Confirmando estes dados, Takenouchi e colegas (2003) também mostraram que em 83% dos pacientes HAM/TSP com piora clínica, a carga proviral apresentava-se aumentada durante a piora ou precedia esse momento. Além disso, um estudo em outra coorte de pacientes com HAM/TSP (Martinica, Ilhas Francesas) mostrou uma carga proviral significativamente mais alta nos pacientes com progressão rápida de HAM/TSP, do que naqueles com progressão lenta (Olindo et al, 2005).

Embora a carga proviral do HTLV-1 medida no sangue periférico esteja associada com HAM/TSP, ela não é por si só uma condição capaz de diagnosticar ou de dar prognóstico para esta patologia, visto que alguns pacientes com HAM/TSP apresentam uma baixa carga proviral, principalmente aqueles com idade acima de 60 anos ao início da doença (Nagai et al, 1998; Matsuzaki et al, 2001), assim como alguns portadores assintomáticos apresentam alta carga proviral.

A avaliação da carga proviral no fluido cérebro-espinhal (CSF) vem se mostrando como uma ferramenta que melhor define a patogênese da HAM/TSP. Na HAM/TSP, células infectadas com HTLV-1 presentes no compartimento do Sistema Nervoso Central (SNC) são consideradas importantes na patogênese da doença, por disparar uma resposta inflamatória local. A presença constante dessas células nesse compartimento por migração de células infectadas que circulavam no sangue periférico, e pela sua proliferação nesse compartimento, gera uma resposta inflamatória crônica local pela estimulação constante de uma resposta imune anti-viral. Isto é sugerido pelas observações de que há maior correlação entre a carga proviral no CSF do que com a carga medida no sangue periférico e a manifestação clínica da HAM/TSP (Takenouchi et al, 2003; Lezin et al, 2005). Já foi mostrado que a carga proviral no CSF foi significativamente maior que a carga no sangue periférico nos pacientes HAM/TSP, enquanto que nos portadores assintomáticos elas foram similares. Além disso, a carga no CSF foi significativamente diferente entre os pacientes HAM/TSP e portadores assintomáticos, sempre maior que 10% nos pacientes e menor que 10 % nos portadores, ou seja, não houve sobreposição de valores entre os dois grupos (Lezin et al, 2005). Estes dados sugerem que a carga medida no CSF possa ser usada como um novo parâmetro de diagnóstico da HAM/TSP.



O HTLV-1 tem capacidade de ativar a expressão de moléculas de adesão na superfície celular, como ICAM-1 (Uchiyama et al, 1996). Linfócitos T infectados com HTLV-1 têm maior capacidade de adesão e de migração pelo endotélio, sendo esse evento associado com a produção aumentada de TNF- α pelos linfócitos infectados. Tudo isto favorece a transposição da barreira hemato-encefálica e a penetração no SNC das células infectadas (Romero et al., 2000). Assim, a transposição dessa barreira parece ser um evento importante na patogênese da HAM/TSP. Takenouchi e colegas (2003) descreveram que a taxa de carga proviral nas células CSF/nos PBMCs foi significativamente mais elevada nos pacientes com estágio progressivo de HAM/TSP quando comparada àqueles numa fase estável, e também foi maior nos pacientes com menor tempo de doença. Isto sugere que a carga proviral nas células CSF aumenta no início e desenvolvimento da HAM/TSP ou de acordo com a piora clínica, e diminui até alcançar um estado de estabilidade.

Diante dos diferentes dados publicados, foi proposto um modelo de evolução da carga proviral do HTLV-1 na patogênese da HAM/TSP (figura 7) (Grant et al, 2002). Durante a infecção primária, a carga proviral no sangue periférico seria alta, com um pico momentâneo, seguido por uma queda que se manteria equilibrada sobre o período de latência clínica. Dependendo da efetividade da resposta imune do hospedeiro em manter essa carga equilibrada, o portador manter-se-ia assintomático. Se a carga sair do equilíbrio e aumentar continuamente, o portador poderá desenvolver HAM/TSP. Após instalação da doença, a carga alcançaria um novo platô, mantendo-se relativamente estável ao longo da doença. A invasão da medula óssea por células infectadas pelo HTLV, e o aumento contínuo da população infectada neste compartimento corresponderia com a progressão em direção à HAM/TSP.

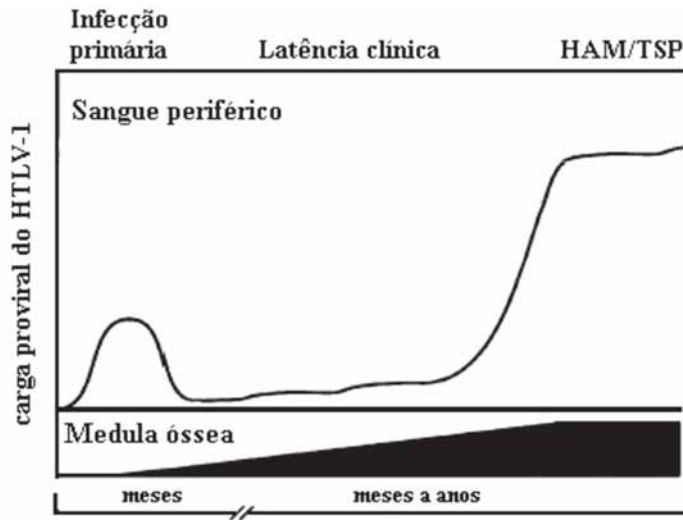


Figura 7 - Modelo de evolução da carga proviral do HTLV-1 no curso da infecção. Fonte: Grant et al, 2002.

Um Modelo de Patogênese: Eventos que Determinam o Rumo da Infecção pelo HTLV

Modelos recentes vêm propondo que o rumo (“outcome”) da infecção pelo HTLV-1 com desencadeamento ou não de doença dependeria da porta de entrada do vírus (figura 8) (Grant et al, 2002). Se a transmissão viral se der via mucosa, como no aleitamento materno, a população alvo seria primariamente composta por células apresentadoras de antígenos (APC). Nestas células, a expressão de genes virais ocorreria apenas em baixos níveis, induzindo, portanto, uma fraca resposta imune do hospedeiro. Já se o vírus tiver como porta de entrada o sangue periférico (SP), a população alvo de infecção será principalmente composta por células T CD4⁺ e CD8⁺. Estas células permitiriam um alto nível de expressão de genes virais, induzindo assim uma forte resposta imune anti-HTLV. Como estas células migram naturalmente para a medula óssea, como parte do sistema de vigilância imune, poderia ocorrer a invasão de células infectadas na medula, com infecção de outras células, inclusive células progenitoras CD34⁺. Fatores ambientais, virais e do hospedeiro seriam importantes em manter a latência clínica.

Dependendo da efetividade da resposta imune específica para o vírus em controlar a carga proviral e mantê-la num estado equilibrado, o portador permaneceria assintomático. Senão, se esta carga aumentar, ele desenvolverá ATL, ou HAM/TSP. Uma das diferenças entre ATL e HAM/TSP está na indução de uma resposta imune fraca ou forte. No caso da ATL, a fraca resposta imune permitiria a expansão clonal das células infectadas, com acúmulo de mutações e transformação celular. No caso da HAM/TSP, a resposta imune seria forte, mas incapaz de controlar a carga proviral, ou seja, ela não seria efetiva. Esta resposta se tornaria então contínua e exacerbada, favorecendo o desencadeamento da própria HAM/TSP. Portanto, o controle da carga proviral no período de latência clínica seria um evento chave na determinação do rumo das doenças associadas ao HTLV.

Assim, embora todos os eventos que levam o indivíduo portador do HTLV-1 permanecer no estado assintomático ou desenvolver doença hematológica ou de caráter inflamatório não sejam conhecidos, o nível de expressão viral, a invasão de células infectadas a outros compartimentos corporais e a efetividade da resposta imune durante toda a infecção são considerados fatores importantes para determinar o nível de carga proviral e o risco de desenvolvimento de doença associada ao HTLV-1 (figura 9).

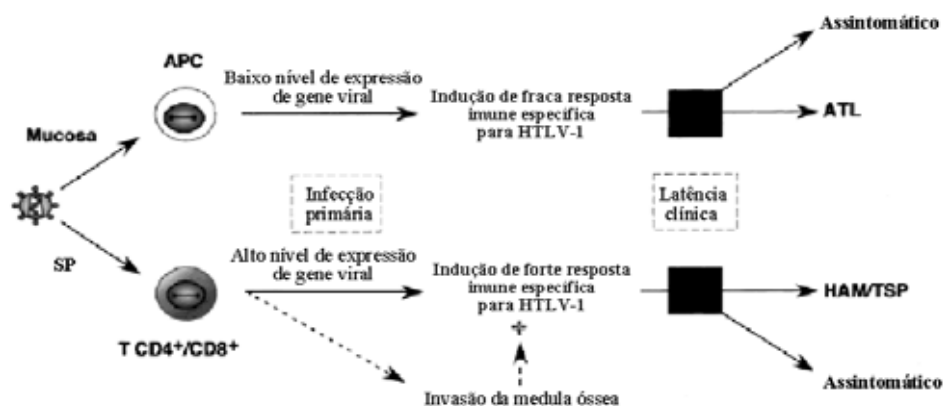


Figura 8 - População alvo na infecção primária pelo HTLV-1 e consequência para a patogênese. Fonte: Grant et al, 2002.

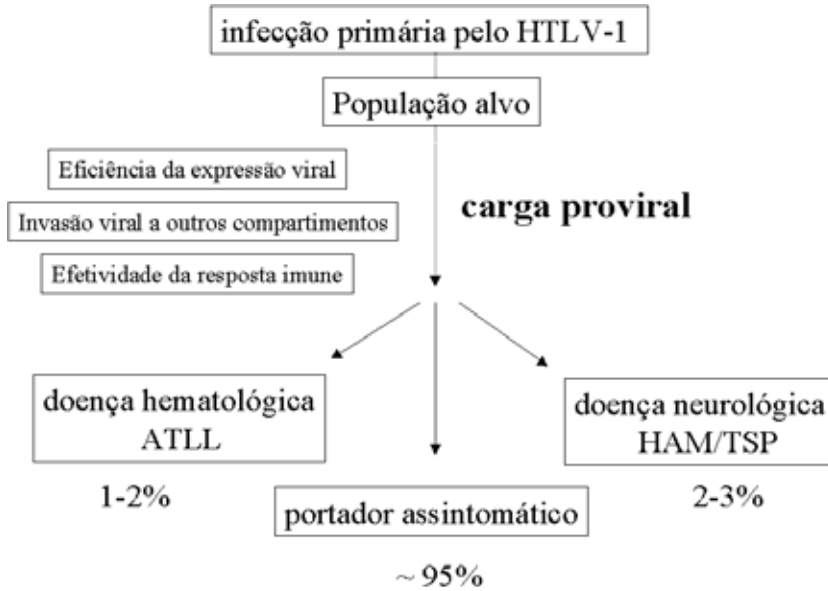


Figura 9 – Potencial patogênico do HTLV-1. O nível de expressão viral, a invasão de células infectadas a outros compartimentos corporais e a efetividade da resposta imune durante toda a infecção são considerados fatores importantes para determinar o nível de carga proviral e o risco de desenvolvimento de doença associada ao HTLV-1.



Capítulo 3

Resposta imune na infecção pelo HTLV: ênfase em mecanismos pró e antiinflamatórios da HAM/TSP

*Olindo Assis Martins Filho
Gustavo Eustáquio Alvim Brito-Melo*

Considerações Gerais

O indivíduo infectado pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas, embora tenha uma chance relativamente alta de permanecer assintomático durante toda a sua vida, pode, por mecanismos ainda não muito conhecidos, evoluir para doenças de natureza neoplásica, tais como a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto – ATL (ver capítulo 7) ou evoluir para um quadro sintomático de natureza inflamatória degenerativa conhecido como Mielopatia Associada ao HTLV/Paraparesia Espástica Tropical – HAM/TSP (ver capítulo 8). Tendo em vista a natureza inflamatória da HAM/TSP, um grande número de trabalhos no campo da imunologia têm sido desenvolvidos para a melhor compreensão dos prováveis aspectos imunológicos diretamente ligados ao desenvolvimento ou mesmo manutenção dessa desordem neurológica. Entretanto, mesmo com o grande número de trabalhos já realizados nessa área, os mecanismos patológicos promotores das lesões no tecido nervoso em pacientes portadores de HAM/TSP ainda não estão bem esclarecidos. As alterações imunológicas que acompanham o

estabelecimento/manutenção da HAM/TSP, bem como a provável presença de mecanismos imunopatológicos associados ao desenvolvimento dessa manifestação clínica serão abordadas detalhadamente neste capítulo.

Alterações de parâmetros imunológicos na HAM/TSP

Com o objetivo de facilitar o entendimento acerca das alterações imunológicas e da contribuição diferencial de subpopulações linfocitárias na patogênese de HAM/TSP será apresentada, inicialmente, uma breve introdução com conceitos básicos em imunologia e sobre o papel de diferentes populações de linfócitos durante o estabelecimento de uma resposta imune contra vírus (Figura 1).

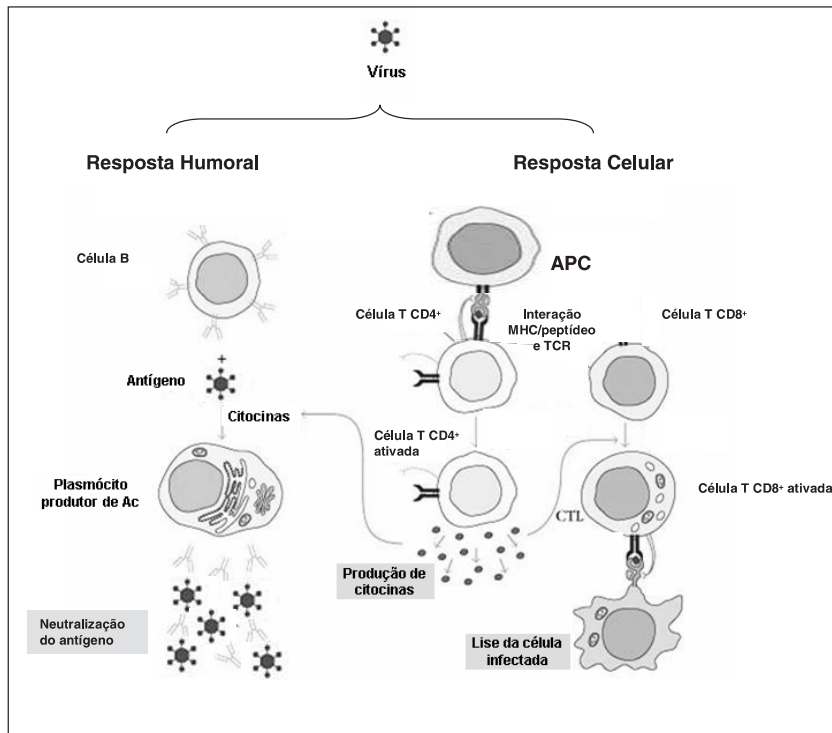


Figura 1 – Ativação da resposta imune adquirida por diversas fontes antigênicas.



A. Conceitos básicos em imunologia viral

Durante uma infecção viral, o sistema imunológico fica exposto a uma complexa mistura de determinantes antigênicos derivados do vírus, respondendo a estes estímulos por meio de complexas interações entre elementos celulares e moleculares. Nesse contexto, didaticamente, a resposta imune pode ser segregada em dois grandes pólos: um de natureza antígeno-inespecífica e outro de caráter antígeno-específica.

A resposta imune inata atua de maneira rápida e possui como principais elementos a ativação do complemento, a ação de fagócitos polimorfonucleares e mononucleares tais como neutrófilos e monócitos e a ativação de células NK. A resposta imune adaptativa aparece tardiamente em relação à resposta inata e possui como elementos fundamentais a ativação antígeno-específica de linfócitos B, a produção de anticorpos, a ativação de sub-populações de linfócitos T: linfócitos T CD4⁺ (auxiliares) e linfócitos T CD8⁺ (citotóxicos).

Embora durante uma infecção viral, os mecanismos da imunidade inata possuam um papel importante para o controle da infecção, em casos de infecção de natureza crônica, a imunidade adaptativa passa a ter um papel extremamente relevante, controlador das funções efetoras tanto da imunidade inata quanto da própria imunidade adaptativa. Assim, a seguir, serão abordados de forma breve os principais elementos relevantes no estabelecimento de mecanismos de imunidade adaptativa (Figura 1).

Ao entrar em contato com proteínas virais, os linfócitos B interagem com estruturas antigênicas dos vírus através de moléculas de superfície celular denominadas Receptores de linfócitos B (BCR), também conhecidos como imunoglobulinas de membrana. Essas moléculas são capazes de interagir com os determinantes antigênicos, internalizando-os, iniciando assim um processo de interação celular subsequente com linfócitos T CD4⁺, que será descrito a seguir. Após a interação com os antígenos virais, os linfócitos B transformam-se em plasmócitos, capazes de secretar imunoglobulinas (anticorpos) que eliminam o antígeno por processo de neutralização ou opsonização. São conhecidas cinco classes de imunoglobulinas, bem como quatro subclasses de IgG e duas subclasses de IgA. Cada isotipo exibe um

perfil único de funções efectoras e freqüentemente um isotipo predomina na resposta a um dado antígeno. Além disso, a inabilidade de produzir um determinado isotipo de anticorpo pode resultar em uma imunodeficiência com manifestações clínicas características. As diferenças nas propriedades biológicas das quatro subclasses de IgG humanas têm servido como estímulo para investigadores explorarem a resposta de subclasses a uma variedade de agentes infecciosos. As subclasses produzidas em resposta a diferentes organismos podem variar consideravelmente dependendo da natureza do antígeno. Por exemplo, a subclasse IgG1 responde primariamente em infecções virais e protozooses, enquanto IgG2 responde a polissacarídeos bacterianos. Na resposta às infecções por helmintos parece haver um predomínio da subclasse IgG4.

No contexto da resposta imune celular, os antígenos virais produzidos no meio intracelular são degradados por meio de um sistema de enzimas proteolíticas denominado Proteassoma. Após esse processamento antigênico, as seqüências peptídicas são direcionadas para o retículo endoplasmático rugoso, onde ocorrerá a ligação específica de uma seqüência peptídica de no máximo 12 aminoácidos à fenda da molécula do Complexo Principal de Histocompatibilidade do tipo I (MHC-I). Esse complexo MHC-I/peptídeo viral irá ser conduzido até a membrana celular onde será reconhecido pelo linfócito T-CD8⁺, conhecido como linfócito T citotóxico. Essa célula, para ser ativada, precisará da interação específica entre TCR (Receptores de Linfócitos T) e MHC-I/peptídeo, bem como o envolvimento das moléculas co-estimuladoras, previamente mencionadas. Uma vez ativada, a célula T citotóxica promoverá a lise da célula alvo infectada pelo vírus.

A ativação do sistema imune promovida pelos vírus envolve também a participação de Células Apresentadoras de Antígenos (APC) clássicas. A condição celular necessária para uma célula ser APC é ser capaz de expressar a molécula de MHC-II e dessa forma apresentar antígenos de natureza extracelular. As APCs mais conhecidas são os monócitos, macrófagos teciduais, células dendríticas e linfócitos B. De modo geral, as APCs endocitam a partícula viral por meio de várias estratégias mediadas via receptores para o componente C3b do complemento, receptores do tipo Toll e de fração constante de imunoglobulinas. Após a endocitose, a célula APC processa o antígeno via fagolisossoma, gerando seqüências menores de aminoácidos



(peptídeos em torno de 20 aminoácidos) que se ligam a moléculas do MHC-II. Esse complexo MHC-II/peptídeo viral é direcionado para a superfície e será apresentado para linfócitos T-CD4⁺. A interação da APC com linfócitos T antígeno-específicos, mediada pelo complexo MHC-II/peptídeo dependerá da ligação específica com o Receptor de Células T (TCR) presente na superfície dos Linfócitos T, da presença da molécula CD4, bem como de moléculas co-ativadoras que reforcem essa ativação.

No âmbito da resposta imune celular, observa-se que a ativação das células T CD4⁺ e T CD8⁺ levam a funções efetoras distintas. Enquanto as células T-CD4⁺ ativadas têm como função primordial a produção de citocinas, que desencadearão e amplificarão as respostas imunológicas, incluindo as respostas citotóxicas, a produção de anticorpos, os processos fagocíticos entre outros, a ativação dos linfócitos T citotóxicos promoverá e estimulará a liberação de citotoxinas capazes de lisar a célula infectada. Esse mecanismo faz parte da resposta conhecida como resposta do tipo 1 ou resposta celular. A resposta imune direcionada para a produção de anticorpos é conhecida como resposta humoral ou resposta do tipo 2.

Diversas moléculas são expressas na superfície das células após a ativação. Esse processo compreende uma série de alterações bioquímicas que resultam na expressão de diferentes mediadores e moléculas sinalizadoras com conseqüente alteração no fenótipo molecular da superfície celular. Novas moléculas têm sido bem caracterizadas e vêm sendo empregadas como marcadores da ativação celular; dentre as mais importantes destacam-se os marcadores CD38, CD69 e HLA-DR. Esses mecanismos de ativação e recrutamento de células para o foco inflamatório envolvem várias etapas de interação entre os leucócitos circulantes e células do endotélio vascular que incluem: liberação de fatores quimiotáticos, adesão celular, rolamento e diapedese. No contexto da migração celular, já é conhecido que linfócitos T não ativados, após sofrerem maturação no timo, caem na circulação e apresentam um tropismo preferencial para os órgãos linfóides secundários, mediado pela interação entre as selectinas presentes na superfície dos linfócitos (L-selectinas) e as vênulas do endotélio alto desses órgãos. Após a ativação ocorre uma queda na expressão das L-selectinas nos linfócitos e um aumento na expressão de integrinas que irão favorecer a migração dessas células para o foco inflamatório. Dentre os mecanismos

envolvidos na migração celular, a interação de CD18 e seu ligante CD54 parecem ser fundamentais para o favorecimento do processo de migração.

B. Aspectos da resposta imune na HAM/TSP

Principais alterações imunológicas da HAM/TSP

Os indivíduos com HAM/TSP apresentam alterações em diversos parâmetros imunológicos quando comparados aos indivíduos infectados assintomáticos. Dentre os mais relevantes destacam-se os elevados títulos de anticorpos específicos para antígenos do HTLV-1, tanto no soro quanto no líquido cefalorraquidiano, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias nas regiões afetadas da medula espinal, o aumento da capacidade migratória dos leucócitos circulantes e o aumento percentual de linfócitos T-CD8⁺ ativados específicos para o HTLV-1.

A análise das características intrínsecas encontradas em portadores de HAM/TSP sugere que fatores distintos possam estar envolvidos no estabelecimento da mielopatia. Alguns autores acreditam na existência de reatividade cruzada entre componentes autólogos e antígenos do HTLV, sugerindo a ocorrência de fenômenos auto-imunes no desenvolvimento da lesão medular (BANKI et al, 1994). Um dos prováveis mecanismos propostos para essa reatividade cruzada seria a produção de anticorpos por meio de um fenômeno denominado mimetismo molecular onde ocorrem semelhanças estruturais entre proteínas virais e componentes autólogos como já observado entre a proteína viral gag e a enzima transaldolase presente em oligodendrócitos. Outro mecanismo de auto-imunidade seria a perda da tolerância periférica de linfócitos T auto-reativos. Durante a maturação dos linfócitos T no timo ocorrem seleções que na imunologia é conhecido como mecanismo de seleção clonal. Neste processo, os clones celulares imaturos, provenientes da medula óssea, experimentam interações moleculares com o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) presentes na superfície de células do estroma tímico e células dendríticas, bem como antígenos próprios apresentados por células especializadas denominadas Células Apresentadoras de Antígenos (APC) presentes nesse órgão. Essas interações são fundamentais na seleção negativa de células incapazes de interagirem com o MHC ou capazes de reconhecerem antígenos do próprio organismo. Essa



seleção de células é feita por meio da indução de vias metabólicas citoplasmáticas, ativação de fatores de transcrição de determinados genes e finalmente expressão de moléculas envolvidas com apoptose. Esse mecanismo é de extrema importância na prevenção de respostas imunológicas auto-reativas responsáveis, em muitos casos, por doenças auto-imunes. No entanto, como esse fenômeno de seleção de linfócitos T depende da força das interações químicas intermoleculares existentes entre os componentes já mencionados, muitas células, com capacidade de montar uma resposta específica contra auto-antígenos, escapam dos processos apoptóticos centrais e atingem a maturidade celular e conseqüente liberação na circulação sanguínea. Diversos fatores estão envolvidos no complexo mecanismo de estabelecimento de tolerância periférica, tais como frequência de exposição antigênica, produção de fatores solúveis inibidores da resposta imune, bem como o grau de expressão das moléculas co-estimuladoras (CD28, CD80, CD86, CD54, CD18, CD2 entre outras) ou reguladoras (CTLA-4) na superfície dos linfócitos T. Para alguns autores, a infecção prolongada pelo HTLV e a ativação persistente da resposta imune com produção acentuada de citocinas inflamatórias pela resposta imune anti-viral podem comprometer os mecanismos mantenedores da tolerância periférica e eventualmente permitir condições necessárias para o estabelecimento de doenças auto-imunes.

O papel de diferentes populações celulares na patogênese da HAM/TSP

Embora a infecção pelo HTLV-1 possua um caráter latente, a infecção produtiva pelo HTLV-1 induz ativação de células competentes as quais respondem utilizando mecanismos múltiplos da resposta imune celular e humoral, conhecidas como respostas imunes do tipo 1 e do tipo 2, respectivamente. Diante disso, vários estudos têm sido conduzidos no sentido de melhor compreender quais os fenômenos levam indivíduos infectados a desenvolverem algum tipo de patologia e por que outros permanecem assintomáticos ao longo de toda a vida. Com isso, pesquisadores buscam correlacionar fatores ligados aos mecanismos imunopatológicos/imunoprotetores com o desenvolvimento/manutenção das diferentes formas clínicas da infecção. No entanto, a natureza desses fatores e os mecanismos pelos quais eles se manifestam ainda são alvos de muitas investigações.

Alguns parâmetros como alta carga proviral (Nagai, 2001), elevada linfoproliferação espontânea *in vitro* (Sakai et al, 2001), níveis elevados de linfócitos T CD8⁺-vírus específicos e altos títulos de anticorpos para HTLV-1 tanto no soro quanto no fluido cerebrospinal (Greeten et al, 1998) parecem estar associados com a presença de HAM/TSP (Akizuki et al, 1987; Izumo et al, 1988) e são utilizados por muitos pesquisadores para a avaliação da evolução clínica dos pacientes infectados.

A princípio, acreditava-se que células T-CD4⁺ (Linfócitos T-helper) do sangue periférico representavam o alvo primário para a infecção pelo HTLV. Hoje já foi demonstrado que outras populações celulares tais como monócitos, células epiteliais, e outras populações de linfócitos também são susceptíveis à infecção pelo HTLV. A expressão da proteína viral Tax no compartimento celular de linfócitos T-CD4⁺ levaria a ativação do fator nuclear-kB (NFkB), fatores séricos de resposta (SRF) e fatores ativadores de transcrição / proteínas ligantes de elementos de resposta ao AMP-cíclico (ATF / CREB). Neste contexto, estas células proliferam espontaneamente e expressam 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 (Grant et al, 2002). No SNC, os astrócitos e as células T CD4⁺ representam as células que possuem produtos protéicos virais em seu citoplasma bem como o DNA proviral integrado ao genoma celular analisado por meio de técnicas de hibridização ou PCR *in situ*. A expressão gênica viral dentro do SNC 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-1 associados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I - MHC I. Neste contexto, tem sido mostrado que a expressão de Tax causa uma produção exacerbada de TNF- α em astrócitos resultando em um aumento na expressão de MHC-I, redução no influxo de glutamato, destruição de oligodendrócitos, desmielinização e conseqüentemente neurotoxicidade. Tem sido postulado ainda que a soma de fatores tais como a expressão viral, a desregulação da expressão de citocinas, a produção de anticorpos específicos anti-HTLV-1 e infiltração de linfócitos T-CD8⁺ citotóxicos (CTL) HTLV-1-específicos e macrófagos ativados no SNC desenvolvem uma função crítica na patogênese de HAM/TSP.



Com base nos estudos *in vitro* e *in vivo*, alguns autores defendem a hipótese de que células T CD8⁺ citotóxicas assumem um papel importante no desenvolvimento/manutenção dessa patologia. Essas células, além de exercerem sua função citotóxica anti-células infectadas, secretam citocinas essenciais para a manutenção da resposta inflamatória (Jacobson et al, 1990; Koenig et al, 1993). O aumento da expressão de citocinas, tais como IFN- γ e TNF- α , nos compartimentos afetados durante a infecção viral, acompanhado da manutenção do processo inflamatório, pode ser um controlador importante da ativação de linfócitos T CD8⁺ auto-reativos e/ou da perda da tolerância a auto-antígenos (Billiau et al, 1990; Horwitz et al, 1997). Esses possíveis mecanismos auto-imunes poderiam ser desencadeados por meio de uma apresentação cruzada de antígenos virais derivados da fagocitose de partículas virais ou células apoptóticas infectadas pelo HTLV-1 ou por infecção direta das células dendríticas com conseqüente processamento e apresentação dos antígenos virais no contexto das moléculas de MHC-I. A análise da ativação celular, tanto no sangue periférico quanto no fluido cerebrospinal, chama a atenção para o fato de que pacientes com HAM/TSP apresentam um aumento de várias populações celulares, avaliadas por meio de marcadores de ativação celular específicos para linfócitos, monócitos e neutrófilos (Ijichi et al, 1989; Jacobson 1988; Umehara et al, 1993). Estudos prévios demonstraram uma correlação entre carga de DNA proviral e a frequência de linfócitos T CD8⁺ efetores/memória Tax-específicos em pacientes com HAM/TSP, sugerindo que a resposta mediada por CTLs Tax-específicas estaria ligada diretamente aos níveis de carga de DNA proviral (Nagai et al, 2001). Entretanto, foi demonstrado recentemente que as células T CD8⁺ apresentam-se como um reservatório celular adicional para o HTLV-1 *in vivo*. Além disso, utilizando-se uma combinação de Bromodeosinuridina (BrdU) e a marcação com o tetrâmero HLA-A-0201/Tax11-19 verificou-se, por citometria de fluxo, que os linfócitos T CD8⁺ são as células que predominantemente se expandem durante a estimulação espontânea *in vitro* (Hanon et al, 2000). Juntas, estas observações sugerem que a resposta mediada por CTLs Tax-específicas não seria o único evento responsável pelos níveis de carga proviral, sendo a expansão dessas células um fator importante na contribuição da carga proviral total presente no sangue periférico e no SNC durante a doença neurológica.

Em modelo recentemente proposto para os eventos iniciais da progressão de HAM/TSP tem sido sugerido que a participação de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α e IL-15 produzidas por células T, macrófagos e micróglias ativadas assumem uma grande importância na desmielinização neuronal (Grant et al, 2002).

É importante considerar que a resposta imune reflete um somatório de interações entre moléculas sinalizadoras sob a forma de fatores solúveis, receptores de superfície celular e imunoglobulinas. A variabilidade e gravidade da expressão clínica dessa infecção, provavelmente refletem o grau e o caráter dos diferentes tipos de resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos virais. Assim, os mecanismos imunológicos desencadeados por antígenos derivados do HTLV-1 não devem ser avaliados de forma limitada, restrita a funções imunológicas celulares. Assim, embora a maioria dos trabalhos sugira que o estabelecimento de um padrão de resposta imune citotóxica esteja intimamente geralmente associado ao desenvolvimento/manutenção da HAM/TSP, alguns autores sugerem que mecanismos inerentes à imunidade humoral também podem se apresentar como fundamentais no processo de patogênese desta doença. Isto se explica devido ao fato que durante a infecção pelo HTLV-1, o sistema imune dos indivíduos infectados fica exposto a uma mistura complexa de antígenos derivados do vírus, respondendo a esses estímulos com mecanismos múltiplos da resposta imunológica. Nesse contexto, existem evidências do envolvimento da resposta humoral nos eventos que acompanham a evolução da infecção crônica pelo HTLV-1 (Lal et al, 1993). A maioria dos anticorpos produzidos em resposta à infecção natural pelo HTLV-1 inclui aqueles direcionados contra as glicoproteínas env gp46 e gp21 e a proteína precursora gag p53 e seus produtos p24, p19 e p15.

Os estudos que focalizam a correlação entre o perfil de classes e subclasses de imunoglobulinas e o desenvolvimento/manutenção de HAM/TSP, bem como diferentes graus de morbidade da infecção são escassos, mas alguns pesquisadores do Brasil já possuem linhas de pesquisa que demonstram uma relação estreita entre níveis de imunoglobulinas e a suscetibilidade por infecções helmínticas de indivíduos infectados pelo HTLV. A análise de subclasses de IgG, empregando o sistema imunoenzimático demonstrou que IgG1 e IgG3 anti-HTLV-1 são as imunoglobulinas predominantes



e significativamente aumentadas em indivíduos portadores de HAM/TSP em relação aos indivíduos assintomáticos. Nesses dois grupos de indivíduos avaliados, os níveis de IgG2 anti-HTLV-1 foram similares e os de IgG-4 indetectáveis (Lal et al, 1993). Esses dados fornecem evidências que uma resposta humoral hiperimune anti-HTLV-1 existe neste grupo de indivíduos infectados portadores de HAM/TSP (Osame et al, 1987; Lal et al, 1993).

A Figura 2 representa de forma esquemática, uma proposta de imunopatogênese para HAM/TSP descrita por Ozame (1999). Após a infecção crônica pelo HTLV, a ativação persistente de elementos da resposta imune tais como a expressão de moléculas de ativação em linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, a expressão de moléculas de adesão e receptores na superfície de linfócitos e monócitos e a produção de fatores solúveis como citocinas e quimiocinas, favorece a migração direcionada de células infectadas ou não para o Sistema Nervoso. Chegando ao tecido nervoso, as células provenientes da circulação continuam produzindo fatores que amplificam a resposta anti-viral contra células infectadas presentes no foco da lesão. Devido à expressão de proteínas virais com capacidade de atuar em sistemas moleculares associados ao ciclo celular, algumas células infectadas são imortalizadas o que aumenta sua permanência no local e amplifica ainda mais os mecanismos efetores da resposta imune. Esse complexo sistema de interações entre células favorece o estabelecimento de um ambiente inflamatório caracterizado por uma alta produção de citocinas do tipo 1. A produção de IFN- γ por linfócitos T CD4⁺ ativa a produção de TNF- α por células da linhagem monocítica / macrófágica tais como micróglia, sendo o efeito neurotóxico dessa citocina um dos principais mecanismos desmielinizantes existentes. Aqui não foram abordados os possíveis efeitos neurotóxicos provocados por uma resposta cruzada de anticorpos auto-reativos, como já mencionado anteriormente nesse capítulo, porém esses mecanismos não podem ser excluídos do raciocínio.

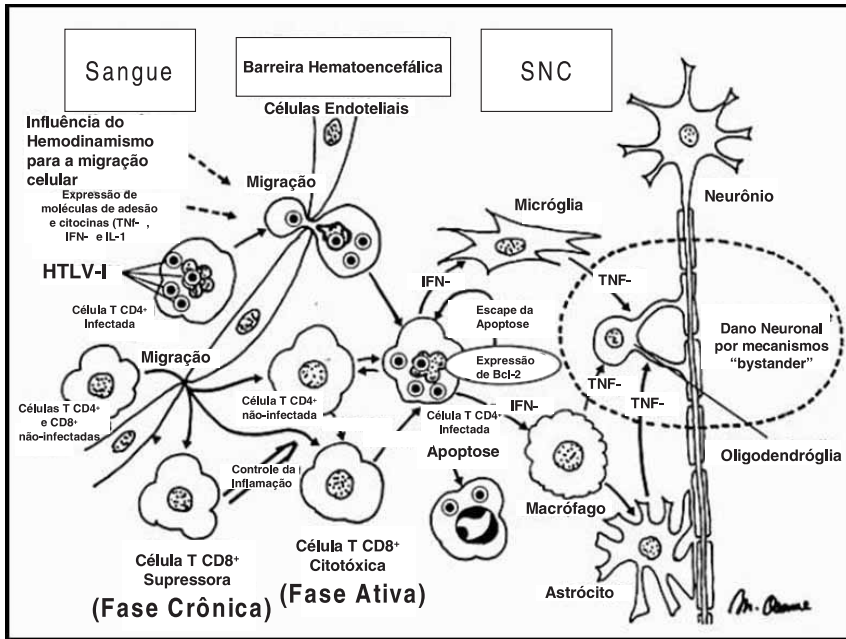


Figura 2. Mecanismos imunológicos associados à infecção pelo HTLV-I. Fonte: Adaptado de Osame, M., 1999.

Contribuições do Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV

Na tentativa de estabelecer indicadores de progressão clínica da doença, estudos conduzidos desde 1997 no Hemocentro de Belo Horizonte/ Fundação Hemominas em parceria com o Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ, a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e a Universidade Federal de Minas Gerais buscam identificar alterações fenotípicas em leucócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 que possam ser empregadas como indicadores da progressão clínica para HAM/TSP. Os indivíduos infectados foram divididos em três grupos de indivíduos infectados pelo HTLV-1, sendo eles: indivíduos assintomáticos, oligosintomáticos, ou seja, indivíduos infectados com sinais/ sintomas clínicos insuficientes para serem classificados como portadores de HAM/TSP, de acordo com critérios internacionais, e indivíduos portadores de HAM/TSP. De forma interessante, os indivíduos com HAM/TSP



apresentaram um aumento percentual de linfócitos T-CD8⁺ citotóxicos e de linfócitos T CD8⁺ citotóxicos ativados (HLA-DR⁺) em relação aos dois outros grupos avaliados. Curiosamente, o percentual de linfócitos T-CD4⁺ ativado (HLA-DR) mostrou-se aumentado em todos os indivíduos infectados, independente de apresentarem ou não sinais ou sintomas clínicos. O trabalho também demonstrou que os leucócitos do sangue periférico dos indivíduos com HAM/TSP apresentaram um potencial migratório aumentado devido à elevada expressão do marcador de adesão celular CD18 (LFA-1) na superfície de linfócitos T-CD4⁺ e T-CD8⁺, bem como em monócitos e neutrófilos.

Com base nos dados obtidos, foi sugerido que a ativação de células T CD4⁺ parece ser um evento precoce na infecção pelo HTLV-1 uma vez que mesmo indivíduos do grupo de indivíduos infectados assintomáticos possuem elevado percentual de células T CD4⁺HLA-DR⁺, não sendo esse um bom indicador de progressão clínica para HAM/TSP. A ativação de células T CD8⁺, identificada pela expressão do marcador HLA-DR, apresentou-se como um fenômeno tardio no decorrer da infecção pelo HTLV-1, evidenciado apenas no grupo HAM/TSP, o que reforça a hipótese da existência de uma estreita associação entre o recrutamento de células T CD8⁺ e a imunopatologia em pacientes com HAM/TSP (Brito-Melo et al., 2002). Diante desses resultados, e de outras análises que apontavam uma diminuição percentual de linfócitos B e um aumento na razão de linfócitos T e B (razão T/B) exclusivamente nos indivíduos portadores de HAM/TSP, foi proposto que o monitoramento da população de linfócitos B, da razão T/B e do percentual de células T CD8⁺ ativadas (HLA-DR⁺) no sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 poderia ser útil no acompanhamento da evolução clínica da Mielopatia Associada ao HTLV-1. Utilizando-se de ferramentas estatísticas, ficou demonstrado que indivíduos infectados pelo HTLV-1 com valores de linfócitos B abaixo de 7%, valores da razão T/B acima de 12% e valores percentuais de linfócitos T CD8⁺ ativados acima de 70% apresentam, respectivamente 12,13 e 22 vezes mais chances de pertencerem ao grupo de indivíduos portadores de HAM/TSP do que os indivíduos infectados que apresentassem valores diferentes destas faixas (Brito-Melo et al., 2004).

Uma análise da produção de citocinas em populações e subpopulações de leucócitos do sangue periférico de indivíduos infectados pelo HTLV também foi realizada. Foram analisadas citocinas do tipo 1 (IFN- γ , TNF- α e

IL-12) e tipo 2 (IL-4, IL-5 e IL-10). Os dados obtidos demonstraram que apenas o grupo de pacientes portadores de HAM/TSP apresentaram um aumento no percentual de linfócitos T CD8⁺ produtores de IFN- γ . De maneira interessante, todos os grupos de indivíduos infectados apresentaram um aumento percentual de neutrófilos produtores de TNF- α . Esses dados reforçam a natureza pró-inflamatória na infecção crônica pelo HTLV e apontam os neutrófilos como uma fonte adicional de TNF- α . A Figura 3 resume as principais alterações fenotípicas descritas pelos GIPH no contexto da imunopatogênese da HAM/TSP, com ênfase em três aspectos mais relevantes: a ativação celular, a migração e o potencial citotóxico celular.

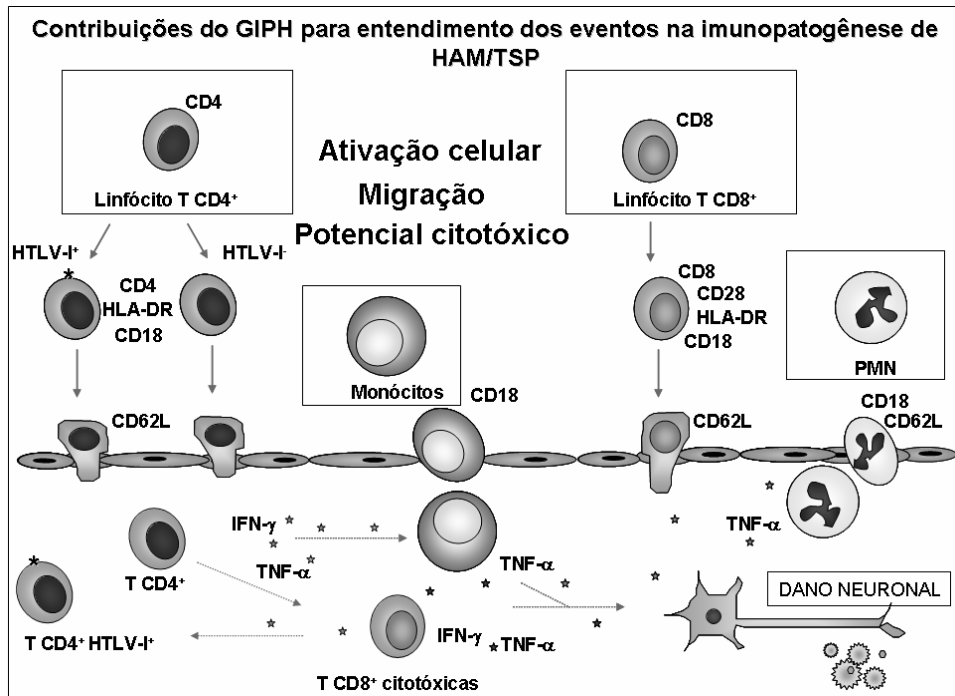


Figura 3 – Principais contribuições do GIPH para o entendimento da imunopatogênese da HAM/TSP, baseado nos dados de Brito-Melo, GEA (2002).



Perspectivas e avanços em pesquisas imunológicas do GIPH

Tendo em vista o número de indivíduos com sorologia indeterminada para o HTLV, mesmo em testes confirmatórios, um outro desafio existente e que continua sendo enfrentado pelos pesquisadores tem sido a escolha da preparação antigênica ideal para análise sorológica, tanto no que se refere ao estudo dos mecanismos moduladores/indutores de patologia, bem como para o diagnóstico e prognóstico da infecção. Os métodos sorológicos convencionais mais empregados utilizam ensaios imunoenzimáticos, incluindo o ELISA e o Western Blot (WB), usando, em sua maioria, lisado bruto de células infectadas (“lisado viral”), proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos como fonte de antígenos. Embora os ensaios imunoenzimáticos sejam os de escolha para a rotina sorológica de triagem e confirmação diagnóstica, esses testes apresentam limitações quanto à perspectiva de aplicação em ensaios semiquantitativos, considerando as variabilidades inerentes ao processo de revelação. Nesse contexto, o estabelecimento de novas metodologias para o estudo sorológico na infecção pelo HTLV-1 apresenta-se ainda como um vasto campo para investigações. Recentemente, o Instituto BioManguinhos da Fundação Oswaldo Cruz iniciou, vinculado ao Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos e Reativos para Diagnóstico, a busca de novas metodologias para os estudos sorológicos na infecção pelo HTLV-1. Visando uma técnica com aplicação em ensaios semiquantitativos, a reação de imunofluorescência indireta foi a metodologia de escolha. Essa técnica, inclusive, já vem sendo proposta por pesquisadores argentinos em cooperação com pesquisadores brasileiros. Outra técnica sorológica alternativa, para fins diagnósticos e prognósticos, foi proposta pelo GIPH onde, empregando um suporte sólido de morfologia definida e contendo antígenos do HTLV absorvidos à sua superfície, utiliza-se a citometria de fluxo para a detecção da reação antígeno-anticorpo. Esse método permite a análise paralela da reatividade de anticorpos IgG e suas subclasses em amostras individuais, num estudo comparativo, isento de variabilidades metodológicas e de sensibilidade e especificidade distintas devido a utilização de diferentes sistemas de detecção e revelação. Estudos de validação dessa metodologia estão em andamento.



Capítulo 4

Diagnóstico Laboratorial do HTLV

*Ester Cerdeira Sabino
Silvia Maia Farias de Carvalho*

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV baseia-se na detecção de anticorpos específicos contra o vírus. Os retrovírus integram-se no genoma do hospedeiro e permanecem na célula infectada até a sua morte. Assim considera-se que uma infecção por um retrovírus seja por toda a vida, entretanto, o vírus pode permanecer no indivíduo com uma replicação muito baixa.

Os métodos sorológicos podem ser classificados em duas categorias: os testes de triagem e os de confirmação.

Os ensaios de triagem detectam anticorpos contra o HTLV-1 e HTLV-2, porém ao serem usados em população de baixo risco como doadores de sangue, o valor preditivo positivo pode ser muito baixo, sendo necessária a confirmação do resultado por meio dos ensaios confirmatórios, que detêm maior especificidade e que podem também discriminar a presença de anticorpos específicos contra o HTLV-1 ou HTLV-2.

Assim, é importante para o clínico entender os conceitos de sensibilidade, especificidade e dos valores preditivos positivos e negativos. A sensibilidade e especificidade de um método dependem das características do ensaio. Os valores preditivos dependem também da prevalência da infecção na população estudada. Em população de baixo risco, mesmo usando testes de alta sensibilidade e especificidade, o valor preditivo positivo (chance de uma amostra reativa indicar doença) é muito baixo. Por exemplo, em bancos de sangue apenas 10 a 50% das amostras reativas no teste de triagem são confirmados posteriormente (Salles, 2003).



Testes de Triagem

O teste mais utilizado na triagem sorológica do HTLV é o ensaio imunoenzimático (EIA), onde antígenos específicos são adsorvidos a uma placa de poliestireno e a reação é revelada após a incubação do soro do indivíduo e de um conjugado anti-Ig humana marcado. A reação é definida como positiva, dependendo da intensidade da cor gerada pela enzima, que é medida em densidade ótica (D.O.), através de um espectrofotômetro, a partir de um valor de corte definido ou “cut-off” (C.O.). Alguns laboratórios consideram valores de DO/CO entre 0,9 a 1,1 como inconclusivos ou zona cinza. Em geral quanto mais alta a relação de DO/CO maior a chance de o indivíduo ser verdadeiro positivo. Mas podem existir resultados falso-positivos em amostras com DO/CO alta.

O EIA é simples e possui boa sensibilidade. Os testes de primeira geração usavam na fase sólida apenas o lisado de células infectadas com HTLV-1 purificado. Nos testes de segunda geração, proteínas recombinantes e/ou peptídeos sintéticos do envelope viral foram adicionados como antígeno, aumentando a sensibilidade, principalmente para o HTLV-2 (Rudolph et al 1993, Liu et al. 1999, Poiesz et al. 2000). Os testes mais contemporâneos utilizam apenas proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos, conseguindo com isso melhorar a especificidade. Também foram incluídas proteínas específicas para o HTLV-2 na tentativa de aumentar a sensibilidade para este agente (Andersson et al 1999, Thorstensson et al 2002).

O EIA é um teste rápido, que pode ser automatizado e realizado em grande escala, sendo o teste de escolha para triagem de doadores de sangue. Entretanto, não é capaz de diferenciar a infecção por HTLV-1 ou 2, em virtude da significativa homologia nas proteínas estruturais entre os dois vírus.

Se o teste inicial de triagem for reativo, ele deve ser repetido e as amostras com resultados repetidamente reativos devem ser submetidas a um teste confirmatório.

Reações de Aglutinação

As reações de aglutinação caracterizam-se pela utilização de partículas de gelatina e/ou de látex sensibilizadas com antígenos virais inativados.



Está baseada no princípio de que as partículas sensibilizadas aglutinam-se na presença de anticorpos anti-HTLV que encontram-se no soro ou plasma de indivíduos infectados (Fujino et. al., 1991). Esses testes apresentam alta sensibilidade, são de fácil e rápida execução e não requerem equipamentos. Porém, pelo mesmo motivo dos testes de EIA, podem gerar resultados falso-positivos e não são capazes de discriminar o HTLV-1 do HTLV-2.

Testes confirmatórios

Não existe um teste padrão ouro para HTLV. Todos os testes confirmatórios têm limitações, o que dificulta a orientação do indivíduo reativo.

O ensaio mais utilizado é o teste de Western Blot (WB) (Lal et al. 1992). Nele, os antígenos virais obtidos a partir de culturas de células infectadas, são submetidos a uma eletroforese em gel de poliacrilamida, que permite a separação das proteínas virais de acordo com o seu peso molecular. Este material é transferido para um papel de nitrocelulose, que posteriormente, é cortado em tiras. Na tabela 1, estão descritas as bandas normalmente visualizadas no teste de Western Blot. Esta reação é semelhante a um teste de ELISA, pois o soro do indivíduo é incubado juntamente com as tiras que contêm as frações protéicas e, em seguida, é adicionado um conjugado anti IgG humana, ligado a uma enzima que agirá sobre o seu substrato, precipitando-o após uma reação de oxi-redução. No final da reação bandas são visualizadas sobre a fita de nitrocelulose.

Não existe um consenso internacional para a interpretação dos testes de WB. A Organização Mundial de Saúde adotou o critério que inclui a reatividade para uma proteína da região gag (p19 e p24) e para uma proteína do envelope viral (gp46 e gp 21), para que uma amostra seja considerada positiva.

No WB da empresa Genelabs Diagnostics (Cingapura), proteínas recombinantes (rgp46-I ou rgp46-II) foram adicionadas, permitindo a diferenciação entre HTLV-1 e 2. Algumas amostras podem ter resultado positivo no WB, sem diferenciação entre os tipos 1 e 2 (positivo não tipado). Quando uma amostra reage com uma das bandas, porém não completa o critério de positividade, seu resultado é considerado “indeterminado”.



Dependendo do teste de ELISA utilizado na triagem sorológica, a porcentagem de resultados indeterminados pode ser muito alta. A grande maioria destes indivíduos não está infectada (Carvalho et al. 1999, Cesare et al. 1999, Lu & Chen 2003, Yao et al 2006). Por outro lado, alguns indivíduos infectados, com PCR positiva, não possuem resposta sorológica completa e podem apresentar um resultado de WB indeterminado. Isto acontece principalmente em indivíduos imunossuprimidos ou em indivíduos infectados pelo HTLV-2. Outra razão para WB indeterminado é soroconversão ou a presença de cepas virais divergentes .

É possível ter casos falso-positivos no WB, particularmente com reatividade para p19 e rgp21. O alto custo dos testes de WB dificulta sua utilização mais ampla.

Outro teste que pode ser utilizado como confirmatório é a Imunofluorescência Indireta (IFI), cuja sensibilidade e especificidade são altas, porém a leitura depende da habilidade do técnico. Ao contrário do WB, a reação de IFI não identifica anticorpos contra antígenos virais específicos; uma reação positiva indica apenas a presença de anticorpos contra o HTLV.

Outro teste promissor desenvolvido posteriormente é o teste de Imunoblot onde proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos são adsorvidos a uma fita de nitrocelulose. Este teste é muito semelhante ao teste de WB, com a vantagem de conter apenas proteínas específicas. O poder de discriminação parece ser melhor, com um menor número de resultados indeterminados (Sabino et al 1999, Thorstensson et al 2002), porém como o WB, o custo do teste também é alto.

Testes moleculares

Após infecção, o HTLV integra-se ao DNA da célula, sendo denominado como provírus. O HTLV, diferente do HIV, não apresenta viremia plasmática (presença de RNA viral circulante em grandes quantidades no plasma ou soro). Devido a esta característica, o método mais adequado para o diagnóstico molecular do HTLV é a detecção do DNA proviral (Ehrlich et al 1990, Liu et al, 1999).

A reação de PCR está baseada na amplificação exponencial de uma sequência genômica do DNA proviral, denominada de DNA alvo. Essa reação

é dependente da presença da enzima Taq DNA polimerase, dos iniciadores ou primers e dos nucleotídeos (A, T, C e G), que são essenciais para a construção das novas cópias do DNA alvo. O produto da reação pode ser observado por eletroforese dos fragmentos amplificados em suporte sólido (gel de agarose ou poliacrilamida). Recentemente, uma nova técnica de PCR foi desenvolvida denominada de PCR em tempo real. Através de sondas luminescentes ou utilizando corantes que se ligam à fita dupla de DNA é possível detectar o produto da PCR durante a sua síntese no próprio aparelho onde a reação de amplificação está acontecendo. Esta tecnologia não somente detecta, mas pode também quantificar o número de cópias presentes na amostra (Lee et al, 2004, Milley et al 2000).

A PCR tem se tornado o método de referência para determinar o “status” de infecção e distinguir HTLV-1 de HTLV-2. É valiosa na caracterização de amostras não tipadas por sorologia e na resolução dos casos de indeterminados nos testes de Western Blot. A PCR é também útil no diagnóstico precoce da transmissão mãe-filho, em crianças até dois anos, uma vez que os testes sorológicos não podem ser indicativos de infecção, por causa da transferência passiva de anticorpos maternos. A PCR é também usada para detectar infecção durante o período compreendido entre a exposição e a soroconversão.

Ainda não existe uma indicação formal para os testes quantitativos, mas estudos iniciais sugerem que cargas provirais altas possam estar associadas à progressão da doença (Yamano et al, 2002).

Algoritmos Diagnósticos

Nas figuras 1, 2 e 3 estão descritos três algoritmos que podem ser utilizados na confirmação diagnóstica de HTLV-1/2.

Na figura 1, está descrito o algoritmo clássico. As amostras reativas no teste de triagem são submetidas ao WB. As amostras com padrão positivo, porém não tipadas ou indeterminadas, são submetidas à reação de PCR. O principal problema deste algoritmo é a frequência elevada de amostras indeterminadas no WB.

Na figura 2, está descrito um segundo algoritmo, em que as amostras reativas no teste de triagem são confirmadas diretamente com a técnica de



PCR. A vantagem é que o teste de PCR é mais conclusivo e pode ser mais barato que o teste de WB. O principal problema é o fato de não existir teste comercial de PCR e a qualidade dos testes “in house” podem variar consideravelmente.

O algoritmo 3 sugere a utilização de um segundo teste de EIA, antes de se indicar o teste confirmatório. A vantagem deste algoritmo é diminuir o número de amostras para a realização do teste confirmatório. Neste algoritmo pode-se tanto fazer a opção pelo WB (algoritmo 1) como pela PCR (algoritmo 2). O uso sequencial de dois EIAs já foi testado por diversos autores e tem se mostrado uma boa opção, especialmente para populações de banco de sangue (Thorstensson et al 2002. Seed et al, 2003).

Tabela 1 - Proteínas do HTLV usadas no critério de interpretação do teste de Western Blot.

Banda	Gene	Características
rgp46	<i>env</i>	Proteína recombinante da gp46
gp46	<i>env</i>	Proteína de superfície
gd21	<i>pol</i>	Proteína recombinante que corresponde a uma parte da gp21
gp 21	<i>env</i>	Proteína de transmembrana
p24	<i>gag</i>	Proteína do capsídeo viral
p19	<i>gag</i>	Proteína da matriz viral

Algoritmo 1

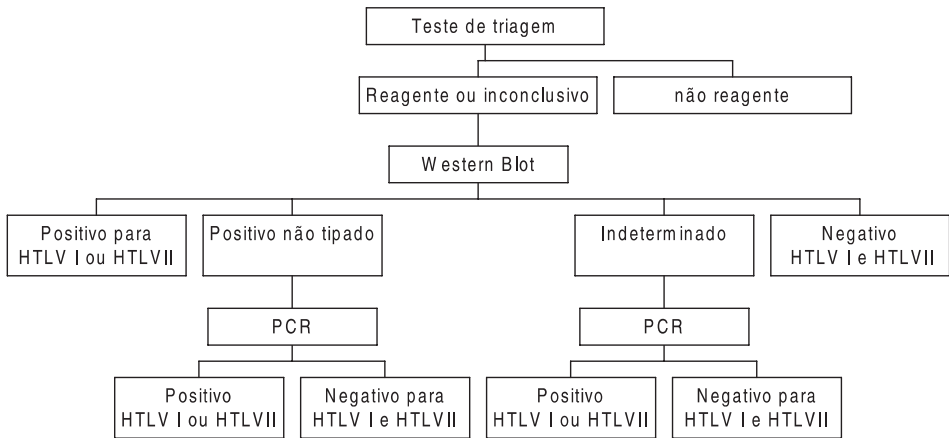


Figura 1 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV - 1/2, usando um teste de triagem, WB e PCR

Algoritmo 2

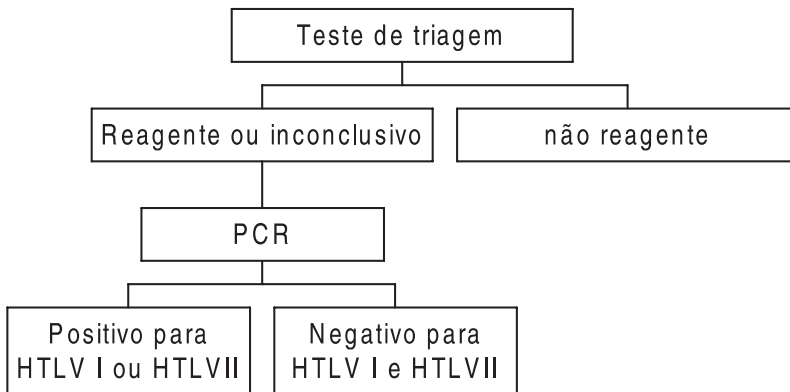


Figura 2 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV - 1/2, usando um teste de triagem e confirmação direta por PCR

Algoritmo 3

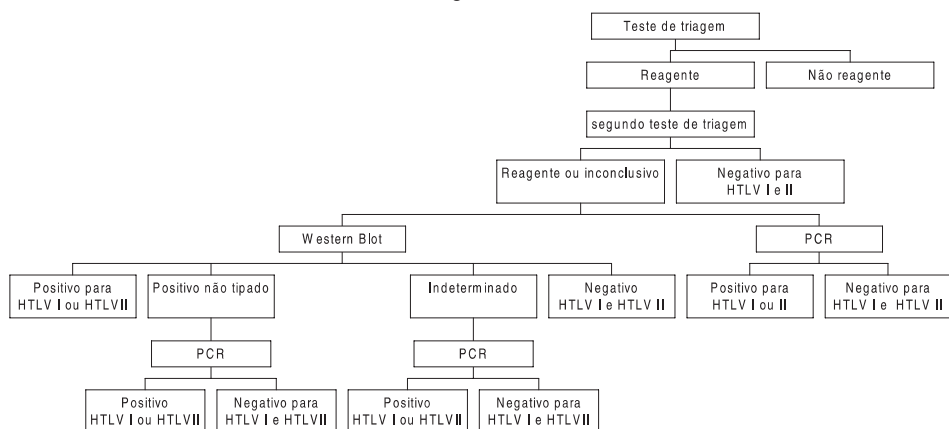
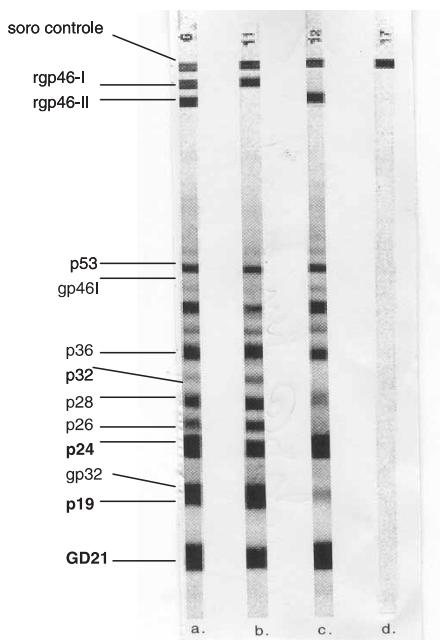


Figura 3 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV - 1/2, com uso de dois testes de triagem e WB ou PCR como teste confirmatório.



Padrões de interpretação do Western Blot:

- Amostra positiva para HTLV-1 e HTLV-2
- Amostra positiva para HTLV-1
- Amostra positiva para HTLV-2
- Amostra negativa para HTLV

Figura 4 – Teste de Western Blot para HTLV

Capítulo 5

HTLV-1 e 2: Aspectos epidemiológicos

*Bernadette C. Catalan-Soares
Fernando A. Proietti*

Introdução

Desde a identificação do vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1), ocorrida em 1980, o conhecimento epidemiológico sobre ele tem evoluído. Sua distribuição geográfica está bem definida, embora algumas questões ainda não plenamente esclarecidas persistam, como o fato de coexistirem áreas de alta prevalência (sudoeste do Japão) e regiões vizinhas apresentando baixa prevalência (Coréia, China e Rússia oriental e alguns aparentes focos de infecção no Irã). Os principais modos de transmissão – sexual, exposição ao sangue e hemocomponentes infectados e por aleitamento materno – estão bem compreendidos, embora ainda falte melhor entendimento e conhecimentos mais detalhados sobre fatores promotores / inibidores que parecem interferir em algumas vias de transmissão. Está bem estabelecido o papel causal do HTLV-1 para a leucemia de células T do adulto (ATL) (ver capítulo 7), a mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) (ver capítulo 8) e uveíte (HAU) (ver capítulo 11). Entretanto, outras prováveis associações (doenças reumatológicas, pneumonia, disfunções do trato urinário, distúrbios psiquiátricos e aumento de susceptibilidade a doenças infecciosas) necessitam de mais e melhores estudos.

Cabe ressaltar que o HTLV-3 e HTLV-4 foram recentemente isolados em amostras de sangue de indivíduos na África Central. Entretanto, relatos sobre associação destes dois vírus com doenças em populações humanas, assim como sua distribuição geográfica são ainda incipientes (Calattini S et al., 2005; Wolfe ND et al., 2005).



Neste capítulo iremos abordar a filogenia e a epidemiologia do HTLV-1 e 2, sua prevalência no mundo e no Brasil, populações endêmicas, modos de transmissão, epidemiologia clínica das doenças associadas, e intervenções em saúde pública.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 e 2 se baseia em triagem sorológica para anticorpos anti-HTLV-1 usando um método enzimático (EIA); a confirmação é feita por outro método, como o Western blot (WB), imunofluorescência (IFA) ou radio-imunoprecipitação (RIPA). Reação em cadeia da polimerase (PCR) que detecta o DNA proviral tem sido usada como teste confirmatório, para diferenciação entre o HTLV-1 e o HTLV-2 e, quando usada juntamente com sequenciamento do DNA proviral ou análise de polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição (RFLP), também para subtipagem viral.

É importante estar alerta também para distribuições heterogêneas em relação à idade, gênero e perfis de risco na população estudada, quando se interpreta e se comparam estudos de prevalência de regiões geográficas diferentes. Estudos realizados na década de 80 utilizavam testes de menor especificidade e até os anos 90, a maioria dos testes sorológicos não distinguia entre HTLV-1 e reação cruzada com anticorpos para o HTLV-2. Ainda devemos considerar a possibilidade de falsa-positividade, com EIAs reativos e padrões indeterminados para WB, que podem ser falsamente interpretados como positivos (Mauclere et al., 1997). Esse fenômeno tem sido atribuído a possível reação cruzada com antígenos da malária (Mathieux et al., 2000). Estudos de familiares de pessoas infectadas pelo HTLV-1 no Brasil mostram que alguns dos indivíduos “indeterminados” estão a caminho da soroconversão (Catalan-Soares et al, 2003). Teste de PCR realizados em amostras de 41 sujeitos soro-indeterminados em Fortaleza (CE) mostrou nove (22%) resultados positivos para o HTLV-1 (Santos et al., 2003).

Epidemiologia Global do HTLV-1 e 2

Filogenia e epidemiologia molecular (ver também capítulo 6)

O tipo 1 do HTLV tem sido classificado em vários subtipos, baseado em diferenças na sequência do DNA proviral de isolados humanos: o subtipo Ia, também chamado subtipo cosmopolita, o qual inclui a sequência do

protótipo do HTLV-1 do Japão (Seiki et al., 1982) e é encontrado em muitas áreas endêmicas no mundo; subtipo Ib, da África Central; Ic ou Melanésico, subtipo isolado na Papua Nova Guiné e Austrália; Id, isolado de pigmeus na África central, Camarões e Gabão; subtipos Ie e If recentemente propostos, isolados no Congo e Gabão. (Gessain et al., 1991; Sherman et al., 1992). As seqüências do HTLV-1 também podem ser comparadas ao vírus linfotrópico de símios (STLV-1) isolado de espécies de primatas não humanos (Vandamme et al., 1994). Uma provável origem africana para o HTLV-1 e a possibilidade de transmissão do vírus de macacos para humanos é sugerida por alguns autores (Koralnik et al., 1994; Vandamme et al., 1994; Mathieux et al., 1997).

A natureza verdadeiramente cosmopolita do subtipo Ia pode ser explicada pela baixa variabilidade na seqüência proviral do HTLV-1, somada à relativamente recente migração de indivíduos infectados, quando das viagens de descobertas dos europeus, o tráfico de escravos ou outras migrações humanas (Koralnik et al., 1994; Vandamme et al., 1994). Apesar dessas interessantes observações, a tipagem molecular do HTLV-1 tem desempenhado um papel relativamente pouco importante nos estudos epidemiológicos, já que, até o presente, a grande maioria das infecções são causadas pelo subtipo cosmopolita. Também, estudos indicam que a ocorrência de ATL ou HAM/TSP não está associada a um ou mais subtipos específicos (Ehrlich et al., 1992; Gessain et al., 1992).

O HTLV-2 foi inicialmente isolado de dois pacientes com uma forma atípica de “hairy cell leukemia” (leucemia de células pilosas) (Kalyanaraman et al, 1982), mas essa associação não foi confirmada posteriormente. A presença do tipo 2 parece ser bastante antiga entre índios americanos, sendo a transmissão mantida principalmente por via sexual e amamentação natural. Mais recentemente o tipo 2 teria sido introduzido em áreas urbanas das Américas, Europa e Ásia, principalmente entre UDIs (usuários de drogas intravenosas), transmitido principalmente por exposição ao sangue contaminado, resultante do compartilhamento de agulhas e seringas (Hall et al, 1994).

O HTLV-2 tem sido associado à doença neurológica semelhante à HAM/TSP; parece predispor os portadores a infecções bacterianas (Murphy et al, 1999), sendo também capaz de produzir transformação celular *in vitro*, como o tipo 1 (Chen et al, 1983).

Os subtipos do HTLV-2 têm sido associados a populações específicas: subtipo HTLV-2a predominante entre pessoas negras mais idosas e entre UDIs na América do Norte (Murphy et al., 1998; Liu et al., 2001); subtipo HTLV-2c entre os índios brasileiros e UDIs também no Brasil (Eiraku et al., 1996).

[illegible]

Figura 1 – Áreas endêmicas para o HTLV no Brasil e no mundo

Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HTLV-1 (de The e Kazanji, 1996), mas as taxas de soroprevalência diferem, de acordo com a área geográfica, a composição sócio-demográfica da população estudada e os comportamentos de risco individuais. O sudoeste do Japão apresenta taxas de prevalência muito altas (37%) (Yamaguchi, 1994; Mueller et al., 1996), em contraste com prevalências muito baixas entre doadores de sangue franceses (Courouce et al., 1993). A maioria dos dados sobre soroprevalência prova que estudos conduzidos em populações pouco vulneráveis, como doadores de sangue ou grupos selecionados (gestantes, pacientes com doenças neurológicas ou hematológicas, familiares de pessoas infectadas, nativos, UDIs e trabalhadoras do sexo), certamente não são representativos da população geral (Mueller, 1991; Ferreira et al., 1997; Manns et al., 1999).

Além do sudoeste do Japão, outros locais apresentam endemicidade para o vírus: vários países no Caribe, incluindo Jamaica e Trinidad (em torno de 6%) (Hanchard et al., 1990; Murphy et al., 1991) e em vários países da África sub-Saara, como por exemplo, Benin, Camarões e Guiné Bissau (5%) (Dumas et al., 1991; Gessain and de The, 1996; Andersson et al., 1997; Sarkodie et al., 2001) e áreas localizadas do Irã e Melanésia (menos de 5%) (Mueller, 1991; Manns et al., 1999). Taxas de prevalência um pouco mais baixas são encontradas em países da América do Sul (Castillo et al., 2000; Carneiro-Proietti et al., 2002; Kazanji e Gessain, 2003; Catalan-Soares et al., 2004; Pouliquen et al., 2004). Em Salvador, Bahia, um dos raros estudos conduzidos em amostra de base primária, a soroprevalência para HTLV-1 alcançou 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2,0%) quando comparada àquela para indivíduos do sexo masculino (1,2%) (Dourado I et al., 2003).

Dados da Argentina, Brasil, Colômbia e Peru são em sua maior parte restritos a doadores de sangue (em torno de 1-2% de soropositividade para HTLV-1/2) (Galvão-Castro et al., 1997; Kazanji e Gessain, 2003; Leon et al., 2003; Sanchez-Palacios et al., 2003; Gastaldello et al., 2004), mulheres grávidas e população nativa de algumas regiões (Ishak et al., 2003), bem como UDIs no Brasil (Proietti FA et al., 2001).

Em regiões não endêmicas como Europa e América do Norte, a infecção pelo HTLV-1 é encontrada principalmente entre imigrantes provenientes de áreas endêmicas, seus filhos e contatos sexuais, entre trabalhadoras



do sexo e UDIs. Na tabela 1 são apresentadas taxas de prevalência entre doadores de sangue de alguns países.

Taxas de prevalência entre gestantes podem refletir melhor as taxas de prevalência da população geral do que aquelas para doadores de sangue aptos à doação, que em geral apresentam baixa vulnerabilidade. Ainda assim, é importante considerar na análise dos dados e inferências, que mulheres em idade reprodutiva costumam ser mais jovens. Taxas de prevalência para HTLV-1/2 foram seis vezes mais elevadas em mulheres grávidas que em doadores de sangue no Reino Unido (Taylor et al., 2005). Um estudo de 6754 mulheres grávidas em Salvador, Brasil, encontrou 57 soropositivas para HTLV-1/2 (0,84%) (Bittencourt et al., 2001).

Tabela 1 – Prevalência do HTLV-1 em candidatos à doação de sangue em países selecionados

Doadores de sangue	Taxa de prevalência HTLV-1 (%)	Fonte
América do Norte, EUA e Canadá	0,01-0,03	Willians et al., 1988; Murphy et al., 1991; Chiavetta et al., 2003
Europa		
Noruega	0,002	Stigum et al., 2000
Grécia	0,0056	Tselieu et al., 2003.
Brasil	0,48	Catalan-Soares et al, 2005.

HTLV-1/2 no Brasil

Estudos de prevalência em grupos específicos confirmam a presença do HTLV-1 e HTLV-2 em todo o país. É possível que os vírus tenham chegado ao Brasil principalmente pelo tráfico de escravos vindos da África (HTLV-1); ainda, a imigração japonesa há algumas décadas pode ter contribuído para o aumento da prevalência. O HTLV-2 pode ter origem bem mais remota, associado à imigração de asiáticos em tempos pré-colombianos.



Os primeiros casos de TSP/HAM no Brasil foram descritos em 1989 no Ceará e em São Paulo (Castro - Costa, 1989; Martins - Castro, 1989); esta síndrome neurológica já foi descrita em outras regiões do país (Castro - Costa, 1991; Araújo, 1993; Cavalcanti, 1993; Lessa, 1993; Moreira, 1993). Os primeiros casos de ATL no Brasil foram descritos em 1990 no Rio de Janeiro (Pombo de Oliveira, 1990); posteriormente, foram relatados casos em outras regiões do país (sudeste, nordeste, sul, norte) (Pombo de Oliveira, 1995a e b). A soroprevalência média encontrada entre doadores aptos à doação no Brasil é cerca de 20 a 100 vezes maior do que aquela relatada para os Estados Unidos e Europa. Esse fato, aliado à extensão territorial e tamanho da população, indica que o Brasil possa abrigar o maior número absoluto de indivíduos soropositivos para HTLV-1/2 entre todos os países endêmicos. Sem dúvida, temos na infecção pelo HTLV-1/2, um problema de saúde pública.

O governo brasileiro, através da Portaria 1376 (novembro de 1993) do Ministério da Saúde, tornou obrigatório o teste de triagem para HTLV-1/2 em bancos de sangue brasileiros. Em Minas Gerais, a Fundação Hemominas, antecipando-se à exigência legal, incluiu o teste de triagem (ELISA) e o teste confirmatório (Western blot) na rotina de testes sorológicos para os candidatos à doação a partir de março de 1993. Tal medida tem impactado a transmissão por transfusão de hemocomponentes infectados de maneira significativa.

População Nativa no Brasil e o HTLV

A presença do HTLV-1/2 em população nativa do Brasil merece consideração especial. O tipo 2 predomina entre esses indivíduos e a transmissão se dá principalmente por via sexual e vertical. Estudos moleculares confirmam a presença do HTLV-2 subtipo C no Brasil, o único país do mundo a identificar esse subtipo até o presente.

Fatores de Risco e Rotas de Transmissão: o Indivíduo e o Ambiente

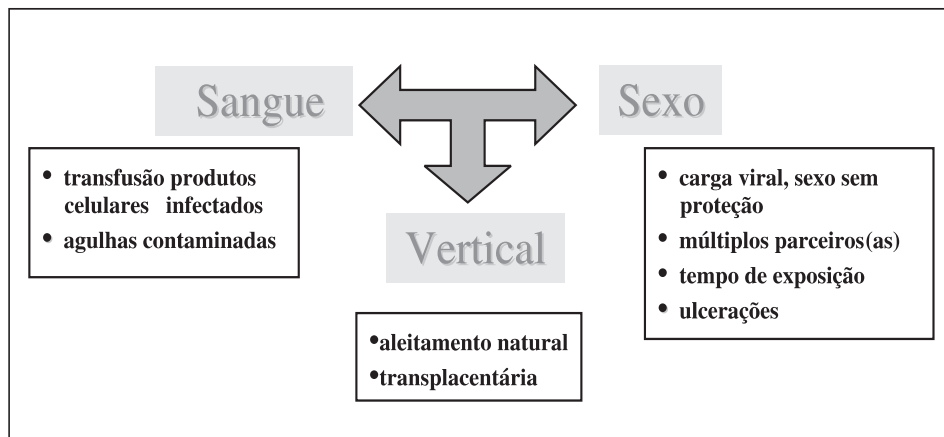


Figura 2 –Vias de transmissão do HTLV-1/2

Vários comportamentos individuais e exposições têm sido associados com a soropositividade para HTLV-1, correspondendo aos modos de transmissão conhecidos: da mãe para a criança, principalmente através da amamentação natural; via sexual e via parenteral por transfusão de produtos celulares infectados ou compartilhamento de seringas e agulhas (Manns et al., 1999). Os mecanismos são os mesmos para os tipos 1 e 2 e embora determinantes biológicos ainda necessitem de esclarecimentos, células infectadas parecem ser essenciais para a transmissão. A presença de co-fatores biológicos, culturais e sócio-econômicos podem influenciar a vulnerabilidade individual e coletiva à infecção, que tende a se aglomerar em familiares e vizinhos em áreas endêmicas (Maloney et al., 1991).

A transmissão materno-infantil ocorre em 20% dos filhos das mães infectadas e tem sido relacionada à carga proviral e altos títulos de anticorpos na mãe e à amamentação prolongada (Kinoshita et al., 1984; Ureta-Vidal et al., 1999). A infecção pós-natal pela amamentação parece desempenhar o papel principal na transmissão vertical. A triagem para o HTLV-1 no pré-natal no Japão, seguida de aconselhamento das mulheres soropositivas para evitar a amamentação, levou a significativa redução das taxas de infecção entre crianças amamentadas artificialmente quando comparadas àquelas amamentadas naturalmente (Hino et al., 1997). Outras formas de transmissão



materno-infantil, como por exemplo, intra-uterina ou periparto, parecem ser menos importantes (Fujino, 2000), mas explicam soropositividade em bebês não amamentados pelas mães. Existem exemplos de bebês filhos de mães soronegativas que foram infectados através do leite de “mães de leite” (Ribas et al, 2003). A transmissão através da saliva é teoricamente possível, já que o DNA proviral e anticorpos anti-HTLV-1 são detectáveis na saliva, mas até o momento não existe clara evidência da transmissão através desta via (Fujino, 2000).

Sexo sem proteção, múltiplos parceiros sexuais, presença de ulcerações genitais e sexo pago aumentam o risco da transmissão sexual (Batholomew et al, 1987; Belza, 2004). Estudos indicam maior eficácia na direção homem-mulher que na inversa (Murphy et al., 1989a; Larsen et al., 2000).

A via mais eficaz de transmissão do HTLV-1 é através de componentes do sangue contaminados. No passado isso ocorria principalmente através da transfusão de sangue não testado sorologicamente para o HTLV-1 (Okochi et al., 1984; Manns et al., 1992). O risco maior está associado à transfusão de concentrado de hemácias, sangue total e plaquetas, quando comparadas com plasma (Manns et al., 1992); a conservação no frio parece diminuir o risco de transmissão, possivelmente devido à destruição dos linfócitos infectados (Donegan et al., 1990). O risco de soroconversão após uma transfusão com sangue contaminado varia de 40 a 60%, com um intervalo de tempo de 51-56 dias após o procedimento hemoterápico (Okochi et al., 1984; Manns et al., 1992). A aquisição do HTLV-1 por via sangüínea pode estar associada ao desenvolvimento de HAM/TSP mais precocemente, algumas vezes após um período de incubação muito curto (meses) (Osame et al., 1986a; Gout et al., 1990).

Durante os últimos 20 anos, teste de triagem para o HTLV-1/2 foi implantado em vários países (Japão, Estados Unidos, Canadá, Brasil e alguns países da Europa). Essa importante medida de saúde pública está excluindo indivíduos soropositivos do *pool* de doadores e tem resultado em menor taxa de infecção entre receptores de hemocomponentes e diminuição no número de novas infecções na população geral (Osamet al., 1986a; Taylor, 1996).

O compartilhamento de agulhas e seringas entre UDIs é outra importante via parenteral de transmissão do HTLV-1 e 2 (Feigal et al., 1991;



Khabbaz et al., 1992). O HTLV-2 parece ser muito mais prevalente que o HTLV-1 em UDIs da América do Norte e Europa (Lee et al., 1989 e 1990; Murphy et al., 1998; Liu et al., 2001). Entretanto o HTLV-1 parece ser bastante prevalente e mais freqüente que o HTLV-2 entre UDIs no Brasil (Etzet et al., 2001; Proietti et al., 2001) e Nova York (Ehrlich, 1988; Lee et al., 1990).

Nos locais onde a infecção pelo HTLV-1 atinge níveis importantes, principalmente em áreas endêmicas, observa-se que as taxas de soroprevalência são fortemente dependentes do sexo e idade, aumentando com a idade e sendo mais altas nas mulheres (Kajiyama et al., 1986; Murphy et al., 1991; Mueller et al., 1996). A maior prevalência com a idade pode ter várias explicações: risco acumulativo de novas infecções ao longo da vida; efeito idade-coorte, devido ao declínio na prevalência do HTLV-1 e de novas infecções nas últimas décadas; ou soroconversão tardia de infecção adquirida mais cedo na vida (Blattner et al., 1986; Murphy et al., 1991). Uma maior prevalência em mulheres pode ser devida a maior eficácia de transmissão na direção homem-mulher durante o relacionamento sexual; também, efeitos hormonais podem ter importância (Chavance et al., 1990; Kaplan et al., 1996). A dinâmica da infecção pelo HTLV-1 pode diferir entre países e variação nos hábitos sexuais (por exemplo, freqüência de uso de preservativos com maior freqüência) ou práticas de amamentação (duração) podem contribuir para a heterogeneidade nas taxas de prevalência.

Vários estudos têm relatado que indicadores de pior condição sócio-econômica, como por exemplo, educação formal, estão associados com taxas de prevalência aumentadas para HTLV-1 em áreas endêmicas e não endêmicas (Murphy et al., 1991, Schreiber et al., 1997; Manns et al., 1999; Catalan-Soares et al., 2003; Sanchez-Palacios et al., 2003). Esses estudos sugerem que fatores sociais e ambientais associados com a pobreza podem impactar o risco de transmissão do HTLV-1 tanto em países endêmicos quanto em áreas não endêmicas (Maloney et al., 1991). E são justamente aqueles países endêmicos para HTLV-1 (à exceção do Japão), em geral com piores indicadores sócio-econômicos e de desenvolvimento humano, que lidam com as maiores cargas das doenças associadas ao HTLV-1.



História da associação das doenças ao HTLV-1

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus ligado à doença humana. Tem sido claramente associado à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) (Poiesz et al., 1980; Hinuma et al., 1981; Miyoshi et al., 1981; Yoshida et al., 1984; Takatsuki et al., 1985a, b), HAM/TSP (Cruikshank, 1956; Gessain et al., 1985; Rodgers-Johnson et al., 1985; Osame et al., 1986a; Rodgers, 1965), uveíte (Pinheiro, 1995; Mochizuki et al., 1992) e dermatite infectiva (LaGrenade et al., 1990). O HTLV-1 tem sido também associado a casos de polimiosite (Inose et al., 1992; Beilke et al., 1996), sinovite (Sowa, 1992), tireoidite (Kawai et al., 1992), e pneumonia bronco-alveolar (Kimura, 1992), embora mais estudos sejam ainda necessários.

Tabela 2 – Doenças associadas com a infecção pelo HTLV-1 (adaptada de Mathieux e Gessain, 2003)

<i>Doença no adulto</i>	Associação
ATL	++++
HAM/TSP	++++
Uveíte (frequente no Japão)	++++
Dermatite infectiva	+++
Polimiosite	++
Artrite associada ao HTLV-1	++
Pneumonia infiltrativa	++
Síndrome de Sjogren	+
 <i>Doença na criança</i>	 Associação
Dermatite infectiva (frequente na Jamaica)	++++
HAM/TSP (rara)	++++
ATL (muito rara)	++++
Linfoadenopatia persistente	+

++++, associação provada; +++, associação provável; ++ e + associação possível.

Fonte: Proietti et al, 2005.



O interesse em possível associação de retrovirose com tumores levou a esforços concentrados para detectar a enzima transcriptase reversa no sangue e tecidos de pacientes onco-hematológicos e isso resultou na identificação do HTLV-1 como causa necessária para a ocorrência de ATL (Gallo, 1973; Poesz et al., 1980; Hinuma et al., 1981; Miyoshi et al., 1981). A força da associação e doenças (Tabela 2) é baseada em estudos epidemiológicos, bem como em dados virológicos e moleculares, modelos animais e pesquisas clínicas (Mathieux e Gessain, 2003). Pesquisas em andamento procuram elucidar porque um percentual relativamente pequeno (cerca de 5%, dependendo da área) de indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolve doenças classicamente associadas, como a ATL e HAM/TSP.

Leucemia de células T do adulto (ver capítulo 7)

A maior série de casos descrevendo o espectro clínico da ATL vem do Japão (Yamaguchi e Watanabe, 2002). A leucemia de células T do adulto foi primeiramente relatada em Kyoto, em 1977, entre pacientes procedentes do sudoeste do Japão (Uchiyama et al., 1977). Poucos anos mais tarde, foi descrito em alguns imigrantes caribenhos vivendo no Reino Unido (Catovsky et al., 1982) e mais tarde relatada em outras áreas endêmicas, incluindo países do Caribe (Gibbs et al., 1987; Hanchard, 1996), África (Fouchard et al., 1998) e América do Sul (Matutes et al., 1994; Gerard et al., 1995). Seguindo a descoberta do HTLV-1 e o desenvolvimento de reagentes para testes sorológicos, encontraram-se agrupamentos, nas mesmas áreas geográficas, de casos de ATL e alta prevalência para HTLV-1 (Mueller et al., 1996; Yamaguchi e Watanabe, 2002).

A associação entre HTLV-1 e ATL foi comprovada por: (1) estudos epidemiológicos que demonstraram a correspondência geográfica de ATL e HTLV-1; (2) estudo de clonalidade das células leucêmicas; (3) demonstração de infecção *in vitro* do linfócito T; (4) capacidade oncogênica em modelos animais; (5) presença de anticorpos em 80-90% nos casos de ATL; (6) habilidade de cultivar HTLV-1 a partir de células de ATL; (7) detecção de provírus HTLV-1 integrado na célula leucêmica (Blattner, 1990).

O risco de doenças associadas ao HTLV-1 entre os portadores difere bastante de acordo com a área geográfica e segundo outras características.



Apesar de vasta distribuição pelo mundo, dados relativos à incidência de ATL e taxas de prevalência são escassos e os números relatados podem estar subestimados, especialmente para os linfomas. O rápido curso da doença, a diferenciação diagnóstica com doenças semelhantes, assim como limitações diagnósticas em países menos desenvolvidos sugere importante subestimativa da ocorrência da ATL no mundo. Em áreas endêmicas, a incidência acumulada de ATL entre os infectados é estimada em 1-5% para ambos os sexos (Murphy et al., 1986b).

A ATL é associada com infecção vertical, principalmente através da amamentação natural (Wilks et al., 1996). Assim, a prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doenças associadas ao HTLV-1.

A patogênese da ATL e os determinantes para a progressão da doença estão apenas parcialmente descritos. Tais aspectos são abordados com mais detalhe, bem como diagnóstico, tratamento e prognóstico em capítulo específico deste livro.

HAM/TSP: manifestações neurológicas da infecção pelo HTLV-1 (ver capítulo 8)

A possível associação entre HTLV-1 e HAM/TSP foi considerada diante de observações clínicas de paraplegia espástica em serviços de neurologia na Martinica e Jamaica. Os pacientes eram acometidos de um processo debilitante caracterizado por início lento de paraparesia espástica associada com distúrbios esfinterianos e variados graus de disfunção proprioceptiva e sensorial (Cruikshank, 1956; Rodgers, 1965).

Os primeiros estudos de soroprevalência indicaram que anticorpos anti-HTLV-1 estavam presentes em proporção muito elevada em pacientes com essa síndrome. Simultaneamente, observações de quadro clínico semelhante foram relatadas também no Japão (Rodgers, 1965; Gessain et al., 1985; Rodgers-Johnson et al., 1985; Osame et al., 1986a).

A condição clínica, mais tarde chamada HAM/TSP por um grupo de trabalho da Organização Mundial da Saúde, é caracterizada por uma paraparesia espástica de lenta progressão. A apresentação concomitante de ATL em pacientes com HAM/TSP e vice-versa foi também relatada (Kawai



et al., 1989; Freitas et al., 1997; Gonçalves et al., 1999; Kasahata et al., 2000). O HTLV-1 tem sido apontado como causador de HAM/TSP, etiologia esta fundamentada nas seguintes evidências: (1) HTLV-1 tem sido isolado do líquido de pacientes com HAM/TSP; (2) síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-1 pode ser detectado em alguns pacientes (Gessain et al., 1985); (3) genoma viral pode ser detectado nos tecidos envolvidos pela reação da PCR e por hibridação *in situ*; e (4) HAM/TSP desenvolve-se após transfusão de sangue de doadores soropositivos para receptores soronegativos (Gout et al., 1990).

A HAM/TSP tipicamente se desenvolve em até 4% das pessoas infectadas, em mulheres com maior frequência que nos homens (Orland et al., 2003) e a maioria dos indivíduos tem o diagnóstico durante a 4.^a ou 5.^a década de vida. Evidências epidemiológicas sugerem que a transmissão sexual do HTLV-1 é a principal via de transmissão levando ao desenvolvimento posterior de HAM/TSP. Essa teoria é apoiada pela predominância de HAM/TSP no sexo feminino (Maloney et al., 1998) e pela atividade sexual iniciada mais cedo nos pacientes com HAM/TSP quando comparados com portadores assintomáticos (Kramer et al., 1995). Raros casos, geralmente com períodos de incubação mais curtos, têm sido relatados após infecção pelo HTLV-1 adquirida pós-transfusão de hemocomponentes (Osame et al., 1986b; Gout et al., 1990).

Outro capítulo deste livro aborda diagnóstico, tratamento e prognóstico da mielopatia associada ao HTLV-1.

Uveíte, artrite e outras doenças

Além da associação confirmada com ATL e HAM/TSP, um espectro de outras doenças associadas ao retrovírus tem sido descrito, nas quais o genoma e/ou proteínas virais têm sido detectadas nos tecidos alvos. Entre essas podemos citar uveíte, polimiosite, pneumonia bronco-alveolar, tireoidite auto-imune e artrite (Ijichi et al., 1990; Iwakura et al., 1991; Eguchi et al., 1992, 1996; Inose et al., 1992; Kawai et al., 1992; Kimura, 1992; Mochizuki et al., 1992; Sowa, 1992; Pinheiro et al., 1995; Beilke et al., 1996). Entretanto, com exceção da uveíte associada ao HTLV-1, mais estudos são necessários

para determinar e mensurar associações epidemiológicas entre HTLV-1 e essas patologias.

Investigadores japoneses foram os primeiros a relatar casos de artrite ocorrendo em pacientes infectados pelo HTLV-1, algumas vezes simultaneamente com HAM/TSP; também, estudo epidemiológico nos Estados Unidos relatou um excesso de artrite entre soropositivos para HTLV-1 quando comparados com controles soronegativos (Murphy et al., 2004).

Doenças infecciosas (ver capítulos 16 e 17)

Co-morbidade ATL e diversas doenças oportunistas têm sido relatadas. Essas incluem infecção pelo *Pneumocystis carinii*, aspergilose pulmonar, pneumonia por citomegalovirus (CMV), herpes zoster disseminado, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e síndrome da super-infecção pelo *Strongyloides stercoralis* (Takatsuki et al., 1985a, b). Alguns portadores do HTLV-1 sem ATL também parecem ter alguma imunodeficiência, associada com risco aumentado para certas complicações de doenças infecciosas, incluindo strongiloidíase. (Marsh, 1996; Hayashi et al., 1997; Satoh et al., 2002). Indivíduos infectados pelo HTLV-1, vivendo em áreas de alta endemicidade para *Strongyloides stercoralis* devem ter suas fezes freqüentemente testadas, embora não exista uma orientação formal a esse respeito. Outras doenças associadas ao HTLV-1 incluem relatos isolados de sarna norueguesa, molusco contagioso disseminado, histoplasmose extra-pulmonar (Marsh, 1996). Finalmente, em crianças, infecções por estafilococos e estreptococos são freqüentes na síndrome da dermatite infectiva (LaGrenade, 1996), descrita na Jamaica em associação com infecção pelo HTLV-1. Essa síndrome foi a primeira manifestação pediátrica descrita associada ao HTLV-1 (LaGrenade et al., 1990). Fatores sócio-econômicos ou genéticos podem contribuir para o desenvolvimento da dermatite infectiva, pois a mesma ainda não foi relatada em áreas endêmicas do Japão (ver capítulos 12 e 13).



Prevenção: intervenções de saúde individuais e públicas (ver capítulo 19)

O impacto das doenças associadas ao HTLV-1, para o indivíduo e para o coletivo onde ele/ela está aninhado, é frequentemente desastroso. Não existe vacina preventiva e o prognóstico da ATL e HAM/TSP é em geral pobre, em termos de sobrevida e qualidade de vida. O custo financeiro e social para o indivíduo, sua família e o sistema de saúde pode ser imenso nos casos de HAM/TSP, doença progressiva de longa duração. Portanto, intervenções em saúde pública, tais como aconselhamento e educação dos indivíduos e comunidades com alta vulnerabilidade são de fundamental importância. Como enfatizado anteriormente, a triagem de doadores de sangue tem mostrado ser uma estratégia eficiente na prevenção da transmissão do HTLV-1. A transfusão de sangue ainda representa um risco para infecção pelo HTLV-1 em muitos países da África, como também para outras áreas menos desenvolvidas que não possuem políticas públicas apropriadas e infra-estrutura para triagem do sangue doado (Mbanya et al., 2003).

Prevenir a transmissão materno-infantil terá provavelmente o mais significativo impacto na redução das doenças associadas ao HTLV-1. A triagem para HTLV-1 no pré-natal deve ser implantada em áreas geográficas específicas, combinadas com aconselhamento de mães soropositivas em relação à transmissão do vírus através da amamentação natural (Hino et al., 1997). Entretanto, em muitas áreas endêmicas, a interrupção da amamentação natural pode ter impacto na saúde pessoal e coletiva, tais como ocorrência de desnutrição e aumento da mortalidade infantil. Políticas de saúde pública devem considerar esses efeitos adversos em países menos desenvolvidos ao recomendar alimentação alternativa para crianças em risco de adquirir a infecção pelo leite materno (Manns e Blattner., 1991; Passos, 1998; Poiesz et al., 2003). Recomendações para prevenção da transmissão sexual devem ser enfatizadas, incluindo uso de preservativo, evitando múltiplos parceiros ou parceiros desconhecidos ou receber dinheiro por sexo. Finalmente, aconselhamento dos UDIs e implantação de políticas de redução de danos podem ser medidas eficazes para reduzir a infecção pelo HTLV-1 nessa população altamente vulnerável. Problemas psicossociais como depressão, aumento de ansiedade, dificuldade em estabelecer e manter relacionamentos,



medo ou culpa em relação a gravidez podem ser os mais freqüentes efeitos colaterais associados ao diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 (Guiltinan et al., 1998). Portanto, acesso ao aconselhamento adequado e às informações corretas sobre o HTLV-1 é de fundamental importância para os indivíduos soropositivos (ver capítulo 19).

Capítulo 6

Epidemiologia Molecular do HTLV no Brasil

*Ana Carolina Paulo Vicente
Luiz Carlos Júnior de Alcântara
Simone Kashima Haddad*

Estudos epidemiológicos moleculares relacionados ao Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) demonstram uma alta estabilidade genética deste retrovírus quando comparado a outros (Gessain et al., 1992). A alta estabilidade genotípica é, provavelmente, relacionada à estratégia de multiplicação viral que aconteceria principalmente por meio da expansão clonal das células infectadas, juntamente com uma mínima replicação viral e transcrição reversa (Wattel et al. 1995). Estima-se que a taxa de fixação de substituições de bases nucleotídicas para o HTLV-1 seja da ordem de 1% a cada 1000 anos (Gessain et al., 1992b; Sherman et al., 1992). Assim, esta baixa variabilidade tem possibilitado o desenvolvimento de teorias sobre a origem, a disseminação e a evolução deste vírus, assim como sobre os movimentos migratórios de populações humanas ancestrais pelo mundo (Gessain et al., 1992; Slatery et al. 1999). Estudos em epidemiologia molecular do HTLV têm demonstrado que as variações observadas no genoma de isolados deste vírus podem estar associadas à sua origem geográfica, e não à patogenicidade viral (Komurian et al., 1991).

A similaridade genética entre os dois tipos de HTLV-1 e 2 situa-se em torno de 60%, com base na sequência dos ácidos nucléicos e de 70% para as sequências de aminoácidos (Cann & Chen, 1996). Estes dois vírus evoluíram independentemente através de passagens de Vírus Linfotrópico de Células-



T de Símios (STLV) de primatas-não-humanos para humanos. A endemicidade do HTLV-1 e HTLV-2, em algumas populações vivendo em áreas remotas do globo, sugerem a possibilidade desses vírus terem infectado populações humanas desde milhares de anos atrás. Pigmeus Efe Mbuti, tribo originária da República do Congo, por exemplo, estão infectados com ambos os vírus; além disso, eles vivem isolados e são considerados descendentes dos antigos povos proto-africanos. A separação das populações humanas africanas e não-africanas foi estimada ter ocorrido 75.000-287.000 anos atrás - por meio de análise de DNA mitocondrial - e observações mostraram que este fluxo gênico ocorreu normalmente dos pigmeus para as populações vizinhas (Cavalli-Sforza et al., 1994). A partir dessas evidências, pode ser concluído que as infecções pelo HTLV-1 e HTLV-2 entre os pigmeus são as mais antigas ou resultou de transmissões interespecíes, mais recentes, dos STLVs.

As transmissões interespecíes freqüentes do STLV-1 de símios para humanos foram demonstradas na África (Vandamme et al., 1994; Liu et al., 1996; Mahieux et al., 1998, Salemi et al., 1998). Algumas das cepas do HTLV-1 divergentes encontradas nas populações africanas poderiam ser resultantes principalmente de transmissão interespecíes do que das infecções antigas dos pigmeus. Até o presente momento, a infecção pelo HTLV-2 em pigmeus é sugerida como uma história antiga neste povo, desde que ainda nenhum STLV-2 relacionado foi encontrado.

A endemicidade do HTLV-2 entre ameríndios e a falta de evidências comprovadas de infecções pelo SLTV-2 em macacos do Novo Mundo, levou à conclusão que o HTLV-2 também esteve presente no continente americano desde muito tempo atrás. Provavelmente, este vírus foi trazido para as Américas há cerca de 15.000-35.000 anos, durante uma ou mais migrações de populações asiáticas, infectadas pelo HTLV-2, pelo Estreito de Behring (Lairmore et al., 1990; Ijichi et al., 1993; Pardi et al., 1993; Neel et al., 1994; Biggar et al., 1996).

A presença do HTLV-2 em Papua Nova Guiné e entre aborígenes australianos, e a ausência de primatas não-humanos na Melanésia e Austrália, sugere que o HTLV-1 existiu entre os povos australóides que primeiro povoaram a Melanésia e Austrália, em torno de 60.000 anos atrás (Yanagihara et al., 1991; Gessain et al., 1993).



Em conclusão, a análise de cepas virais de HTLV-1 e STLV-1 sugere quatro eventos responsáveis pelo padrão de disseminação: i) a transmissão do tipo selvagem do STLV-1; ii) a transmissão do STLV-1 para humanos como demonstrado pela alta porcentagem de identidade entre cepas de STLV-1 de chimpanzés e gorilas com algumas cepas de isolados da África Central; iii) persistência do HTLV-1 por um longo período de tempo (por transmissão via sexual e perinatal) em populações remotas, como o observado na região Austro-Melanésia; e finalmente, iv) a distribuição global do HTLV-1 por migrações humanas em larga escala, como o tráfico de escravos da África para o Novo Mundo.

Distribuição dos Subtipos do HTLV-1

Os primeiros isolados do HTLV-1 do Japão e do Caribe mostraram uma variabilidade na sequência do gene *env* menor que 3% (Seiki et al., 1983; Malik et al., 1988; Gray et al., 1990). O isolamento subsequente, no Congo, de uma cepa do HTLV-1 divergente, diferindo da cepa protótipo japonesa ATK1 em torno de 4% na região *env* (Hahn et al., 1984; Ratner et al., 1985), indicou que distintas variantes existem em regiões geográficas particulares. Isto foi confirmado pela descoberta de variantes do HTLV-1 altamente divergentes (divergência em torno de 8,5%) na Melanésia (Gessain et al., 1993).

Nos últimos anos, a utilização de análises filogenéticas da região LTR com isolados de todo o mundo, levou a identificação de sete diferentes subtipos: HTLV-1a, também denominado subtipo Cosmopolita, contendo isolados de diferentes regiões geográficas (Miura et al., 1994, 1997); HTLV-1b, também conhecido como subtipo Centro-africano, contendo isolados de populações da África Central (Hahn et al., 1984; Vandamme et al., 1994); HTLV-1c, subtipo da Melanésia, em que se agrupam isolados divergentes de Papua Nova Guiné e de aborígenes australianos (Gessain et al., 1991; Bastian et al., 1993); HTLV-1d, descrito como um novo e distinto subtipo molecular isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo infectado no Gabão (Chen et al., 1995; Mahieux et al., 1997); HTLV-1e, isolado de um pigmeu Efe Mbuti do Congo, e HTLV-1f, proveniente de um indivíduo do Gabão (Salemi et al., 1998), e o HTLV-1g, que foi recentemente descrito como um novo subtipo na África Central (Wolfe et al., 2005) (Figura 1).

O subtipo Cosmopolita é dividido em cinco subgrupos, de acordo com suas distribuições geográficas: A ou Transcontinental (presente em todo o mundo, exceto Melanésia, norte e oeste da África), B ou Japonês (presente no Japão, Peru, Brasil, Chile e Colômbia), C ou Oeste-africano (presente no oeste da África, Caribe e Guiana Francesa), D ou Norte-africano (presente somente no norte da África) (Gasmi et al., 1994; Vidal et al., 1994; Miura et al., 1994) e E, isolado em negros do Peru (Van Dooren et al., 1998).

No continente americano, somente cepas de HTLV-1a subtipo Cosmopolita foram isoladas de diferentes áreas endêmicas e não-endêmicas. Estas cepas podem ter sido introduzidas nas Américas por hospedeiros humanos tanto durante as migrações de populações ancestrais na era pré-Colombiana (populações não-Africanas), ou mais possivelmente durante o tráfico de escravos ocorrido entre os séculos XVI e XIX (Alcântara et al., 2003; Alcântara et al., 2005).

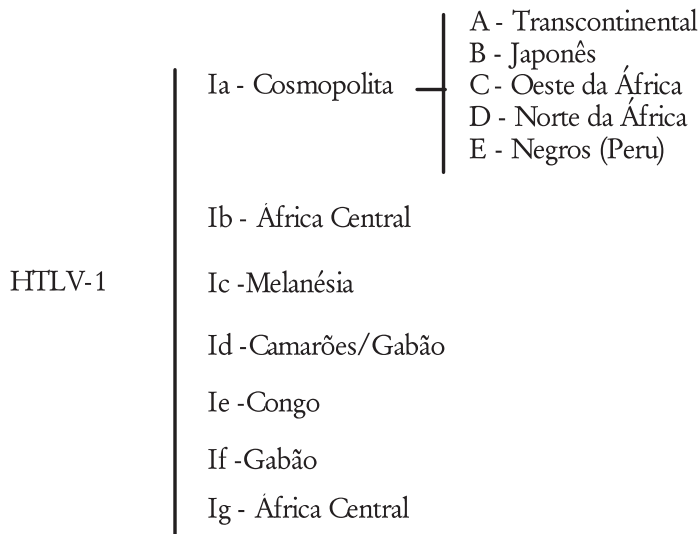


Figura 1: Classificação dos subtipos de HTLV-1



O subgrupo E foi caracterizado no Peru em somente dois indivíduos. O isolado B11Peru apresentou o DNA mitocondrial idêntico ao de populações do oeste da África (Van Dooren et al., 1998). As cepas do subgrupo C foram identificadas em regiões das Américas, como Caribe e Guiana Francesa (Alcântara et al., 2005), excluindo o Brasil, onde a maioria da população negra foi trazida durante o tráfico de escravos. Sendo assim, a relação entre a população japonesa e paleo-ameríndios (Horai et al., 1993), e a recente imigração japonesa para o Novo Mundo (Van Dooren et al., 1998) poderia explicar a presença do subgrupo B no continente americano. O subgrupo Japonês (HTLV-1aB) foi identificado na Colômbia, Peru e Columbia Britânica/Canadá, e em várias regiões do Brasil (Norte, Sudeste e Nordeste) (Vallinoto et al., 2004; Alcântara et al., 2003, Alcântara et al., 2005).

Estudos demonstram que a disseminação tanto do subgrupo Japonês e Transcontinental, pós-Colombiana, possivelmente tenha ocorrido por introduções separadas da África (Van Dooren et al., 1998) e do Oeste e Sul da África para o continente americano (Alcântara et al., 2003a; Alcântara et al., 2005). Este subgrupo A foi caracterizado na Columbia Britânica, Estados Unidos, Caribe e na América Latina nos países: Guiana Francesa, Chile, Colômbia, Peru, Argentina e Brasil (Van Dooren et al., 1998; Van Dooren et al., 2004; Alcântara et al., 2005).

Distribuição dos Subtipos do HTLV-2

A análise filogenética utilizando a região LTR determinou a existência de dois subtipos moleculares HTLV-2a e 2b (Eiraku et al., 1995; Salemi et al., 1996). Estes subtipos se distinguem também fenotipicamente já que a proteína Tax do subtipo 2b tem 25 aminoácidos a mais da apresentada pelo subtipo 2a e isto se deve a uma mutação no subtipo 2a que adquiriu um códon de parada (Salemi et al., 1995; Eiraku et al., 1996). A hipótese de que este códon de parada foi adquirido pelo HTLV-2a, e não perdido pelo HTLV-2b, tornou-se evidente quando em cepas pertencentes a uma sub-ramificação do subtipo 2a, isoladas de uma população indígena da Amazônia brasileira, verificou-se também a proteína Tax com o mesmo tamanho daquela do subtipo 2b. Com base na variação existente na região LTR desta cepa, Eiraku et al. (1996) a classificaram geneticamente como HTLV-2c. Vandamme



e colaboradores (1998a) isolaram um novo subtipo, chamado HTLV-2d, de pigmeu Efe Mbuti que vive no Congo. Essa cepa é a mais divergente de todos os subtipos já encontrados.

O HTLV-2 é considerado um vírus ancestral nas Américas já que é endêmico entre grupos indígenas isolados. Tribos de ameríndios nativos Navajo e Pueblo (Novo México) da América do Norte estão infectados com ambos os subtipos, enquanto que somente o subtipo b foi isolado na tribo Seminole na Flórida. O HTLV-2b também foi encontrado entre Guaymi no Panamá, Wayu e Guahibo da Colômbia, Tobas da Argentina e Mapuche do Chile (Ishak, 2003).

Enquanto os subtipos HTLV-2a e b foram encontrados entre ameríndios do Norte e Sul do continente, somente a variante 2c foi demonstrada nas tribos brasileiras Kayapo, Kraho, Kaxuyama e Tiriyo (Ishak et al, 1995, Shindo et al., 2002, Alcântara et al., 2003). Este subtipo também é o prevalente em populações de UDIs e não-UDIs do Brasil (Silva et al, 2002, Vallinoto et al., 2002; Alcântara et al., 2003). Muito interessantes são os dados de sequências de LTR e env de isolados de HTLV-2 do Rio Grande do Sul que demonstram a presença neste Estado do HTLV-2b (Renner et al. 2005). Os resultados não foram ainda publicados, mas indicam que esta região pode ter sofrido influência de outras populações indígenas, onde este subtipo é o prevalente. Por exemplo, entre os Toba e Mataco que ocupam a região norte da Argentina, o subtipo HTLV-2b foi identificado em alta prevalência (Biglione et al. 1999).

No resto do mundo, o HTLV-2 tem sido principalmente identificado em usuários de drogas intravenosas (UDIs). A caracterização de isolados do HTLV-2, obtidos de UDIs italianos e espanhóis, indicou que o subtipo 2b parece ser o prevalente no sudeste europeu (Zella et al., 1993; Vallejo et al., 1996), mas infecções esporádicas de 2a foi identificada entre UDIs da Itália (Salemi et al., 1995). O subtipo HTLV-2a é prevalente em UDIs do norte da Europa (Switzer et al., 1995a; Salemi et al., 1998a). Ambos os subtipos a e b foram caracterizados nos Estados Unidos a partir de usuários de drogas intravenosas (UDIs).

No Brasil, onde temos o subtipo 2c, que é o circulante nas populações indígenas da Amazônia, bem como o prevalente nas regiões cosmopolitas de todo o país (Tabela 1), temos um cenário que contrasta com o do



resto do mundo já que, esta endemia foi instalada possivelmente pela intensa miscigenação ocorrida entre os distintos grupos e estaria sendo mantida pela transmissão vertical e não pelo uso de drogas intravenosas.

Tabela 1: Distribuição dos Subtipos Genéticos do HTLV-1/2 nas populações urbanas e indígenas em distintas regiões geográficas brasileiras.

Estado	HTLV-1	HTLV-2
	Indígena / Urbana	Indígena / Urbana
Pará	- / 1aA	2c / 2c
Bahia	- / 1aA	- / 2c
São Paulo	- / 1aA	- / 2c
Rio de Janeiro	- / 1aA	- / 2c
Rio Grande do Sul	- / 1aA	- / 2b
Minas Gerais	ND	- / 2c

(-): não encontrado nesta população



Capítulo 7

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL): um protótipo de doença viral em hematologia

*Maria Sueli Silva Namen Lopes
Jane de Almeida Dobbin*

Introdução

A Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL) é uma doença maligna fatal das células T periféricas, associada à infecção pelo HTLV-1, vírus linfotrópico das células T humanas tipo 1 (Fisher, 2005). É a primeira doença humana identificada como causada por um retrovírus. Ocorre mais freqüentemente em regiões onde a infecção pelo HTLV-1 é endêmica, tendo sido inicialmente descrita no Japão (Uchiyama, 1977) e subseqüentemente no Caribe (Blattner, 1982), e países da América do Sul: Brasil (Pombo de Oliveira, 1995), Colômbia (Blank, 1996), Peru (Rodriguez, 1994), Argentina (Gioseffi, 1995) e em emigrantes de origem africana e caribenha na Europa e Estados Unidos da América (Catovsky, 1982; Blunn, 1983). O HTLV-1 pode ser transmitido por via parenteral, sexual ou vertical. A ocorrência de ATL é epidemiologicamente associado com infecção vertical por HTLV, principalmente pelo aleitamento (Wilks, 1996).

A verdadeira prevalência de ATL é ainda largamente desconhecida (Pombo de Oliveira, 1998). A curta sobrevida nas formas aguda ou linfomatosa, a não diferenciação diagnóstica com outras doenças linfoproliferativas e a dificuldade de se confirmar o diagnóstico por técnicas



laboratoriais especializadas nas formas indolente (*smouldering*), pouco disponíveis em países menos desenvolvidos, podem subestimar o diagnóstico. A incidência cumulativa de ATL entre portadores de infecção por HTLV-1 é estimada ser de 1-5% para ambos os sexos em áreas endêmicas (Murphy, 1989).

O início da doença é precedido por um longo período de latência, havendo uma fase pré-ATL, definida pela expansão oligoclonal dos linfócitos T CD4 positivos infectados pelo HTLV-1. A doença é heterogênea e possui quatro apresentações clínicas distintas: indolente (*smouldering*), crônica, aguda e linfomatosa. A sobrevida média nos dois primeiros subtipos é de dois ou mais anos e, em contraste, nas formas aguda e linfomatosa observa-se uma sobrevida média menor do que 6 meses. A poliquimioterapia não aumenta a sobrevida livre de doença, mas o paciente pode ser beneficiado com aumento da sobrevida global, pela terapia anti-retroviral e/ou quimioterapia agressiva. Novas terapias estão sendo estudadas e, para prevenir a recaída da ATL, alguns relatos do Japão sugerem uma melhora nos resultados com transplante alogênico de células precursoras hematopoéticas, apesar da alta incidência de doença enxerto-versus-hospedeiro. Ainda hoje, apesar dos avanços já obtidos, a ATL permanece com prognóstico pobre, com evolução fatal na grande maioria dos casos.

O presente capítulo objetiva uma revisão sobre a ATL em seus aspectos gerais, da patogênese ao tratamento.

Histórico

Há vinte e nove anos, o Prof. Kioshi Takatzuki e colaboradores descreviam um agrupamento incomum de doença linfoproliferativa que denominaram Leucemia de células T do Adulto, o qual sugeria um possível envolvimento de um agente transmissível (Uchiyama T, 1997). O HTLV-1, agente etiológico da ATL, foi inicialmente descrito pelo grupo de Robert Gallo em 1980 (Poiez, 1980), tendo sido isolado em cultivos celulares de dois pacientes, um com uma variante agressiva de Micose Fungóide (MF), e outro com Síndrome de Sézary (SS). Embora tivessem sido descritos como linfomas cutâneos de células T, ambos os pacientes apresentavam diversas características pouco comuns que retrospectivamente podem relacioná-los à entidade clínica atualmente chamada ATL. No Japão, Myoshi e colegas



estabeleceram a primeira linhagem celular MT-1, a partir de um paciente com leucemia de células T (Miyoshi, 1981). Co-cultivaram, então, células de ATL com linfócitos de sangue de cordão umbilical e obtiveram o retrovírus tipo C, altamente produtor da linhagem celular MT-2. Hinuma et al demonstraram que pacientes com ATL tinham, presumivelmente, anticorpos contra antígenos virais associados à ATL (ATLA, do inglês ATL-associated antigens), nas células MT-1 (Hinuma, 1981). Posteriormente, Yoshida et al isolaram, caracterizaram e nomearam o retrovírus ATL (vírus da leucemia de linfócitos T do adulto, do inglês Adult T cell Leukaemia Virus) (Yoshida, 1982; Yoshida 1992). Como, de fato, HTLV e ATL se mostraram idênticos, o termo HTLV vem sendo utilizado desde então.

A descoberta da ATL e do HTLV deu início a uma nova era nos estudos da Virologia Humana, com o reconhecimento da participação de vírus na etiologia de doenças malignas e várias outras doenças degenerativas (Seiki, 1983; Ratner, 1985), o que trouxe desenvolvimentos notórios para a Oncologia, a Infectologia e inesperadamente para a Neurologia e Oftalmologia. Os avanços mundiais obtidos no estudo da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) associada a outro retrovírus, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), devem muito aos conhecimentos sobre a relação entre ATL e HTLV-1 (Yamaguchi, 2000).

Etiologia (HTLV-1 e Leucemia/Linfoma de Célula T do Adulto)

A associação etiológica entre ATL e HTLV-1 baseia-se nas seguintes observações (Blattner, 1998): (1) As áreas de alta incidência de ATL estão intimamente relacionados às áreas de alta prevalência de infecção por HTLV-1, como extensamente demonstrado nos estudos japoneses; (2) Obtenção de HTLV-1 a partir do cultivo de células provenientes de pacientes com leucemia (Poiez, 1980; Yoshida, 1982); (3) O DNA proviral (provírus) do HTLV-1 foi demonstrado em células neoplásicas de ATL (Yoshida, 1980; Seike, 1983; Franchini, 1995); (4) Demonstração de infecção *in vitro* dos linfócitos T pelo vírus HTLV-1 (Miyoshi, 1981); (5) Estudos de clonalidade de células leucêmicas (Seiki, 1985; Shirono, 1989); (6) Capacidade oncogênica do HTLV-1 em modelos animais; (7) Presença de anticorpos anti HTLV-1 em 80-90%

de casos de ATL. Logo, o HTLV-1 é o primeiro retrovírus diretamente associado a uma neoplasia maligna humana.

O Vírus HTLV-1 e o Potencial Patogênico para a ATL

O HTLV é um retrovírus envelopado, que contém duas cópias de ácido ribonucléico de fita única. Ele tem seqüências genéticas básicas dos retrovírus: gag, pol e env, as quais codificam, respectivamente, as proteínas internas do core viral, a enzima transcriptase reversa e as proteínas do envelope. Além dessas, tem também uma seqüência de nucleotídeos que contém diferentes janelas abertas de leitura (open reading frame, ORF), incluindo uma que codifica para uma proteína de peso molecular de 40kD, Tax (px40) responsável pela imortalização de células infectadas (Yoshida, 1980; Franchini, 1995). Várias pesquisas indicam que a proteína Tax está envolvida na ativação de genes celulares os quais se ligam à terminação longa repetida (LTR) do provírus e regulam sua transcrição.

O vírus HTLV-1 tem tropismo pelos linfócitos T CD4 e se integra ao DNA da célula hospedeira. Quando estabelecida a infecção, anticorpos para o core viral (p19 e p24), envelope (gp21 e gp46) e anticorpos antiproteína Tax aparecem no soro.

A infecção pelo HTLV não necessariamente implica no desencadeamento de processos patogênicos em seus portadores. Diferentes fatores estão envolvidos na interação vírus/hospedeiro, e o modo como essa interação se desenvolve determinará o estado do portador como indivíduo assintomático, ou paciente sofrendo de doença hematológica (ATLL), ou inflamatória (HAM/TSP, Uveíte, Artrite Reumatóide).

Sabe-se que pelo menos três doenças humanas estão associadas ao HTLV-1: Leucemia / Linfoma de células T do Adulto (ATL), Mielopatia Associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) e Uveíte associada ao HTLV-1 (HAU). Há suspeitas da associação com várias outras doenças em seres humanos (doenças reumatológicas, dermatológicas, dentre outras).

Mais de 90% dos infectados permanecem assintomáticos, ou seja, apenas 5 a 10% desenvolvem alguma doença durante a vida, provavelmente

dependendo de co-fatores (genéticos, demográficos, ambientais e outros) ainda desconhecidos e que poderiam variar de acordo com a localização geográfica. A concomitância de ATL e HAM/TSP parecia excepcional até pouco tempo atrás, mas está sendo registrada em estudos de coorte e relatos de casos (Hollsberg, 1993; Pombo de Oliveira, 2000).

Os resultados dos estudos epidemiológicos demonstraram que: (1) Um em 2000 portadores do HTLV-1 poderá desenvolver ATL; (2) o período de latência entre o início da infecção e a transformação em doença pode variar de 18 a 30 anos (Tajima, 1985; Murphy, 1989); e (3) diferentes haplótipos podem segregar os grupos de riscos para doença (Usuku, 1988).

O efeito patogênico do HTLV-1 na ATL parece ser devido à produção viral de uma proteína transreguladora denominada Tax, que induz a expressão do genoma viral e que é capaz de ativar a expressão de genes celulares (ver capítulo 2).

A monoclonalidade na ATL, o longo período de latência entre a infecção pelo HTLV-1 e o desenvolvimento da doença, bem como a baixa incidência de ATL (menos de 5% dos indivíduos infectados), leva à noção de que o HTLV-1 isolado não é suficiente para desenvolver a ATL e que outras alterações genéticas são necessárias para a biogênese da doença. Isso é confirmado pela observação de que células da ATL frequentemente apresentam mutações e várias outras anormalidades citogenéticas. Com isso, tem sido proposto que o desenvolvimento tumoral se inicia com a proliferação policlonal das células T, intermediadas pela ação de Tax. Este processo proliferativo então predispõe a população de células T infectadas a acumular mutações adicionais. Oshiro et al (Oshiro, 2006) realizaram estudo de genoma por hibridização e RT-PCR quantitativo em 17 casos de subtipo agudo e 49 de subtipo linfomatoso, e os resultados sugerem que esses subtipos são genomicamente distintos e que essas formas de ATL podem se desenvolver por vias genéticas distintas.

Estudos detalhados em portadores sadios de HTLV-1 e casos de ATL do tipo indolente (*smouldering*) podem elucidar os estágios tardios de oncogênese e os co-fatores críticos responsáveis pelo desenvolvimento da ATL (Miwa, 1990).



Epidemiologia: Clínica: HTLV-1 e ATL

Aspectos Epidemiológicos e Clínicos da Infecção pelo HTLV

A infecção pelo HTLV-1/2 caracteriza-se por agregação (“cluster”) da infecção em áreas geográficas definidas no mundo e variação espacial das taxas de soroprevalência, dentro de áreas de prevalência reconhecidamente elevadas.

Estima-se que 10 a 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HTLV-1/2 (Edlichi, 2000). As áreas de maior prevalência são o Japão, (anticorpos anti HTLV-1 foram detectados em 1,2 milhão de indivíduos e mais de 700 pacientes com ATL são diagnosticados a cada ano apenas no Japão; em áreas endêmicas deste país, anticorpos anti HTLV-1 foram detectados entre 6 e 37% de adultos saudáveis acima de 40 anos) (Yamaguchi, 2002).

A partir de sua descrição em 1980, estudos sero-epidemiológicos mostraram alta prevalência (>10%) de HTLV-1 em adultos saudáveis no sudoeste do Japão e taxas moderadas no Caribe e África Ocidental. No Brasil, a prevalência média relatada em doadores de sangue é de 0,46%, com taxas variáveis nas diferentes regiões do país. Essa taxa é 20 a 100 vezes maior que nos Estados Unidos ou na Europa. Tais dados, associados à extensão territorial do país e sua população, sugerem que o Brasil possui cerca de 2,5 milhões de indivíduos soropositivos para HTLV-1/2, possivelmente o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo (Carneiro-Proietti, 2002; Catalan-Soares, 2001) (Ver Capítulo 5).

Epidemiologia Descritiva da ATL

A ATL foi descrita em Kioto e muitos dos pacientes eram oriundos do sudoeste do Japão (Uchiyamal, 1977). A maior série de casos que descrevem as características clínicas da ATL é originária do Japão (Shimamoto, 1992; Yamaguchi, 2002). A incidência de ATL dentre os portadores de HTLV-1 é de 2/1000 para os homens e de 0,5/1000 para as mulheres. O risco cumulativo de desenvolver ATL nos portadores de HTLV-1, no Japão, durante um período de vida de setenta anos, é de 2,5% (Kondo, 1989).

No ocidente, a primeira descrição de ATL foi feita em imigrantes provenientes do Caribe residentes na Inglaterra (Catovsky, 1982). Estudos soroepidemiológicos subseqüentes no Caribe identificaram esta região, juntamente com o Japão, como as principais áreas endêmicas da infecção por HTLV-1 e conseqüentemente de maior incidência de ATL (Blattner, 1982). No entanto, com os estudos soroepidemiológicos amplamente divulgados no mundo e a fácil execução de testes específicos para HTLV-1 na avaliação rotineira das doenças linfóides e em doadores de sangue, hoje se reconhece que ATL e HTLV-1 estão distribuídos no mundo inteiro. No entanto, a verdadeira prevalência de linfomas associados ao HTLV-1 é ainda largamente desconhecida (Pombo de Oliveira, 1998).

No Brasil, ATL é freqüentemente diagnosticada entre as doenças linfoproliferativas nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Bahia e Pernambuco, demonstrando a alta freqüência das doenças associadas ao HTLV-1 no nosso país (Pombo de Oliveira, 1998).

Por razões desconhecidas, alguns dos achados clínicos de ATL diferem entre as várias localidades endêmicas. No Japão, a doença freqüentemente se apresenta como leucemia, com a idade média dos pacientes de 60 anos (Pawson, 1998; Manns, 1999). Na Jamaica e Trinidad e Tobago, a ATL freqüentemente se apresenta como linfoma, e a idade média dos pacientes é de 40 anos (Pawson, 1998; Manns, 1999). No Brasil, observou-se que a idade dos pacientes diagnosticados com ATL variou entre 13 a 78 anos, com mediana de 43 anos (Pombo de Oliveira, 1998). A ATL, vista na Jamaica, tem uma associação maior com Mielopatia Crônica (HAM/TSP) do que a vista no Japão (Hollberg, 1993). Na série brasileira, entre 195 casos de ATL, houve 14 pacientes, nove homens e cinco mulheres, que apresentaram associação com mielopatia crônica (Pombo de Oliveira, 2000).

A patogênese da ATL e os determinantes para progressão da doença são somente parcialmente descritos e podem se relacionar a variantes genéticas virais (cepas virais, carga proviral), características do hospedeiro (polimorfismo de haplótipos HLA) ou do ambiente (modo de transmissão, dose do inóculo viral ou idade da infecção) (Proietti, 2005). Herança genética do hospedeiro, incluindo o haplótipo



do HLA e carga proviral de HTLV-1 são considerados fatores preditores do desenvolvimento de doenças entre os portadores (Proietti, 2005).

Altos níveis de carga proviral para HTLV-1 estão associados a doenças (ATL, HAM/TSP), porém, os fatores de risco para uma alta carga são incertos (Proietti, 2005).

Após um longo período de latência, 2-4% dos portadores de infecção por HTLV-1 evoluem para ATL (Aboulafia, 1995; Hollsberg, 1993; Khabbaz, 1993). O tempo de infecção com HTLV-1 até o diagnóstico de ATL é acima de 30 anos, portanto, frequentemente é observada mais em adultos. A ocorrência de ATL é epidemiologicamente associada com infecção vertical por HTLV, principalmente pelo aleitamento (Wilks, 1996). Ainda que a infecção por HTLV-1 adquirida por componentes sanguíneos seja considerada importante fator de risco para HAM/TSP, casos de ATL pós-transfusional são raros (Bartholomew, 1998; Pombo de Oliveira, 2001).

Muitos estudos mostram a presença de infestação por *Strongyloides stercoralis* (SS) em indivíduos com forma aguda ou linfomatosa de ATL. Existe também a observação que mais de 40% dos pacientes com infestação por estrongilóides apresentam anticorpos para HTLV-1 e um padrão de integração monoclonal deste retrovírus nas células linfóides (Nakada, 1987). A hipótese de que este parasita possa desempenhar um papel secundário no desenvolvimento ou progressão para ATL tem sido fortemente considerada (Gabet, 2000). Num grupo brasileiro, encontrou-se uma associação entre HTLV-1 e infestação por *Strongyloides stercoralis*. A strongiloidíase precedeu ou complicou a evolução clínica de ATL na forma leucêmica em cinco pacientes desta série (Pombo de Oliveira, 2000).

No estudo de coorte de Miyazaki, portadores com altos títulos de anticorpos anti HTLV-1 e baixa reatividade de anticorpos anti-Tax mostraram associação com ATL (Hisada, 1998; Blattner, 1983).

Diagnóstico da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

Manifestações Clínicas e Exames Laboratoriais

As diversas formas de apresentação da ATL caracterizam-se por alterações morfológicas, imunofenótípicas e clínicas que assim podem ser resumidas:

- a) A doença ocorre na idade adulta. A idade de início, nos trabalhos japoneses, oscila entre 20 e 80 anos de idade, com uma média de 58 anos. A razão homem/mulher é de 1,4:1. A idade média no Brasil e na Jamaica é de 40 anos.
- b) Os achados predominantes ao exame físico e exames laboratoriais quando do início da doença são: adenomegalia (60%), hepatomegalia (26%), esplenomegalia (22%) e lesões cutâneas (39%) (Quadro 1). A hipercalcemia (32%) é freqüentemente associada à ATL. Outros achados são: dor abdominal, diarreia, derrame pleural, ascite, tosse, expectoração e raios X de tórax anormal (padrões intersticiais denotando quadros infecciosos) (Kawano, 1985; Bunn, 1983).
- c) A leucometria varia desde o normal até $500.000/\text{mm}^3$. O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico da ATL. Células com núcleo hiperlobulado (*flowers cells*) podem ser observadas no sangue periférico dos casos leucemizados.
- d) Morfologia (citologia e histologia): pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), trata-se de um linfoma de células-T periféricas, observando-se infiltração difusa por linfócitos neoplásicos e destruição da arquitetura do linfonodo. As células neoplásicas são de médio a grande tamanho e apresentam acentuado pleomorfismo nuclear, tais como células do tipo Reed-Sternberg e células gigantes com núcleo convoluto ou cerebriforme. As células leucêmicas se assemelham às células de Sèzary, apresentando núcleos denteados ou lobulados (Figura 1).
- e) Os aspirados de medula óssea (mielograma) apresentam normalmente pequena infiltração de linfócitos polilobulados. Lembre-se



que leucemia/linfoma de células T do adulto é uma doença de linfócitos periféricos. Na série brasileira, entre 195 indivíduos com ATL, 63% apresentavam infiltração de medula óssea (predominava na série a forma aguda de ATL) (Pombo de Oliveira, 2000).

- f) **Imunofenotipagem:** As células da ATL expressam antígenos associados à célula-T (CD2, CD3 e CD5), mas geralmente com CD7 negativo. Muitos casos são CD4 positivo e CD8 negativo. Raros casos são CD4 negativo e CD8 positivo ou CD8 positivo e CD4 positivo. O CD25 é tipicamente positivo. Algumas células podem ser CD30 positivo, mas em geral são ALK negativo. A integração monoclonal do provírus é observada nas células tumorais.
- g) **Alterações citogenéticas:** A aberração cromossômica pode ter várias formas, no entanto, não se conhece nenhuma forma ATL específica. Anormalidades citogenéticas são encontradas em mais de 90% dos casos de ATL, particularmente nos tipos linfomatoso e agudo (Kamada, 1989). As mais frequentes são as alterações numéricas como as trissomias dos cromossomas 3, 7, e em mulheres, a monossomia X. Anormalidades estruturais são frequentemente complexas: elas afetam as regiões 6q, 14q, 3q, 1q e 10p. Deleção do cromossoma 6 ocorre frequentemente nas bandas q15 e/ou q21, porém estas alterações cromossômicas também são encontradas nos linfomas cutâneos de células T e na LPL-T (Pombo de Oliveira, 2000).

Na ATL *smouldering* as alterações cromossômicas são menos frequentes e não tão complexas como nas outras formas clínicas desta doença, e isto implica que alterações cromossômicas podem se correlacionar com progressão da doença (Pombo de Oliveira, 2000).

- h) É bastante possível que as células ATL ativadas secretem diversas citocinas e que essas modifiquem as características patológicas dos pacientes com a doença. Supõe-se que o mecanismo de hipercalcemia esteja relacionado à liberação de citocinas pelas células malignas, as quais estimulam uma proteína relacionada à paratireóide (PTH-rP). Células de ATL em cultura e linhagens de

células produtoras de HTLV-1 produzem e liberam PTH-rP *in vitro* (Honda, 1988). Além destes dados, demonstrou-se que as células da ATL e os linfócitos dos portadores de HTLV-1 expressam o gene que codifica PTH-rP. Tais achados sugerem que infecção com HTLV-1 induz a expressão do gene PTH-rP, causando transativação dos promotores de PTH-rp nestas células (Honda, 1988). Outras citocinas que promovem a diferenciação e o crescimento de leucócitos são secretadas de células ATL em pacientes com neutrofilia e eosinofilia.

- i) O tempo de sobrevivência em pacientes com ATL nas formas aguda e linfomatosas varia de duas semanas a mais de um ano. Causas de morte incluem pneumonia por *Pneumocystis carinii*, hipercalcemia, meningite criptocócica, herpes zoster disseminado e coagulação intravascular disseminada.
- j) A desidrogenase láctica é um importante marcador do *turnover* celular, a sua determinação é realizada em sangue periférico e correlacionada com o valor normal, de acordo com o método utilizado. Os critérios diagnósticos de diferenciação, especialmente entre o subtipo indolente (*smouldering*) e crônico, levam em consideração a relação do valor da desidrogenase láctica com o valor normal (Quadro 2).
- l) Todos os pacientes têm pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 positiva e as células leucêmicas apresentam o provírus do HTLV-1 integrado (Watanabe, 1990), porém em sítios variáveis entre os indivíduos.

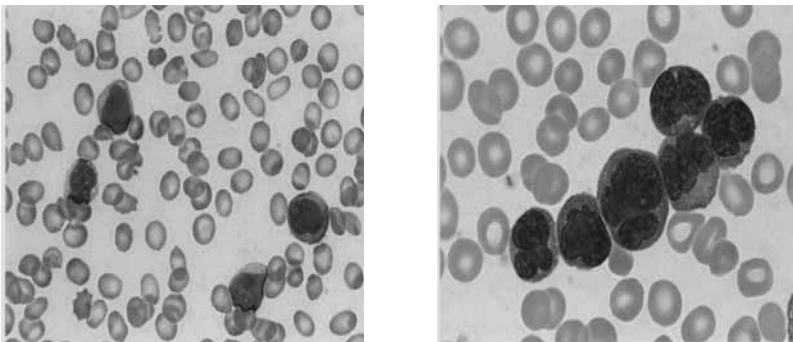


Figura 1 – Linfócitos T atípicos no sangue periférico de paciente com ATL.



QUADRO 1

Principais Lesões Dermatológicas em ATL

	Eritrodermia	Placas Eritematosas	Pápulas	Nódulos	Tumores
Indolente*			X (predomínio)	X (predomínio)	
Crônica	X	X (predomínio)			
Linfomatoso**		X		X	X
Aguda			X (predomínio)	X (predomínio)	
Linfoma cutâneo (isolado)***	X		X	X	X

* É a forma que mais se associa às lesões cutâneas. Estas se assemelham às observadas nas outras formas de ATL, predominando nódulos e pápulas.

** As lesões são extensas, evoluindo de placas para nódulos e tumores.

*** Forma cutânea isolada da ATL, caracterizada pela integração monoclonal do DNA proviral ao genoma dos linfócitos que infiltram a pele. É de difícil diagnóstico diferencial com micose fungóide e síndrome de Sèzary. (Nobre, 2005).

Fonte: Adaptado de: Nobre, 2005.



QUADRO 2

Critérios Diagnósticos para os Subtipos Clínicos da ATL

	Smouldering	Crônico	Linfoma	Agudo
Sorologia HTLV-I	+	+	+	+
Leucócitos x(10 9)/l	<4	≥ 4***	<4	*
Linfócitos atípicos	<5%	+ b	≤1%	+****
<i>Flower cells</i> (tipo T)	Ocasional	10	Não	+
LDH	≤1.5 N ¹	≤2.0 N ¹	*	*
Cálcio corrigido (mmol/L)	<2.74	<2.74	*	*
Histologia-linfoadenopatia	Não	*	+	*
Pele	**	*	*	*
Pulmão	**	*	*	*
Linfoadenopatia	Não	*	Sim	*
Fígado	Não	*	*	*
Baço	Não	*	*	*
Sistema nervoso central	Não	Não	*	*
Osso	Não	Não	*	*
Ascite	Não	Não	*	*
Derrame pleural	Não	Não	*	*
Trato gastrointestinal acometido	Não	Não	*	*

N: limite superior normal

* *Não é essencial*

** *Não é essencial, se outros itens forem preenchidos, mas a prova histológica de lesão maligna é requerida se os linfócitos atípicos forem menor que 5% no sangue periférico.*

*** *Acompanhada por linfocitose T (3,5x10⁹/l ou mais)*

**** *Prova histológica da lesão tumoral é necessária quando <5% dos linfócitos T atípicos no sangue periférico.*



Classificação das Formas Clínicas de Leucemia/ Linfoma de Células T do Adulto

Shimoyama e membros do Grupo de Estudo de Linfoma (1984 – 1987) propuseram os seguintes critérios diagnósticos em 818 pacientes com ATL reunidos em um levantamento por todo o Japão, para classificação dentro das 4 formas: indolente (*smouldering*), crônica, linfomatosa e aguda (Shimoyama, 1991).

1 - Forma Indolente: 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico, contagem de linfócitos normal ($4.000/\text{mm}^3$), ausência de hipercalcemia, LDH até 1,5 vezes o valor máximo normal, ausência de adenomegalia e de acometimento de outros órgãos. Lesões cutâneas e pulmonares podem estar presentes. Em pacientes com menos de 5% de linfócitos T anormais no sangue periférico deve haver, ao menos, uma lesão pulmonar ou cutânea confirmada por estudo histopatológico. A ATL do tipo indolente (*smouldering*) é também chamada de forma pré-leucêmica, pois não apresenta um número elevado de células anormais circulantes. Clinicamente, ela é caracterizada por lesões de pele que respondem a esteróides tópicos, com ou sem linfonodos acometidos. Os pacientes são em geral assintomáticos e a contagem de leucócitos é normal com menos que 5% de células linfóides atípicas, as quais são similares às encontradas nos portadores assintomáticos de HTLV-1. Diferente dos portadores saudáveis, a ATL *smouldering* tem por definição um clone de células T anormal, o qual pode ser demonstrado pela integração monoclonal de DNA proviral nos linfócitos do sangue (Seiki, 1985). Enquanto no tipo *smouldering* nota-se uma lesão de pele crônica, com ausência de linfocitose e raros linfócitos atípicos apresentando núcleos polilobulados ou convolutos (do tipo *flower cells*), a progressão para a fase aguda se caracteriza pela presença maciça de células malignas de fenótipo CD4⁺ e a integração monoclonal do HTLV-1 proviral nessas células linfóides.

2 - Forma Crônica: linfocitose absoluta ($4.000/\text{mm}^3$ ou mais) com linfocitose T maior do que $3.500/\text{mm}^3$, LDH até duas vezes o valor máximo normal, ausência de hipercalcemia, sem acometimento ósseo, do sistema nervoso central e do trato gastrointestinal, além de ausência de ascite ou de derrame pleural. Linfadenomegalia e envolvimento de fígado, baço,



pele e pulmão podem estar presentes. Existe uma correlação importante entre os níveis elevados de células T em atividade proliferativa na fase crônica da ATL, avaliada pela expressão de Ki-67, com a rápida progressão da doença para fase aguda (Shirono, 1989). Nesta fase, a ATL se confunde com a leucemia prolinfocítica de células T, pois os linfócitos têm um aspecto morfológico semelhante e o paciente manifesta sintomas brandos com discreta linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia moderada e uma dehidrogenase láctica elevada.

3 - Forma Linfomatosa: sem linfocitose, 1% ou menos de linfócitos T anormais e linfadenopatia confirmada por estudo histopatológico, com ou sem acometimento extranodal. A forma linfomatosa é indistinguível de outros tipos de linfoma não-Hodgkin nos aspectos clínicos e histopatológicos, representando 25%-30% dos casos de ATL.

4 - Forma Aguda: o restante dos pacientes com ATL que tenham as manifestações tumorais e leucêmicas habituais, porém sem pertencer a nenhuma das outras classificações. A forma leucêmica aguda de ATL é a mais freqüente (65% dos casos) e se caracteriza por sua agressividade. Frequentemente, o paciente apresenta leucometria elevada, hipercalcemia e lesões de pele. Leucocitose com células linfóides muito atípicas, apresentando núcleos polilobulados ou convolutos (do tipo *flower cells*), é um achado consistente nas formas leucêmicas agudas de ATL .

Lesões Dermatológicas

Lesões de pele na ATL são encontradas em 40-50% dos pacientes (Quadro 1). Elas geralmente constituem a primeira manifestação clínica na ATL indolente (*smouldering*), precedendo por meses ou anos a fase leucêmica aguda. A infiltração da pele usualmente compromete a derme. Epidermotropismo e microabscessos de Pautrier, assemelhando-se a lesões vistas na micose fungóide (MF) e SS, (Síndrome de Sèzary) têm sido documentados em alguns pacientes japoneses, caribenhos e brasileiros com ATL. Os linfócitos infiltrando a pele são pleomórficos e convolutos e têm características semelhantes àquelas células circulantes da ATL (Pombo de Oliveira, 1995). Células de SS típicas, com um núcleo cerebriforme, são encontradas na ATL. A presença de epidermotropismo e células como SS nos infiltrados de pele



podem ainda ser compatíveis com o diagnóstico de ATL, se outras características da doença estão presentes. Este fato, provavelmente, reflete a influência de diferentes co-fatores ambientais, os quais são responsáveis pelo desenvolvimento de ATL nos portadores de HTLV-1 em regiões geográficas distintas (Pombo de Oliveira, 1995). Lesões de pele são encontradas e associadas à forma crônica da ATL, pois as lesões maculopapulares ou nódulos e eritrodermia generalizada apresentam evolução insidiosa.

Critérios de Diagnóstico Clínico-patológico

Baseado no conceito de que é essencial o uso de um critério consistente e reprodutível para o diagnóstico da ATL, Levine e colaboradores (1994) descreveram um critério de definição da ATL (Quadro 3). Por causa da sua superposição clínico-patológica com outras doenças de células T maduras, o diagnóstico de ATL deverá sempre ser baseado em um conjunto de parâmetros considerados característicos desta doença, tais como: hipercalcemia, células pleomórficas no sangue com núcleos convolutos ou *flower cells* e um fenótipo CD4+/CD25+. A demonstração de anticorpos para HTLV-1 no soro dos pacientes é um teste confirmatório essencial. A análise de DNA demonstrando a integração clonal do DNA proviral nas células tumorais é requerido para confirmar o diagnóstico e é essencial quando o quadro não é característico de ATL.

O critério diagnóstico para definição de ATL foi definido como:

1. Anticorpos anti-HTLV-1 devem estar presentes no diagnóstico;
2. Prova histológica ou citológica da presença de células malignas linfóides com antígenos de superfície da linhagem T (CD2, CD3, CD4⁺ e CD8⁺) e CD25+;
3. Presença dos linfócitos anormais, das *flower cells*, com exceção do subtipo linfoma, e presença de linfócitos pequenos com núcleo lobulado (figura 2);
4. Prova da integração proviral.

De acordo com os pesquisadores, para ser considerado ATL, o caso precisa ter uma pontuação superior a 6 pontos (Levine et al, 1994).



QUADRO 3

Critérios Utilizados para Definição de ATL

Critério Clínico e Laboratorial	
Hipercalcemia	1 ponto
Lesões de pele	1 ponto
Fase leucêmica	1 ponto
Leucemia ou linfoma de células T	2 pontos
Anticorpo anti-HTLV- 1	2 pontos
CD25+	1 ponto
Inserção monoclonal do segmento proviral do HTLV-1 em células tumorais	2 pontos
Diagnóstico da ATL	
Clássica	> ou= 7 pontos
Provável	5 ou 6 pontos
Possível	3 ou 4 pontos
Inconsistente	< 3 pontos

* *Exclusão: os critérios de exclusão são: linfomas de células B em geral e linfomas linfoblásticos (de células T ou B) (Levine et al, 1994.)*



Tratamento e Prognóstico

A sobrevida está relacionada com o subtipo da doença. Pacientes com os subtipos crônico ou indolente (*smouldering*) podem ser mantidos sem tratamento até se tornarem sintomáticos. Pesquisadores japoneses acompanharam 818 pacientes, cuja sobrevida mediana e a percentagem de pacientes projetados para estarem vivos em 4 anos foram, respectivamente, de 6 meses e 5% para o subtipo agudo; 10,2 meses e 5,7% para o subtipo linfomatoso; 24,3 meses e 26,9% para o subtipo crônico; e para o subtipo indolente (*smouldering*), a sobrevida não aumentou após um seguimento de 13,3 meses e a sobrevida projetada para 4 anos foi de 62,8% (Bazarbachi, 2004). A ATL indolente pode persistir por vários anos (Shimoyama, 1991; Tsukasaki, 1993). Iwanaga et al relatou a evolução de 50 indivíduos com proliferação monoclonal de células infectadas por HTLV-1 (ATL - forma indolente) acompanhados no período de 1976 a dezembro de 2003, em Nagasaki, Japão. Vinte e um indivíduos (42%) evoluíram para leucemia aguda (taxa de incidência: 48 por 1000 pessoas/ano), 31 indivíduos (62%), faleceram (21 de complicações da leucemia e 10 de infecções oportunistas, tais como pneumonia por *Pneumocysti carinii* ou outras patologias malignas, como carcinoma de pele, câncer de pulmão, etc). A contagem global de leucócitos >9000 /mL, mostrou associação com o risco para o desenvolvimento de leucemia quando comparado com leucócitos <9000 /mL (OR, 3,93; CI 95% : 1,95-10). Mesmo com análise ajustada para outros fatores, o efeito permaneceu. Contagem alta de linfócitos atípicos ($>50\%$) foi associado com desenvolvimento de leucemia adulta (OR: 3.04; CI: 95%; 1,16-7,95). A probabilidade comparativa entre as contagens de leucócitos mostrou diferença significativa no desenvolvimento de leucemia aguda (85,7% X 33%) e morte de ATL (87% X 72,3%), mas nenhuma diferença na taxa de sobrevida global (Iwanaga, 2005).

Pacientes com a forma crônica indolente (*smouldering*) da ATL têm um curso clínico arrastado e muitas vezes assintomático, até ocorrer a progressão da doença para a forma aguda. Nestes pacientes, não existem evidências de que um tratamento com quimioterápicos agressivos vá prolongar a fase crônica da doença (Hermini, 1995). Nos casos com lesões de pele, a fotoquimioterapia extracorpórea tem sido usada com alguns benefícios para regressão das lesões, porém, não evita a transformação em forma aguda

posteriormente (Pombo de Oliveira, 2000). Casos de remissões espontâneas transientes têm sido descritos (Pombo de Oliveira, 2000).

O tratamento da ATL tem sido insatisfatório. A quimioterapia convencional tem sido associada ao agravamento da imunodeficiência celular, com conseqüente aumento de doenças oportunistas e quase nenhum benefício na sobrevida.

A ATL é resistente à quimioterapia convencional e uma das possíveis explicações para isso inclui a expressão da glicoproteína-P, produto do gene de resistência a múltiplas drogas (MDR-1). Assim, a quimioterapia associada à inibição da expressão de genes MDR poderia ser uma alternativa no tratamento da ATL (Lau, 1998).

Numerosos estudos têm documentado o resultado geralmente desapontador do tratamento das formas aguda e linfomatosa da ATL (Shimoyama, 1991). A quimioterapia combinada (Nagatani, 1993; Shimoyama, 1991), novos medicamentos quimioterápicos (McCallum, 1997; Tobinai, 1992), e anticorpos monoclonais contra a cadeia alfa do receptor da interleucina – 2 (Waldmann, 1988; Waldmann, 1993) têm induzido remissões em casos selecionados de ATL. Todavia, nos grandes grupos de pacientes tratados com quimioterapia combinada, foram obtidas remissões completas em apenas 15-18% dos pacientes (Tsukasaki, 1993). Num estudo japonês de fase II, 96 pacientes com doença previamente não tratada (58 dos quais com o subtipo agudo, 28 com o subtipo linfomatoso e 10 com o subtipo crônico) receberam tratamento de indução intensivo associado ao fator de crescimento de colônias de granulócito (filgrastima), e a sobrevida mediana foi de 13 meses (Bazarbachi, 2004).

Terapia anti-retroviral com zidovudina (AZT) associada ao interferon- α mostrou uma alta taxa de resposta inicial, com aumento da sobrevida e baixa toxicidade, em pacientes previamente não tratados ou recaídos (Gill, 1995; Hermine, 1995). Nesses dois estudos, a combinação de interferon- α e zidovudina (azidotimidina) demonstrou produzir respostas clínicas importantes em aproximadamente 50% dos pacientes com ATL associada ao HTLV-1. Em um estudo de 19 pacientes tratados com interferon- α e zidovudina, a remissão completa foi obtida em 26% dos pacientes (Gill, 1995). Quatro pacientes, em quem a quimioterapia prévia havia falhado, evidenciaram respostas importantes ao tratamento. Seis pacientes sobreviveram mais de



12 meses, tendo a maior remissão durado mais de 5 anos (Gill, 1995). Por conseguinte, a combinação de interferon- α e zidovudina é consideravelmente promissora para o tratamento de pacientes com ATL associada ao HTLV-1.

Relatos iniciais sobre transplante de medula óssea alogênico mostraram uma alta incidência de toxicidade e morte relacionadas ao transplante, nesses pacientes imunossuprimidos. Fukushima et al (2005), num estudo de fase II, analisaram 40 pacientes que submeteram-se ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoéticas entre 1997 e 2002. Todos os casos obtiveram remissão completa após o transplante e o tempo de sobrevida mediana foi de 9,6 meses para todos os pacientes. A sobrevida global estimada em 3 anos, a sobrevida livre de doença e a recaída de doença foram 45,3%, 33,8% e 39,3%, respectivamente. Este estudo sugere que o transplante foi efetivo em alguns pacientes com ATL agressiva e que o efeito enxerto-versus-ATL poderia ser adquirido mesmo sem doença enxerto-versus-hospedeiro. Okamura et al relataram casos de 16 pacientes com ATL e com idade acima de 50 anos que se submeteram a transplante alogênico aparentado de células progenitoras hematopoéticas com condicionamento de intensidade reduzida, consistindo de Fludarabina - 180mg/kg, Busulfan - 8 mg/kg e globulina anti-timócito - 5 mg/kg. As toxicidades hematológicas e não hematológicas foram aceitáveis e a recaída de doença foi a maior causa de falha ao tratamento. Três pacientes que haviam recaído atingiram nova remissão com a retirada do imunossupressor. Após o condicionamento, a carga proviral do HTLV-1 tornou-se indetectável em 8 pacientes. O condicionamento de intensidade reduzida foi então possível no tratamento da ATL, mostrando uma atividade anti-HTLV-1 e provável efeito enxerto-versus-ATL.

Zahidunnabi e colaboradores (2006) estudaram a indução de apoptose pelo inibidor de protease Ritonavir em linhagens infectadas pelo HTLV-1 e em células de ATL e sugeriram estudos clínicos no tratamento da ATL com esse anti-retroviral.

Watanabe et al (2005) demonstraram *in vitro* que um inibidor do fator nuclear kappa B (NF-KB), o de-hidroxi-metil-epoxiquinomicina (DHMEQ), induzia a morte celular por apoptose, agindo seletivamente nas células infectadas pelo HTLV-1.

Uma variedade de agentes citotóxicos têm sido testados em estudos de fase II, tais como análogos de pentostatina, inibidor de topoisomerase I (irinotecano) e inibidor de topoisomerase II (sabuzoxane), porém os resultados têm sido desapontadores. O ácido arsênico, inibidor do proteossoma (bortezomibe), retinóides, inibidores da angiogênese e anticorpos monoclonais também têm sido testados.

Em função dos resultados pouco estimulantes obtidos com a quimioterapia combinada convencional, novas abordagens para o tratamento da ATL são necessárias em um futuro próximo. Estudos clínicos feitos em grupos cooperativos, dado a raridade dessa doença, e o conhecimento detalhado da fisiopatologia da ATL são cruciais para a pesquisa de novos agentes e novos métodos terapêuticos.

Prevenção

Como o tratamento da ATL continua insatisfatório, é importante investir em prevenção. Com o intuito de prevenir a infecção em algumas comunidades, no Japão, as mulheres soropositivas para HTLV-1 têm sido orientadas a não amamentar (a taxa de infecção de crianças nascidas de mães infectadas foi estimada em cerca de 10 a 30%; a grande maioria dessas mães havia amamentado seus filhos). No entanto, essa infecção também tem sido relatada em crianças não amamentadas com leite materno, sugerindo a possibilidade de transmissão por via intra-uterina ou transvaginal. A transmissão entre casais ocorre naturalmente entre adultos de uma mesma geração, logo, a chance de desenvolvimento de ATL em indivíduos assim infectados é praticamente inexistente. Entretanto, com o fim de prevenir a infecção nas gerações futuras, as mulheres soropositivas para HTLV-1 devem evitar o aleitamento materno (Yamaguchi, 2000). Quanto às recomendações para as soropositivas de um país em desenvolvimento, medidas individualizadas e programas de nutrição assistida são necessários (ver capítulo 19).

Todo sangue coletado no território japonês vem sendo submetido à testagem sorológica para o HTLV-1 desde novembro de 1986. Nenhum dos receptores soroconverteu a partir dessa data, mesmo aqueles com múltiplas transfusões (Yamaguchi, 2000).



HTLV

No Brasil, a testagem sorológica para o HTLV-1 se tornou obrigatória a partir de Novembro de 1993.

Capítulo 8

Mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

*Osvaldo Massaiti Takayanagui
Carlos Maurício de Castro Costa*

Histórico da HAM/TSP

Em 1985, Gessain et al. constataram anticorpos IgG contra HTLV-1 no soro de 68% dos pacientes com Paraparesia Espástica Tropical (TSP) na Martinica e sugeriram HTLV-1 como seu possível agente causal. Logo em seguida, Rodgers-Johnson et al. (1985) confirmaram estes achados em pacientes da Jamaica e da Colômbia. Em 1986, Osame et al. relataram uma doença semelhante no sul do Japão, denominando-a Mielopatia Associada ao HTLV-1 (HAM), considerando inadequada a expressão “tropical” para um país de zona temperada. Posteriormente, Román & Osame (1988) concluíram tratar-se de uma mesma doença que, desde então, é denominada HAM/TSP.

No Brasil, Castro-Costa et al. (1989) relataram 10 casos suspeitos de TSP em Fortaleza, sem a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1. No mesmo ano, Martins-Castro et al. (1989) detectaram anticorpos contra HTLV-1 em 37,5% de 16 pacientes atendidos em São Paulo com mielopatias crônicas de origem obscura. Desde então, HAM/TSP tem sido relatada de forma disseminada por quase todo o país, com variações regionais de prevalência em consonância com a distribuição de soropositivos para HTLV-1 (ver capítulo 5).



Patologia e patogênese

Os trabalhos descrevendo os achados necroscópicos são relativamente escassos pelo fato da HAM/TSP ser uma doença lentamente progressiva e de baixa letalidade. A maioria dos estudos revela comprometimento da medula torácica com espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. Os achados histopatológicos incluem infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e gliose. O processo de desmielinização pode ser mediado por mimetismo molecular (Levin et al., 2002; Kalume et al., 2004; Garcia-Vallejo et al., 2005). A intensidade da reação inflamatória está relacionada com a duração da doença: na fase inicial, ocorre um processo meningo-mielítico com proliferação capilar e um infiltrado linfomonocitário acometendo predominantemente a região torácica da medula espinal. Ocorre, progressivamente, um processo de degeneração da substância branca, particularmente do trato córtico-espinal lateral, com pouco envolvimento da substância cinzenta. Nos casos mais avançados ou de longa duração, o processo de degeneração predomina sobre o da inflamação (Iwasaki Y, 1993; Yoshioka et al., 1993). Entretanto, há relatos de persistência da atividade do processo inflamatório mesmo após longo período (Castro-Costa et al., 2002; Iwasaki et al., 2004). As células inflamatórias, predominantemente linfócitos CD8 e micróglia ativada (Wu et al., 1993; Levin & Jacobson, 1997), podem envolver a parede dos vasos acarretando vasculite e gliose perivascular (Akizuki et al., 1988; Rosenblum et al., 1992).

O predomínio das anormalidades na coluna lateral da medula torácica pode ser explicado pelo processo hemodinâmico do fluxo sanguíneo desta região (Johnson, 1998).

No encéfalo podem ser observadas áreas de inflamação perivascular na substância branca cerebral e, menos comumente, no cerebelo e no tronco encefálico (Ellison et al., 1998). Entretanto, Aye et al. (2000) sugerem a ocorrência de alterações inflamatórias simultaneamente em todo o sistema nervoso central.

Persistem, até o presente momento, inúmeros aspectos obscuros quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção pelo HTLV-1 na HAM/TSP, havendo três hipóteses. Na teoria da toxicidade direta, as células gliais infectadas pelo HTLV-1 expressariam antígenos virais de superfície e

células T citotóxicas CD8⁺ específicas cruzariam a barreira hematoencefálica e destruiriam as células gliais infectadas, através da atividade citotóxica direta ou por liberação de citocinas (Ijichi & Osame, 1995; Ijichi et al., 1996; Levin & Jacobson, 1997; Johnson, 1998; Nakamura, 2000; Furukawa et al., 2003). Além disso, linfócitos CD4⁺ infectados pelo HTLV-1 parecem resistir à apoptose, o que contribui para a cronificação do processo inflamatório (Hamasaki et al., 2001). Numa variante da teoria citotóxica, a resposta inflamatória seria dirigida diretamente contra células nervosas infectados pelo HTLV-1, em que existiria uma linhagem neurotrópica do vírus. Entretanto, parece não haver diferenças significantes entre o vírus recuperado de pacientes com ATL e HAM/TSP (Greenberg et al., 1989; Xu et al., 1996; Watanabe, 1997). Na segunda hipótese, a teoria de auto-imunidade, um antígeno do hospedeiro seria confundido com algum antígeno do HTLV-1 acarretando um processo inflamatório auto-imune com lesão neural. Recentemente, foi identificada a proteína neuronal hnRNP-A1 que apresenta reação cruzada com a proteína viral Tax, configurando processo de mimetismo molecular. A teoria imunomediada pode justificar a associação de manifestações auto-imunes sistêmicas nos pacientes com HAM/TSP (Rodgers-Johnson et al., 1990; Gessain & Gout, 1992; Melo et al., 1994; Furuya et al., 1998; Lee et al., 2005; Mosley et al., 2005). A terceira hipótese, a do dano circundante, envolve linfócitos T CD4⁺ infectados e linfócitos T citotóxicos CD8⁺ específicos anti-Tax que migrariam para o interior do SNC, onde a interação promoveria a produção de citocinas, inflamação e destruição tecidual (Höllsberg & Hafler, 1995; Nagai et al., 2002; Osame, 2002; Araújo et al., 2005; Silva, 2006; Kubota et al., 2003; Goon et al., 2003; Nagai et al., 2003; Sakai et al., 2001; Ureta-Vidal et al., 2001).

A HAM/TSP ocorre em cerca de 1 a 5% de indivíduos infectados com HTLV-1 e os riscos de desenvolver a doença estão relacionados com carga proviral (Olindo et al., 2005), certos alelos HLA (DRB1*0101 *versus* HLA-A*02 e HLA-CW*08) e subgrupos de Tax HTLV-1 (Sabouri et al., 2005). Osame (2002), por sua vez, considera que fatores celulares e hormonais podem estar envolvidos na patogênese da HAM/TSP. Além disso, polimorfismo do gene do receptor de vitamina D pode estar associado com o risco de HAM/TSP (Saito et al., 2005), enquanto que polimorfismo no promotor da interleucina-10 afeta a carga proviral e o risco de desenvolver HAM/TSP (Sabouri et al., 2004).



Diretivas diagnósticas da doença neurológica associada ao HTLV-1/2

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de DST e AIDS (PN-DST/ AIDS), reuniu, em Brasília, entre 2003 e 2004, um grupo de pesquisadores brasileiros de HTLV, inclusive neurologistas, com o objetivo de elaborar diretivas diagnósticas em fase incipiente ou estabelecida da doença neurológica associada ao HTLV-1/2 (Ministério da Saúde, 2004).

Foram então abordadas algumas questões de ordem prática:

Quando encaminhar ao neurologista clínico um caso suspeito de doença neurológica associada ao HTLV:

Todos os indivíduos sabidamente infectados e que apresentem sinais e/ou sintomas incipientes ou estabelecidos de envolvimento do sistema nervoso central ou periférico, tais como (um ou mais dos abaixo):

- i. fraqueza muscular predominando nos membros inferiores, com reflexos profundos aumentados, com ou sem clono e sinal de Babinski; fraqueza muscular generalizada, com ou sem mialgias, associada, ou não, à diminuição de reflexos profundos;
- ii. dormências ou formigamentos de predomínio distal nos membros superiores e/ou inferiores;
- iii. disfunção autonômica caracterizada por distúrbio miccional (aumento da frequência urinária, urgência, incontinência, disúria, jato fraco ou intermitente e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga), distúrbio intestinal (constipação ou incontinência) e disfunção erétil.

Como investigar um caso suspeito de acometimento neurológico pelo HTLV:

- a) História e exame neurológico indicando uma ou mais, das seguintes síndromes completas ou incompletas:
 - i. Síndrome medular (diminuição de força, reflexos profundos e tono muscular aumentados, clono, sinal de Babinski e disfunção esfinteriana, diminuição de sensibilidade profunda);
 - ii. Síndrome neuropática periférica (diminuição de força distal das extremidades, reflexos profundos e tono muscular



- diminuídos e distúrbio de sensibilidade nas porções distais das extremidades);
- iii. Síndrome muscular (diminuição de força proximal dos membros, tônus muscular diminuído, sensibilidade normal e reflexos profundos usualmente normais);
 - iv. Síndrome autonômica (disfunção esfíncteriana e erétil, hipotensão postural e distúrbios da sudorese).
- b) Exames complementares deverão ser solicitados de acordo com o quadro clínico apresentado pelo paciente, a saber:
- i. Síndrome medular:
 - 1. Ressonância magnética ou mielografia de todo o canal medular;
 - 2. Exame do líquido cefalorraquiano (LCR) com, no mínimo, testagem para a presença de anticorpos anti-HTLV, celularidade global e específica, dosagem de proteínas totais.
 - ii. Síndrome neuropática periférica:
 - 1. Eletro-neuromiografia dos membros superiores e inferiores.
 - iii. Síndrome muscular:
 - 1. Eletro-neuromiografia dos membros superiores e inferiores;
 - 2. Dosagem de creatinofosfoquinase sérica – CPK.
 - iv. Síndrome autonômica:
 - 1. Pesquisa de hipotensão postural com manobras desarmadas ou teste da mesa de inclinação (tilt-table test)*;
 - 2. Ultra-sonografia de vias urinárias;
 - 3. Estudo urodinâmico.

* Manobras desarmadas envolvem a mensuração da pressão arterial (PA) com o paciente deitado, sentado e de pé, anotando-se quedas significativas da PA, associadas a sintomas sincopais; o mesmo se aplica ao teste da mesa de inclinação, em que se monitoriza continuamente a PA e o ECG enquanto o paciente permanece deitado em uma maca especial com mecanismo de angulação motorizado da sua cabeceira.



Critérios diagnósticos de HAM/TSP

Após o início da descoberta da relação entre paraparesia espástica tropical e HTLV-1 (Gessain et al., 1985), um grupo importante de pesquisadores de HTLV, liderado pelo Prof. Osame, e sob os auspícios da OMS, elaborou critérios diagnósticos que, até o presente momento, têm sido utilizados para a definição diagnóstica de HAM/TSP.

Os critérios diagnósticos de HAM/TSP, estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1989), são apresentados na tabela 1. O quadro clínico florido de paraparesia espástica crônica nem sempre é observado na primeira avaliação. Um sintoma ou sinal isolado pode ser a única evidência de HAM/TSP na sua fase inicial.

Tabela 1. Critérios de Diagnóstico de HAM/TSP (WHO, 1989)

Critérios de Diagnósticos de HAM/TSP
Idade e Sexo: · Mais freqüentemente esporádica e em adultos, mas às vezes familiar, ocasionalmente visto em crianças; predomínio nas mulheres. Instalação: · Geralmente insidiosa, mas pode ser súbita. Principais Manifestações Neurológicas: · Paraparesia espástica crônica que progride geralmente de forma lenta, às vezes permanece inalterada após progressão inicial. · Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal. · Distúrbio vesical é uma característica precoce; constipação intestinal ocorre mais tardiamente; impotência e diminuição da libido são freqüentes. · Sintomas sensitivos como formigamento, agulhadas e queimação, etc, são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos. · Dor lombar baixa com irradiação para os membros inferiores é comum. · Sensibilidade vibratória é mais freqüentemente comprometida que a proprioceptiva.



- Hiperreflexia dos membros inferiores, freqüentemente com clônus e sinal de Babinski.

- Hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e de Trömner são freqüentes; a fraqueza pode estar ausente.

- Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.

Achados Neurológicos Menos Freqüentes:

- Sinais cerebelares; atrofia óptica; surdez; nistagmo; déficit de outros nervos cranianos; tremor de mãos; ausência ou diminuição do reflexo aquiliano.

- Crises convulsivas, déficit cognitivo, demência ou comprometimento da consciência são raros.

Outras Manifestações Neurológicas:

- Atrofia muscular; fasciculação (rara); polimiosite; neuropatia periférica; polirradiculopatia; neuropatia de nervos cranianos; meningite; encefalopatia.

Manifestações Sistêmicas Não Neurológicas que podem estar associadas com HAM/TSP:

- Alveolite pulmonar; uveíte; síndrome de Sjögren; artropatia; vasculite; ictiose; crioglobulinemia; gamopatia monoclonal; leucemia / linfoma de células T do adulto.

Diagnóstico Laboratorial:

- Presença de anticorpos anti-HTLV-1 ou de antígenos no sangue e no LCR.

- LCR pode apresentar pleocitose linfocitária moderada.

- Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e / ou no LCR.

- Pode ocorrer hiperproteinorraquia leve a moderada.

- Isolamento viral quando possível no sangue e / ou no LCR.

Ao longo desses anos, entretanto, a experiência de profissionais desse domínio tem crescido, o que suscitou uma reavaliação crítica das diretrizes diagnósticas da HAM/TSP. Por essa razão, reuniram-se, em diferentes momentos, os neurologistas brasileiros, com a participação valiosa de colegas de outros países da América do Sul, Europa e EUA, com o intuito de discutir e propor um modelo de HAM/TSP que considere níveis de definição diagnóstica como possível, provável e definida, segundo os sintomas



mielopáticos, achados sorológicos e moleculares, além da exclusão de outras condições clínicas semelhantes (de Castro-Costa et al., submetido para publicação).

Nesse sentido, foram propostos os seguintes níveis de definição diagnóstica:

Definido

1. Paraparesia espástica progressiva, não-remissiva, associada à marcha suficientemente comprometida para ser percebida pelo próprio paciente. Sintomas ou sinais sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, permanecem sutis e sem nível sensitivo. Sinais ou sintomas esfinterianos anais e urinários podem ou não estar presentes;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

Provável

1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia dos membros inferiores ou sinal de Babinski com ou sem sinais sensitivos sutis ou bexiga neurogênica isolada confirmada por testes urodinâmicos;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR;
3. Exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

Possível

1. Apresentação clínica completa ou incompleta;
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou LCR, confirmados por Western blot e/ou detecção do DNA proviral no sangue e/ou LCR;
3. Não exclusão de outras condições que se assemelham à HAM/TSP.

O modelo proposto considera os principais tópicos salientados pelos critérios da OMS e permite uma melhor definição prospectiva dos pacientes com HAM/TSP, constituindo-se num instrumento complementar aos critérios da OMS, útil para seguimento clínico-terapêutico.

Quadro Clínico

Sabemos que a transmissão da infecção pelo HTLV-1/2 pode ser por via vertical (materno-infantil) e horizontal (transfusão sangüínea, relação sexual, compartilhamento de seringas), além de outras mais raras como transplantes de órgãos (Nakatsuji et al., 2000; Osman, 2003; Toro et al., 2003).

A contaminação pelo HTLV-1 não representa obrigatoriamente o surgimento de manifestações clínicas. No Japão, estima-se que, nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, o risco do desenvolvimento de ATL seja de 1/10.000 (Takatsuki, 1989) e o de HAM/TSP de 1/1.500 ou 1/2.000 (Sonoda et al., 1989). Na Martinica, Vernant (1996) constatou um risco muito mais elevado de HAM/TSP, de 5%. Nos Estados Unidos da América, Orland et al. (2003) constataram o surgimento de HAM/TSP em 3,7% de 160 doadores de sangue soropositivos para HTLV-1.

Curiosamente, a concomitância de HAM/TSP e de ATL num mesmo indivíduo é de ocorrência excepcional (Freitas et al., 1997), refletindo a diversidade do mecanismo fisiopatológico envolvido em cada uma delas (Barmak et al., 2003).

A elevada freqüência de indivíduos soropositivos sadios em áreas endêmicas sugere que a infecção pelo HTLV-1 não seja o único fator determinante para o desenvolvimento de HAM/TSP ou de ATL, e que haja a participação de diferentes co-fatores. Entre estes, a rota de contaminação, a carga proviral no sangue e no LCR, a expressão elevada da proteína viral Tax e as características do hospedeiro na resposta imunológica têm merecido destaque, embora ainda não esteja plenamente esclarecido o papel de cada um deles na expressão clínica do indivíduo infetado (Daenke et al., 1990; Nishimura et al., 1993; Niewiesk et al., 1994; Usuku et al., 1988 e 1990; Jeffery et al., 1999; Gessain et al., 1989 e 1990; Kira et al., 1991; Kubota et al., 1994; Richardson et al., 1990; Yoshida et al., 1989; Hashimoto et al., 1998; Hira et al., 1994; Jacobson et al., 1990; Levin & Jacobson, 1997; Osame, 2002; Nagai et al., 1998, 2002 e 2003; Jacobson, 2002; Barmak et al., 2003; Montanheiro et al., 2005; Shuh et al., 2005; Lezin et al., 2005; Araújo et al., 2005; Olindo et al., 2005; Nobuhara et al., 2006).

O nível de carga proviral pode estar relacionado com a evolução e o prognóstico da doença (Matsuzaki et al., 2001; Takenouchi et al., 2003) e seu aumento no LCR pode ser de importância (Nagai et al., 2001).



Outro aspecto intrigante e ainda obscuro da infecção pelo HTLV-1 é a grande variabilidade do período de incubação: de poucos meses a várias décadas.

HAM/TSP acomete indivíduos predominantemente na 4ª e na 5ª décadas de vida e, raramente, antes dos 20 ou após os 70 anos. Entretanto, há relatos de casos juvenis e infantis (Araújo et al., 2002; de Oliveira et al., 2004). Há preponderância do sexo feminino sobre o masculino, na proporção de 2,5:1 a 3:1. É observado com elevada frequência em negros, mulatos e amarelos, embora não seja infrequente nos caucasianos.

O quadro clínico é de início insidioso e de caráter lentamente progressivo, com diminuição gradual da força muscular dos membros inferiores, associada a dores lombares e queixas sensitivas leves do tipo parestesia nas pernas e nos pés. Escalas de avaliação da incapacitação, tais como EDSS, Escala de Osame e ASIA, têm sido empregadas para pacientes com HAM/TSP. Mais recentemente, uma escala funcional (medida de independência funcional) tem sido proposta (Franzoi et al., 2005). Surgem, na evolução, queixas autonômicas do tipo urgência miccional, incontinência ou retenção urinária, constipação intestinal, diminuição da libido e da potência sexual. Esse último sintoma pode alcançar valores de 88% em HAM/TSP (Castro et al., 2005). Os sinais de envolvimento do trato piramidal são as principais alterações semiológicas: paraparesia crural com espasticidade, exacerbação dos reflexos profundos, clônus, sinal de Babinski e outros sinais de liberação piramidal. Observa-se, frequentemente, a presença de hiperreflexia profunda também nos membros superiores, associada ao sinal de Hoffmann. As anormalidades objetivas da sensibilidade, quando presentes, restringem-se à hipopalestesia distal. A presença de um nítido nível sensitivo torácico é um achado excepcional, a ponto de ser considerado, por vários pesquisadores, como critério de exclusão do diagnóstico de HAM/TSP. No Brasil, no entanto, os achados clínicos podem apresentar algumas peculiaridades: Araújo et al. (1993b, 1993c) constataram que 14,7% dos pacientes com HAM/TSP apresentavam um nível sensitivo. Embora na evolução do quadro possa surgir leve atrofia muscular dos membros inferiores por desuso, há relatos de quadro semelhante à esclerose lateral amiotrófica (Kuroda & Sugihara, 1991; Nakagawa et al., 1995; Matsuzaki et al., 2000; Kiwaki et al., 2003; Silva et al., 2005).



Habitualmente, a evolução é lenta e progressiva, com duração de muitos anos. Araújo et al. (1995) ressaltaram, contudo, que a evolução do comprometimento neurológico não é uniforme ao longo do tempo, ocorrendo predominantemente durante o primeiro ano da doença, tornando-se relativamente estável nos anos subseqüentes. Corroborando estes achados clínicos, há uma tendência de diminuição da intensidade das alterações do LCR, ou mesmo de normalização, após o segundo ano de evolução da doença (Moreno-Carvalho et al., 1995).

A idade de início dos sintomas pode influir na velocidade de progressão da doença. Os pacientes com início dos sintomas antes dos 15 anos de idade apresentam uma progressão mais lenta em contraposição àqueles com início após os 60 anos, cuja evolução é mais rápida (Nakagawa et al., 1995).

Lima et al. (2005) constataram que a velocidade de progressão é influenciada também pelo sexo, sendo maior na mulher que no homem, particularmente nas que tiveram o início da doença antes da menopausa.

Ocasionalmente, podem ser encontrados quadros neurológicos alternativos, como o envolvimento do sistema nervoso periférico, associado (Kiwaki et al., 2003; Said et al., 1988) ou não (Ito et al., 1999; Leite et al., 2004) à mielopatia.

A co-infecção com HIV parece favorecer o surgimento de lesão medular em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Casseb et al., 1997; Harrison et al., 1997), embora não altere o nível de carga proviral de HTLV-1 (Césaire et al., 2001).

Dez anos após a instalação da doença, cerca de 30% dos pacientes estão paraplégicos e confinados ao leito.

Manifestações neurológicas extra-medulares

Embora o comprometimento medular seja a característica mais marcante, os pacientes com HAM/TSP podem apresentar evidências clínicas e laboratoriais de envolvimento neurológico extra-medular. Assim, alguns pacientes apresentam tremor de intenção, ataxia cerebelar, hipoacusia, atrofia óptica (Araújo et al., 1993b), ptose palpebral e lesão do nervo facial. Embora a função cognitiva tenha sido descrita como normal (Menna-Barreto et al., 1998), Nakagawa et al. (1995) constataram déficit intelectual em 8 dos 15 pacientes



avaliados através de provas específicas. Kira et al. (1997) relataram maior frequência de demência vascular em indivíduos soropositivos para HTLV-1. A presença do envolvimento encefálico pode ser confirmada através da detecção de múltiplas áreas de hipersinal em T2 na substância branca na ressonância magnética (Kira et al., 1991a; Melo et al., 1993; Kuroda et al., 1995; Ferraz et al., 1997), cuja frequência pode ser elevada. Nakagawa et al. (1995) constataram uma frequência de 69%; no Brasil, Ferraz et al. (1997) de 52%. A similaridade destas lesões com as da esclerose múltipla pode, por vezes, dificultar o diagnóstico diferencial e, com o intuito de distingui-las, Godoy et al. (1995) e Howard et al. (2003) descreveram algumas de suas peculiaridades.

Recentemente, em nosso país, Silva et al. (2003) confirmaram, através da aplicação de extensa bateria de testes neuropsicológicos, que a infecção pelo HTLV-1 está associada a déficit cognitivo leve em comparação aos indivíduos do grupo controle.

Puccioni-Sohler et al. (2005) relataram síndrome parkinsoniana como complicação da infecção pelo HTLV-1.

Excepcionalmente, a manifestação clínica de HAM/TSP tem caráter agudo, sob a forma de encefalomielite (Tachi et al., 1992), com intensa reação inflamatória não apenas do encéfalo e medula, mas também da musculatura esquelética, glândulas salivares, adrenal e hipófise (Puccioni-Sohler et al., 2003).

Em alguns casos podem surgir sinais indicativos de neuropatia periférica: disestesia plantar, hipoestesia em bota e abolição do reflexo aquiliano (Said et al., 1988; Osame et al., 1990; Gessain & Gout, 1992; Kiwaki et al., 2003) ou de envolvimento da musculatura esquelética (Inose et al., 1992; Gabbai et al., 1994; Higuchi et al., 1995; Waclawik et al., 1996; Ozden et al., 2001), mais frequentemente nos pacientes do Caribe e da América do Sul do que do Japão e da África (Smadja et al., 1995). No Brasil, Nascimento et al. (1995) constataram evidências clínicas de comprometimento de nervos periféricos em 70% de 30 pacientes com HAM/TSP. O envolvimento do sistema nervoso periférico pode ser melhor caracterizado através de investigação através de exames complementares. Nakagawa et al. (1995) constataram que, embora apenas um dos 213 pacientes com HAM/TSP apresentasse diagnóstico definido de polineuropatia periférica, 43,7% dos casos apresentavam anormalidades subclínicas nos exames eletrofisiológicos. Recentemente, Leite et al. (2004) documentaram o envolvimento de nervos periféricos em 6,2% de 335

indivíduos soropositivos para HTLV-1, na ausência de HAM/TSP, sugerindo que o espectro do envolvimento neurológico poderia ser mais amplo que o previamente suposto.

Nascimento et al. (1998) relataram dois casos de polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

Há também evidências de envolvimento do sistema nervoso autônomo: Takayanagui et al. (1995) relataram distúrbios do sistema nervoso simpático através do exame da Resposta Simpática Cutânea. O comprometimento autonômico pode representar, ocasionalmente, a manifestação inaugural de HAM/TSP: Oliveira et al. (1998) relataram um paciente com insuficiência erétil precedendo a instalação do déficit motor. Recentemente, Alamy et al. (2001) constataram elevada frequência de diferentes distúrbios autonômicos nos pacientes com HAM/TSP, predominantemente do sistema nervoso simpático.

Manifestações sistêmicas

Pacientes com HAM/TSP podem apresentar a associação de várias doenças auto-imunes sistêmicas como: vasculite necrotizante, alveolite linfocitária (Mattos et al., 1993 e 1995), uveíte (Buggage, 2003), ceratite intersticial (Merle et al., 2001), diversas anormalidades dermatológicas (Araújo et al., 1995; Lenzi et al., 2003; Milagres et al., 2003; Watanabe et al., 2004; Primo et al., 2005; Bittencourt et al., 2006), doença de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Sjögren (Nakamura et al., 2000), poliartropatia, crioglobulinemia, polimiosite, gamopatia monoclonal, pseudo-hipoparatiroidismo (Yoshida et al., 1993; Fritzen et al., 2001), lupus eritematoso sistêmico (Takayanagui et al., 1997; Ijichi et al., 1999), nefrite lúpica (Wakui et al., 2005), osteoporose (Schachter et al., 2003); doença de Behçet (Kanazawa et al., 1993) entre outras, nas mais variadas combinações (Pinheiro et al., 1995; Furuya et al., 1998). Nakagawa et al. (1995), avaliando 213 pacientes com HAM/TSP, constataram síndrome de Sjögren em 25%, artropatia em 15,4% e uveíte em 3,8% dos casos. Estes quadros podem estar associados até mesmo com lesões neurológicas extra-medulares: Douen et al. (1997) relataram um caso apresentando polimiosite, neuropatia periférica e lesões na substância branca cerebral na ausência de paraparesia espástica.



HAM/TSP no Brasil

HAM/TSP é freqüente no Brasil, havendo relato de sua detecção em praticamente todas as regiões do país, nas mais diversas localidades: Ribeirão Preto, São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Recife, Fortaleza, Vitória, Porto Alegre, Belo Horizonte, Florianópolis, Aracaju, Belém, entre outras (Spina-França et al., 1990; Takayanagui et al., 1991, 1994 e 1995; Castro-Costa et al., 1991, 1994 e 1995; Araújo, 1992; Araújo et al., 1992 e 1993; Meireles et al., 1992; Moreno-Carvalho et al., 1992; Lessa et al., 1993; Mattos et al., 1993; Melo et al., 1992 e 1993; Cavalcanti et al., 1993; Almeida et al., 1994; Andrade-Filho et al., 1996; Corrêa et al., 1994; Domingues et al., 1995 e 1997; Leite et al., 1994; Vaz et al., 1994; Vieira & Barros, 1994; Puccioni-Sohler et al., 1995; Gomes et al., 1995; Menna-Barreto et al., 1995; Haussen & Vecino, 1995; Vallinoto et al., 1997; Segurado et al., 1998; Coral et al., 1998; Oliveira & Melo, 1998; Puccioni-Sohler et al., 1999 e 2001; Castro-Costa et al., 2002; Ribas et al., 2002; Leite et al., 2003; Montanheiro et al., 2005; Araújo et al., 2005).

Numa meta-análise das publicações brasileiras, Castro-Costa et al. (1994) contabilizaram, até 1994, 433 casos de Paraparesia Espástica Tropical, sendo 157 deles soropositivos para HTLV-1.

Araújo & Andrada-Serpa (1996) realizaram o primeiro estudo multicêntrico de HAM/TSP no Brasil, avaliando 163 pacientes de Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, Curitiba e Porto Alegre. Houve predomínio em mulheres no nordeste; de brancos nas regiões sul e sudeste e de mulatos na região nordeste. Quanto aos prováveis meios de transmissão, houve predomínio de doenças sexualmente transmissíveis na região sudeste e de drogas endovenosas no sul. Embora as características clínicas fossem semelhantes às descritas na literatura, houve maior freqüência de comprometimento da sensibilidade nos pacientes brasileiros.

O Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas do Sistema Nervoso da Academia Brasileira de Neurologia (Takayanagui et al., 1998) realizou um estudo multicêntrico sobre as características de HAM/TSP de pacientes procedentes das seguintes localidades: Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Ribeirão Preto, Curitiba e Porto Alegre. Do total de 360 casos, 59% eram do sexo feminino; 53% da cor branca, 34% mulata e 13% negra. A idade de início dos sintomas variou de 9 a 71 anos (média: $44 \pm 11,3$ anos e mediana:



45 anos). Antecedentes de transfusão sangüínea foram relatados por 19,7%, uso de drogas ilícitas endovenosas por 5% e homo e/ou bissexualismo por 1,9% (tabela 2). A escala de Kurtzke variou de 1 a 8,5 (mediana: 7), não havendo diferenças significativas entre as várias regiões do país. As tabelas 3 e 4 apresentam as principais anormalidades do exame neurológico e as manifestações sistêmicas associadas à HAM/TSP.

Tabela 2. Antecedentes dos 360 pacientes com HAM/TSP no Brasil

Região	Nº de Casos	Transfusão Sangüínea (%)	Drogas Endovenosas (%)	Homo e/ou Bissexualismo (%)
Sudeste	242	19	4,9	1,2
Nordeste	108	18,5	4,6	3,7
Sul	10	50	10	-
Total	360	19,7	5	1,9

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de HAM/TSP engloba: paraparesia espástica familiar, mielopatia vacuolar da AIDS, forma medular crônico-progressiva da esclerose múltipla (tabela 5), compressão da medula espinal, a mielopatia associada ao HTLV-2, entre outros e, particularmente no Brasil, a mielorradiculopatia esquistossomótica (Araújo, 1992). Outras condições semelhantes incluem deficiência de folatos e B12, neurosífilis, mielopatias por parasitas (neuroesquistossomose, neurocisticercose, etc.). Os pacientes com paraparesia espástica de evolução crônica com negatividade na pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 não são, a princípio, classificados como HAM/TSP, devendo a correta etiologia ser investigada exaustivamente (Araújo, 1994). Há, no entanto, a possibilidade, excepcional, de detecção de HTLV-1 apenas por PCR em pacientes apresentando negatividade nas provas de ELISA e Western blot (d'Auriol et al., 1990). Esta situação, confirmada por Nishimura et al. (1993), constitui uma dificuldade na correta delimitação de HAM/TSP.

Tem havido descrição de um número crescente de quadros clínicos cuja associação ao HTLV-1 é altamente questionável, requerendo confirmação: miastenia gravis (Fukui et al., 1994), acidente vascular cerebral (Smith et al., 1993), tireoidite de Hashimoto (Kawai et al., 1992), hidrocefalia congênita

(Tohyama et al., 1992), neurite óptica retrobulbar (Yoshida et al., 1997). Devemos evitar a noção demasiadamente simplista de que a simples detecção de anticorpos anti-HTLV-1 possa definir o diagnóstico (Yasuda, 1993).

Tabela 3. Anormalidades neurológicas detectadas em 360 pacientes com HAM/TSP

Anormalidades Neurológicas	Nº de Casos	%
Hiperreflexia patelar	336	93,3
Espasticidade MIs	307	85,2
Paresia MIs	303	84,1
Sinal de Babinski	300	83,3
Incontinência urinária	260	72,2
Hiperreflexia MSs	243	67,5
Constipação intestinal	190	52,8
Parestesia MIs	157	43,6
Paresia MSs	13	3,6
Polimiosite	9	2,5
Síndrome cerebelar	4	1,1
Polineuropatia	3	0,8

Legenda: MIs - membros inferiores; MSs - membros superiores

Tabela 4. Principais manifestações sistêmicas detectadas em 360 pacientes com HAM/TSP

Manifestações Sistêmicas	Nº de Casos	%
Xerodermia	18	5
Poliartralgia	5	1,4
Uveíte	4	1,1
Leucemia/linfoma	3	0,8
Lupus eritematoso sistêmico	2	0,5
Eritrodermia	2	0,5
Síndrome de Sèzary	1	0,2
Alveolite linfocitária	1	0,2
Síndrome de Sjögren	1	0,2

Tabela 5. Diagnóstico Diferencial de HAM/TSP e Esclerose Múltipla (Khan et al., 2001)

Sintomas	HAM/TSP	Esclerose Múltipla
Paraparesia precoce	Comum	Incomum
Neurite óptica	Rara	Comum
Nistagmo	?	Comum
Surto e remissão	?	Comum
Sinal de Babinski	Precoce	Tardio
Distúrbio vesical	Precoce	Habitualmente tardio
Lesões RM encéfalo		
Supratentoriais	Poucas	Numerosas
Tronco encefálico	Incomum	Comum
Cerebelo	?	Comum
Medula cervical	Incomum	Comum

Nomenclatura

Do ponto de vista nosológico, há questionamentos sobre a propriedade da atual denominação (Mielopatia Associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical) por haver, em muitos pacientes, evidente envolvimento encefálico e do sistema nervoso periférico e por não ser geograficamente restrita a regiões tropicais. A alternativa proposta de **Encefalomieloneuropatia pelo HTLV-1** (Rodgers-Johnson et al., 1990) é, por sua vez, insatisfatória por não abranger o envolvimento sistêmico, não neurológico, acima descrito.

Outras denominações têm sido propostas, tais como **Síndrome do HTLV-1** (Takayanagui, 1994), **Doença Neurológica Associada ao HTLV-1** (Jacobson, 2002; Jernigan et al., 2003; Goon et al., 2003; Yamano et al., 2004; Takenouchi et al., 2004; Oh et al., 2005), **Doença Neuroimunológica Associada ao HTLV-1** (Yamano et al., 2005) e **Complexo Neurológico do HTLV-1** (Silva et al., 2006).

Tentativas terapêuticas

Não há, até o presente momento, qualquer terapêutica específica e comprovadamente eficaz para HAM/TSP. As pesquisas até agora realizadas podem ser consideradas metodologicamente inadequadas, não havendo um consenso quanto ao melhor medicamento ou procedimento terapêutico a ser adotado. Esta dubiedade é justificada pelo conhecimento ainda impreciso dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e as diversas tentativas terapêuticas têm sido norteadas fundamentalmente no controle do suposto processo imunomediado.

Assim, as primeiras tentativas terapêuticas foram realizadas com os corticosteróides. Osame et al. (1990) administraram prednisolona por via oral, na dose inicial de 60-80 mg em dias alternados durante 2 meses, com redução mensal de 10 mg durante 6 meses e manutenção de 5 mg/dia por mais 3 meses. Cinquenta e nove (90,8%) dos 65 pacientes apresentaram resposta favorável, particularmente aqueles com menor grau de comprometimento neurológico ou com antecedentes de transfusão sangüínea. A melhora clínica, no entanto, não foi duradoura, havendo uma tendência à piora após a interrupção da corticoterapia. Outros estudos revelaram não haver diferenças, a longo prazo, na progressão da doença entre os pacientes recebendo ou não corticoterapia. Um outro estudo demonstrou ocorrer progressão de lesões da substância branca na ressonância nuclear magnética apesar da corticoterapia (Kira et al., 1991).

O único paciente recebendo metilprednisolona por via endovenosa (1 g/d por 3 dias) no estudo de Osame et al. (1990) apresentou uma resposta favorável, mas de caráter fugaz, perdurando por apenas 2 semanas. O insucesso da pulsoterapia foi confirmado por outros pesquisadores (Gout et al., 1989; Duncan & Rudge, 1990; Araújo et al., 1993).

A plasmaferese apresentou resultados animadores (Matsuo et al., 1988; Osame et al., 1990; Nakagawa et al., 1995), mas seu efeito benéfico foi apenas transitório (Matsuo et al., 1988). Mais recentemente, houve novo relato de benefício com essa modalidade terapêutica (Narukawa et al., 2001).

A gamaglobulina em altas doses, utilizada com sucesso em algumas doenças imunomediadas, foi testada por Kuroda et al. (1991) (10 g/d em 10 pacientes e 400 mg/d em outros 4, durante 5 dias consecutivos) com resultados

benéficos em 10 dos 14 pacientes. A melhora da força muscular e do controle vesical perdurou, no entanto, apenas por algumas semanas. Os autores observaram também que a melhora clínica ocorreu predominantemente nos pacientes apresentando títulos mais elevados de anticorpos anti-HTLV-1 e naqueles com lesões mais acentuadas na ressonância magnética do encéfalo.

O interferon- α ($1,5-9,0 \times 10^6$ UI/d durante 4 semanas, por via intramuscular), com provável ação anti-retroviral e imunomoduladora, propiciou melhora clínica de 64,7% dos 17 pacientes analisados por Shibayama et al. (1991), num estudo aberto, não randomizado e não controlado. Kuroda et al. (1992) observaram também melhora em 71% dos pacientes com a administração de 3×10^6 UI/d durante 28 dias. De forma similar, Izumo et al. (1996), num estudo multicêntrico no Japão, duplo-cego, randomizado e controlado, constatarem respostas consideradas boas ou excelentes em 66,7% com a administração de 3×10^6 UI/d por 28 dias. Entretanto, estes estudos tiveram um tempo de seguimento extremamente curto, com a avaliação final restrita ao período de 4 semanas após o término do tratamento (Izumo et al., 1996). Yamasaki et al. (1997) preconizaram a administração de 6×10^6 UI/d por 2 semanas e, a seguir, 3 vezes/semana durante 22 semanas, obtendo melhora clínica em 5 dos 7 casos; o tempo de seguimento variou de 3 a 6 meses após o tratamento. Interferon- α voltou a ser utilizado mais recentemente, mas em séries pequenas de casos (Feng et al., 2003; Saito et al., 2004).

Interferon- $\alpha 1a$, utilizado amplamente e de forma exitosa no tratamento imunomodulador da esclerose múltipla, foi testado em 12 pacientes com HAM/TSP em doses crescentes por 28 semanas (Oh et al., 2005). Apesar da redução da frequência de células T CD8⁺ específicas para Tax, este estudo aberto não evidenciou redução significativa da carga proviral de HTLV-1.

Entre as drogas antivirais, a zidovudina (AZT), um potente inibidor da transcriptase reversa e da replicação *in vitro* do HTLV-1, seria uma droga potencialmente benéfica na HAM/TSP. Entretanto, num estudo aberto realizado por Gout et al. (1991), 5 pacientes recebendo 0,5 ou 1g/d de AZT durante 6 meses não apresentaram a melhora esperada. Em outro estudo aberto, Sheremata et al (1993) administraram 2 g/d de AZT durante 4 semanas e, a seguir, 1 g/d por mais 20 semanas a 10 pacientes. Constataram diminuição da média da escala de incapacidade de Kurtzke de 5,5 para 4,0 em 7 pacientes; entretanto, esta melhora perdurou apenas por um curto período, desaparecendo,



em praticamente todos, com a interrupção da medicação. A lamuvidina, utilizada isoladamente ou em associação com AZT também não revelou resultados animadores (Taylor et al., 1999; Machuca et al., 2001). O mesmo insucesso foi observado com aciclovir por via endovenosa (30 mg/kg/d, por 10 dias) em 2 pacientes (Gout et al., 1989).

A heparina é um recurso alternativo na terapêutica da esclerose múltipla pela limitação da migração de linfócitos T pela barreira hematoencefálica e por sua capacidade de inibir a indução da encefalomielite alérgica experimental. A heparina foi empregada na terapêutica de HAM/TSP com o propósito de inibir o processo imunológico mediado pelos linfócitos T. Nagasato et al. (1993) utilizaram 5.000 UI/d de heparina, por via endovenosa, durante 9 a 93 dias em 10 pacientes com HAM/TSP, num estudo aberto, não controlado e de curta duração. Os pacientes receberam soro fisiológico previamente ao início do esquema terapêutico na tentativa de reduzir o efeito placebo. Os autores concluíram que 7 dos 10 pacientes obtiveram melhora; entretanto, uma análise mais criteriosa dos resultados revela que apenas 3 deles evidenciaram alguma melhora clínica mensurável pela escala de incapacidade empregada (Matsuo et al., 1988).

Danazol, um andrógeno sintético, tem sido utilizado no tratamento de anemia hemolítica e de outras doenças autoimunes. Harrington et al. (1991) e Melo et al. (1992) constataram o efeito benéfico nos pacientes com HAM/TSP, possivelmente pela ação do danazol sobre as funções imunológicas. Melo et al. (1992), avaliando 8 pacientes, constataram melhora do controle vesical em todos e da força muscular em 7 deles, com maior êxito em mulheres.

A pentoxifilina, administrada por via oral, propiciou melhora da espasticidade e da dificuldade motora em 13 dos 15 pacientes avaliados por Shirabe et al. (1997).

Outros procedimentos terapêuticos, como a administração intratecal de hidrocortisona, azatioprina (Osame et al., 1990), ciclofosfamida (Engel et al., 1990; Misra et al., 1994), vitamina C em altas doses (Kataoka et al., 1993), mostraram-se também promissores, mas os estudos foram também abertos e não controlados.

Nakagawa et al. (1996), avaliando a experiência acumulada no tratamento de 200 pacientes com HAM/TSP no Japão, constataram melhores

resultados com predisolona oral (69,5%), linfocitoforese / plasmaferese (43,8%), hidrocortisona intratecal (40%), metilprednisolona endovenosa (30%), interferon- α (23,3%), azatioprina (22,2%) e vitamina C (20%).

Mais recentemente, Matsuzaki et al. (2005) realizaram estudo não-controlado com iogurte contendo *Lactobacillus casei* cepa Shirota e observaram melhora da espasticidade e dos distúrbios urinários em pacientes HAM/TSP, porém, estudos ulteriores são necessários.

Araújo et al. (1995) constataram que a evolução do comprometimento neurológico ocorre predominantemente durante o primeiro ano da doença. Os pacientes com menor tempo de evolução seriam, a princípio, melhores candidatos à obtenção do êxito do que aqueles com quadro clínico mais avançado. Araújo (1998) propôs um algoritmo de conduta terapêutica, incluindo medidas de cunho sintomático e tentativas de tratamento específico, de acordo com o tempo de evolução e celularidade no LCR. Assim, um esquema mais agressivo com corticosteróides seria indicado aos pacientes com menos de dois anos de evolução e/ou pleocitose no LCR. Na eventualidade da constatação do processo inflamatório em atividade na medula espinhal através da ressonância magnética, Silva et al. (2004) recomendam a administração endovenosa de drogas antiinflamatórias potentes, tais como a metilprednisolona. De forma similar, Nagai et al. (2002) recomendam doses elevadas de metilprednisolona (500-1000 mg/dia, EV, por 3 dias) na fase inicial, particularmente nos pacientes apresentando rápida progressão clínica ou elevada carga proviral de HTLV-1 ou alta taxa de neopterin no LCR. Se a corticoterapia não for exequível, o grupo de Kagoshima recomenda outras medidas imunossupressivas ou imunomoduladoras, tais como a administração de interferon- α (Nagai et al., 2002). Em contraposição, aqueles com mais de dois anos de evolução e com número normal de células no LCR receberiam vitamina C e pentoxifilina.

Os trabalhos até agora publicados não permitem uma conclusão definitiva sobre o melhor procedimento terapêutico na HAM/TSP. Nenhum deles preenche totalmente os requisitos de um estudo ideal: controlado, randomizado, duplo-cego, número expressivo de casos e um período prolongado de seguimento evolutivo pós-tratamento. Apesar das limitações metodológicas, as avaliações prévias podem ser úteis para o planejamento mais adequado dos futuros protocolos terapêuticos. Os melhores resultados



foram obtidos, na maioria dos estudos, nos pacientes com menor grau de comprometimento neurológico e com menor duração do quadro clínico.

A via de contaminação pode desempenhar um papel importante na velocidade de progressão da doença, sendo mais rápida nos pacientes que se contaminaram através da transfusão sangüínea. Osame et al. (1990) constataram que o efeito benéfico dos corticosteróides foi observado predominantemente nos pacientes com antecedentes de transfusão sangüínea que naqueles com provável transmissão materno-infantil. Por conseguinte, o tempo de evolução e o modo de contaminação devem ser considerados na constituição dos grupos a serem analisados. Adicionalmente, alguns outros itens devem ser igualmente lembrados na elaboração dos protocolos de tratamento: uniformização da escala de mensuração da incapacidade e a possível participação de co-fatores ainda não totalmente esclarecidos: geográficos, étnicos, variação individual da resposta imunológica, predisposição genética, sexo, idade, situação sócio-econômica e nutricional, simultaneidade de verminoses intestinais, interação com outras doenças infecciosas e parasitárias, concomitância de manifestações sistêmicas, possível variação de linhagem viral, entre outros.

Dois fatores mais freqüentemente associados com HAM/TSP são carga proviral elevada e alta freqüência de linfócitos T citotóxicos CD8⁺ específicos contra HTLV-1, sugerindo que as interações imunológicas entre o vírus e o hospedeiro são determinantes no surgimento ou não de manifestações clínicas.

Embora haja uma associação entre carga proviral elevada nos indivíduos com HAM/TSP, não é incomum a ocorrência deste achado em indivíduos assintomáticos. Pode haver assintomáticos com carga proviral elevada e pacientes com HAM/TSP com níveis baixos, indicando que a carga proviral elevada não é nem necessária nem suficiente para causar HAM/TSP.

Asquith et al. (2005) ressaltam que o aumento da expressão de Tax pode ser mais relevante na patogênese de HAM/TSP e isto teria implicações terapêuticas no sentido de objetivar a redução da expressão de Tax mais que a carga proviral *per se*.

Tratamento sintomático

As medidas terapêuticas dirigidas ao alívio sintomático das dores e da espasticidade como baclofen, tizanidina, diazepam, bromazepam associadas à fisioterapia e outros procedimentos de reabilitação estão indicadas na

maioria dos pacientes e com resultados favoráveis. A ocorrência de infecção do trato urinário deve ser periodicamente investigada, pois a bexiga neurogênica é um fator predisponente; não raramente, a urgência miccional, a nictúria e a polaciúria se agravam na presença da infecção, melhorando com o tratamento antimicrobiano adequado.

A constipação intestinal pode ser contornada através de laxantes e de massagem abdominal (Liu et al., 2005).

Medidas preventivas

A ausência de uma terapêutica comprovadamente eficaz e a constatação de que HTLV-1 é também endêmico no Brasil, tornam imperiosa a implantação imediata de medidas de prevenção da transmissão. Entre as providências preconizadas pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention and the USPHS Working Group, 1993) merece destaque a obrigatoriedade da pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 nos Bancos de Sangue, com o intuito de prevenção da transmissão de HTLV-1 através da transfusão sanguínea. Esta medida foi adotada no Japão desde 1986 e nos Estados Unidos da América desde 1988. Sua efetividade pode ser ilustrada pelo não registro de qualquer caso de seroconversão entre os transfundidos no Japão, a partir de sua implantação (Yamaguchi, 1994). No Brasil, a portaria nº 1376 do Ministério da Saúde determinou a obrigatoriedade da pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 nos Bancos de Sangue, desde 19 de novembro de 1993.

Algumas recomendações do CDC, no entanto, devem ser melhor debatidas e particularizadas a cada país antes de sua implantação. Por exemplo, a proibição do aleitamento natural pelas mães soropositivas no Brasil e nos países em desenvolvimento, onde graçam a desnutrição e elevadas taxas de mortalidade infantil, pode acarretar mais prejuízos que benefícios.

Perspectivas

Os modelos de interpretação do processo saúde-doença vêm ampliando o quadro dos fatores ligados à ocorrência de doença. Nas infecções, a presença do agente biológico é causa essencial, mas não suficiente para o



desenvolvimento de doenças que exigem a contribuição de fatores coadjuvantes ou co-fatores. Este conceito de multifatorialidade é plenamente aplicável ao HTLV-1 e às doenças a ele relacionadas. O melhor conhecimento da história natural da infecção pelo HTLV-1, através de estudos de seguimento a longo prazo de indivíduos soropositivos em áreas endêmicas (Mueller et al., 1996), pode contribuir para a identificação mais precisa desses fatores.

A multiplicidade da expressão sintomatológica envolvida na infecção pelo HTLV-1 merece estudos sistematizados sobre o verdadeiro espectro clínico da infecção pelo HTLV-1 (Neves et al., 1996), com melhor definição dos critérios diagnósticos.

A falta de meios sensíveis para a adequada avaliação da atividade da doença é um desafio na análise de qualquer procedimento terapêutico de doenças neurológicas cronicamente progressivas, incluindo HAM/TSP, pois pode ocorrer inclusive total disparidade entre a melhora dos parâmetros laboratoriais e a clínica (Oh et al., 2005).

O estabelecimento de modelos animais (Ozden et al., 1996; Grossman et al., 1996; Tomaru et al., 1996; Castro-Costa, 1996; Endo et al., 1997; Castro-Costa et al., 1998) pode permitir o desenvolvimento de vacinas para prevenção da infecção pelo HTLV-1 e, particularmente, de doenças nos indivíduos já infectados (de Thé & Kazanji, 1996). O entusiasmo envolvido no desenvolvimento de vacinas contra o HTLV-1 não encontra mesmo respaldo na aplicação em ensaios clínicos, talvez pela baixa prevalência nos países industrializados e pela baixa frequência de consequências clínicas da infecção. Assim, naturalmente, os esforços devem continuar enfocando as medidas de prevenção na transmissão. O controle exitoso do *screening* nos bancos de sangue é incontestável e deve ser globalmente adotado. Da mesma forma, a verificação da infecção deve ser expandida para todos os casos de transplante de órgãos e tecidos.

Tendo em vista a elevada prevalência de doadores soropositivos nos bancos de sangue é perfeitamente previsível que HAM/TSP seja também endêmico no país. É fundamental que a pesquisa de HTLV-1 e de HAM/TSP seja amplamente implementada, permitindo melhor conhecimento da prevalência populacional no nosso meio. Seria HAM/TSP mais uma a engrossar o já imenso rol de doenças endêmicas no Brasil? Em contraposição às que ocorrem apenas nos países em desenvolvimento, o HTLV-1 e suas



conseqüências clínicas têm sido investigados universalmente e os maiores centros de pesquisa de todo o mundo estão firmemente engajados neste empreendimento. Poucas doenças tiveram o nível de desenvolvimento nas pesquisas científicas em tão curto espaço de tempo como o alcançado pelo HTLV-1 e HAM/TSP, ensejando o vislumbre de perspectivas promissoras para o futuro, particularmente quanto às medidas de prevenção e de tratamento.

Capítulo 9

A bexiga neurogênica na mielopatia pelo HTLV (HAM/TSP)

João Gabriel Ramos Ribas
Flávio Diniz Ribas

Introdução: sumário da anatomia e fisiologia da bexiga

A bexiga é um órgão cavitário musculomembranoso, podendo ser dividida em uma porção maior chamada corpo e uma menor constituída pelo trígono e o colo vesical. Possui quatro túnicas: serosa, muscular, submucosa e mucosa. A muscular é constituída de três camadas de musculatura lisa. Próximo ao colo vesical, junto à uretra proximal, essas fibras lisas se dispõem em um arranjo circular, permitindo-lhes agir como um esfíncter (esfíncter interno). À medida que a urina é armazenada na bexiga, a pressão vesical praticamente não se altera, pois o esfíncter mantém o seu tônus, impedindo a perda de urina. A uretra posterior (prostática e membranosa) chega até o esfíncter externo, estrutura constituída por músculo estriado e cuja contração impede a micção. A urina migra até a bexiga através dos ureteres que se inserem na parede vesical de forma oblíqua, em um trajeto intramural de 2 cm e dispondo-se nos ângulos do trígono vesical. A integridade dessa junção ureterovesical é necessária para a proteção do trato urinário superior contra o refluxo vésico-ureteral.

A bexiga tem por função armazenar e eliminar a urina produzida pelos rins. Ela deve ir armazenando a urina sob baixas pressões e o músculo detrusor deve se contrair para esvaziá-la, somente quando atingida a sua capacidade máxima, com concomitância de relaxamento dos esfíncteres.

O funcionamento da bexiga é condicionado pela interação do sistema nervoso autônomo através de neurotransmissores, de nervos somáticos, além da participação de centros superiores cerebrais.

A principal inervação eferente parassimpática se faz pelos nervos pélvicos, que são oriundos do plexo sacral, através de neurônios localizados na coluna intermediolateral dos segmentos sacrais de S2 a S4 e que se dirigem aos gânglios da parede vesical. Ele contém fibras tanto sensitivas que detectam a distensão da parede vesical quanto motoras que promovem a contração e o esvaziamento vesical. O neurotransmissor responsável é a acetilcolina e os receptores colinérgicos estão distribuídos por toda a parede da bexiga.

A inervação eferente simpática provém de núcleos da coluna intermédio-lateral da substância cinzenta localizados entre T10 e L2, possuindo ação inibitória sobre a bexiga. Através do nervo hipogástrico, neurônios simpáticos fazem sinapses com receptores beta (predominantes na porção superior do corpo, promovendo o relaxamento da musculatura lisa) e alfa (predominantes no colo vesical e uretra prostática, e que, quando estimulados, levam à contração da musculatura lisa, resultando em incremento da resistência infravesical). Isso permite o armazenamento da urina e o neurotransmissor envolvido é a norepinefrina.

Na fig. 1 está representada a distribuição desses receptores.

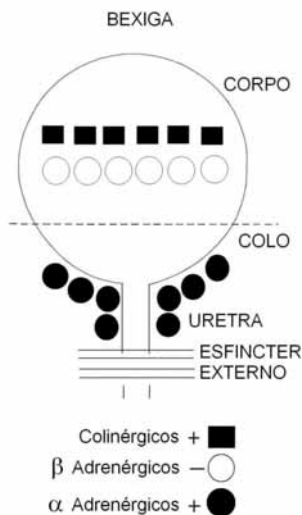


Fig 1. Esquema de distribuição predominante dos receptores colinérgicos e adrenérgicos na bexiga e uretra, com as ações características de contração (+) e relaxamento (-) das fibras musculares lisas. Modificado de Levi D'Ancona, 1995.

Finalmente, existem neurônios motores, oriundos do núcleo pudendo dos segmentos sacrais de S1 a S4 e que, através dos nervos pudendos, se dirigem ao esfíncter externo da bexiga.

A fig. 2 ilustra a inervação da bexiga e uretra por nervos periféricos.

O ato de urinar é voluntário ou reflexo, está sob controle medular, podendo ser facilitado ou inibido pelos centros cerebrais da micção (pontinos, tanto facilitadores quanto inibidores e corticais, predominantemente inibidores).

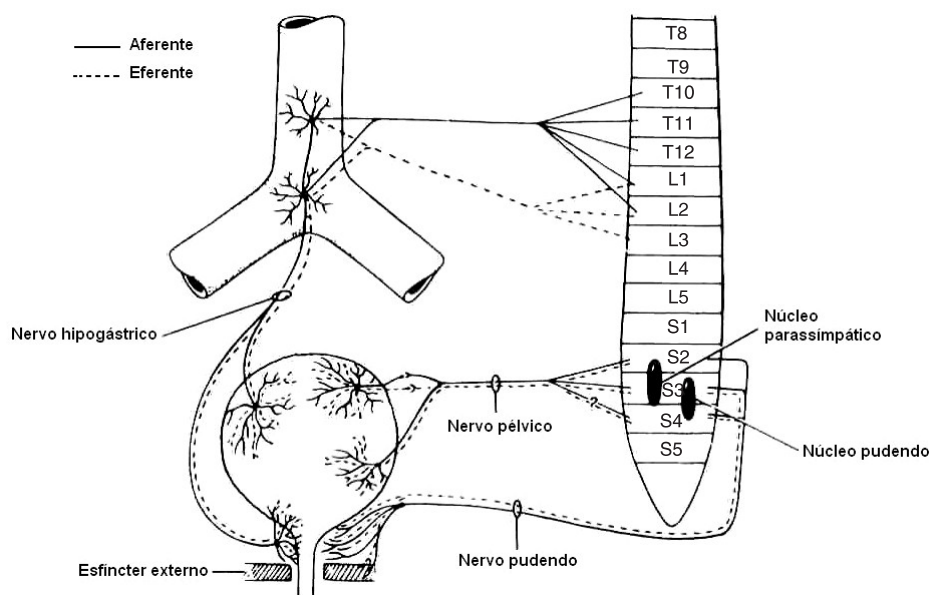


Fig 2. Inervação periférica da bexiga e da uretra. Modificado de Spinal Cord Medicine, 2002.

A disfunção vesical na HAM/TSP

A mielopatia pelo vírus HTLV desencadeia, ao longo de sua evolução, alterações na fisiologia da micção que se constituem em um dos maiores fatores de morbidade da doença.

A medula é acometida principalmente em seus segmentos torácico e lombo-sacro. Nas lesões crônicas, o achado radiológico é de atrofia medular. Na fig. 3 estão colocadas paralelamente imagens de uma medula normal e de

um portador de mielopatia por HTLV. Todas as funções abaixo do nível de lesão, sejam elas sensitivas, motoras ou autonômicas poderão estar comprometidas.

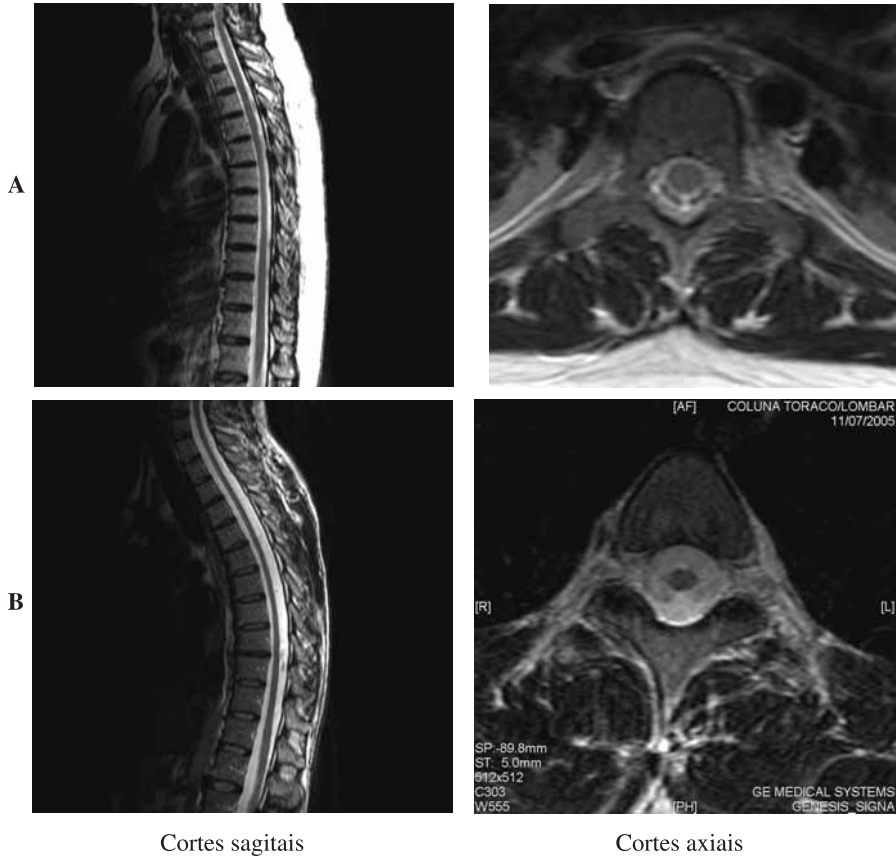


Fig 3. Imagens de RNM, seqüência ponderada em T2. A) Medula normal B) Medula atrófica.

A disfunção vesical pode ter múltiplas origens, dependendo do nível de lesão do SNC. Podem ser suprapontinas (AVC, neoplasias, doença de Parkinson, traumas crânio-encefálicos, doenças desmielinizantes etc), medulares (causadas por traumas, tumores, eventos vasculares patológicos, inflamações, hérnias discais etc.). Iremos nos deter principalmente nas lesões supra-sacrais não traumáticas, das quais a mielite por HTLV é uma típica representante.



Chamamos uma bexiga de hipoativa ou hipocontrátil quando, em decorrência de uma lesão medular baixa, a atividade detrusora não é suficiente para estabelecer e sustentar uma pressão intravesical que permita o seu total esvaziamento. Ela se torna hiperdistendida, contendo grandes volumes. Por sua vez, as lesões medulares supra-sacrais determinam o surgimento de uma bexiga com hiperatividade detrusora, na qual podem existir contrações de elevadas pressões, que o paciente não pode controlar, apesar de pequenos volumes em seu interior (bexiga com hiperatividade de origem neurogênica).

O momento em que o paciente começa a relatar alterações em seu comportamento vesical é variável. Temos observado pacientes com disautonomia vesical antecedendo as queixas motoras. Habitualmente ocorrem de modo paralelo ou manifestam-se mais tardiamente no evoluir da doença. Os relatos são de sensação de esvaziamento incompleto, de polaciúria, noctúria, urgência miccional ou urge-incontinência. Pacientes do sexo feminino sem o diagnóstico dessa mielopatia, podem ser submetidos a tratamento cirúrgico de incontinência vesical (perineoplastias e colposuspensão), obviamente sem bom resultado.

No ato de micção, os esfíncteres que controlam o fluxo de urina devem se abrir e a bexiga se contrair de modo simultâneo, possibilitando o seu total esvaziamento. A bexiga neurogênica pelo HTLV geralmente se manifesta com hiperatividade detrusora. Ocorre, em razão do processo inflamatório cronicamente estabelecido, uma interrupção da conexão dos níveis sacrais da medula com o centro pontino da micção, que coordena o sinergismo. Os centros sacrais se comportam de maneira reflexa, impedindo o adequado armazenamento vesical, ocasionando perdas urinárias esporádicas ou contínuas. O esfíncter uretral pode ser hiperativo, ou seja, existe uma contração involuntária simultânea àquela do detrusor, quando o seu relaxamento seria o evento esperado. A contração assíncrona do detrusor e da uretra constitui a dissinergia detrusor-esfincteriana.

O esfíncter externo também não se relaxa durante a micção, contribuindo para o aumento da pressão e do resíduo vesical.

A consequência final é o aumento das pressões intravesicais, extremamente deletérias para a anatomia e fisiologia da bexiga, e passível de comprometer a função dos ureteres e dos rins. As contrações involuntárias do músculo detrusor e o dissinergismo vésico-esfincteriano alteram a relação



volume-pressão intravesicais. Pequenos volumes urinários determinam rápida e progressiva elevação da pressão na bexiga.

Estando os mecanismos de defesa da bexiga comprometidos, surgem infecções urinárias de repetição e múltiplas complicações delas decorrentes, como se verá a seguir.

Complicações da bexiga neurogênica na HAM-TSP

A bexiga neurogênica está sempre sujeita à colonização bacteriana. Essa colonização pode se transformar em uma infecção ou cistite, mais comumente por bactérias gram-negativas intestinais. Bactérias gram-positivas e outras hospitalares podem também estar envolvidas. O quadro clássico de uma cistite aguda (disúria, algúria, polaciúria, dor suprapúbica, etc.) pode não estar presente nos pacientes com HAM/TSP, porque a sensibilidade vesical e/ou uretral pode estar comprometida. Sintomas como aumento de espasticidade e das perdas urinárias ou alteração macroscópica da urina levantam tal suspeita. A presença de sintomas e o isolamento bacteriano na urocultura são fundamentais para se diferenciar uma infecção que demanda tratamento orientado pelo antibiograma, de uma simples colonização que não exige terapêutica antimicrobiana. A recorrência de infecção se torna o evento mais comum, já que a resistência do urotélio estará continuamente comprometida.

Algumas bactérias são capazes de hidrolisar a uréia e determinar a formação de cálculos, como o *Proteus* e *Morganella*. A litíase vesical e/ou renal surge, então, como complicação que exige tratamento intervencionista, como a litotripsia endoscópica ou a céu aberto, e a litotripsia renal extra-corpórea. O próprio cálculo se torna fator de manutenção da infecção (fig. 4).

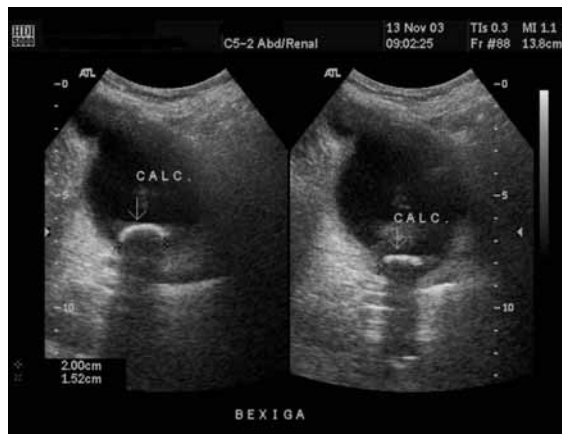


Fig 4. Ultra-som revelando cálculos na bexiga. Duas imagens hiperecogênicas (setas) no assoalho vesical, produzindo sombra acústica posterior.

As mudanças anatômicas no curso oblíquo dos ureteres na parede vesical (espessamento da parede e trabeculação, fig. 5) poderão torná-los incapazes de se ocluir. Em associação às cistites recorrentes, tornam-se eventos favorecedores de refluxo.

Pacientes com hiperatividade detrusora e dissinergismo vésico-esfincteriano podem desenvolver uma obstrução infravesical funcional, com elevada pressão intravesical.

A deterioração da função renal pelo refluxo decorre de pielonefrite recorrente, com o aparecimento de cicatrizes renais e hidronefrose.



Fig 5. Bexiga grosseiramente alterada pela hiperatividade detrusora detectada ao exame de uretrocistografia.

De acordo com a extensão do refluxo, pode-se classificá-lo radiologicamente em 5 estágios (fig. 6).



Fig 6. Uretrocistografia revelando refluxo vésico-ureteral grau 5, com contrastação dos ureteres em toda a sua extensão, da pelve e cálices renais.

As lesões crônicas de parênquima renal comprometem a sua habilidade em excretar as toxinas nitrogenadas decorrentes do metabolismo protéico, promovendo o aparecimento de insuficiência renal (fig 7).

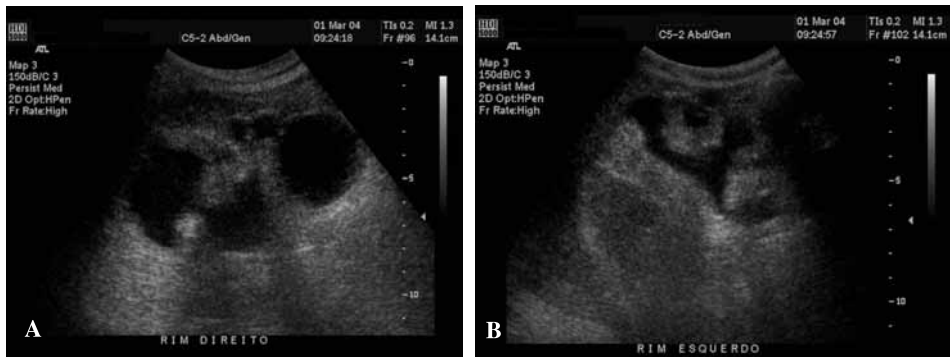


Fig 7. Nefropatia parenquimatosa crônica bilateral ao ultra-som. Corte longitudinal do rim direito (A) e do rim esquerdo (B) que têm dimensões reduzidas, contornos irregulares, apresentando adelgaçamento e aumento difuso da ecogenicidade cortical. Moderada dilatação do sistema pielocalicinal. Notam-se ainda cistos no rim direito (A). Paciente em terapêutica de substituição renal.



Recursos diagnósticos

A) Exames laboratoriais: Os prioritários são aqueles que contemplam a função do trato urinário. Como já mencionado, a urina da bexiga neurogênica está frequentemente colonizada, não demandando tratamento. Diagnosticando-se a infecção propriamente dita, através da clínica e exame rotineiro de urina, deve-se proceder a urocultura, para identificação da bactéria e sua sensibilidade aos antimicrobianos. Exames sanguíneos de rotina são o hemograma (avaliação de anemia, de infecção ativa) e as dosagens de uréia, creatinina, sódio e potássio séricos (monitoram a função renal). Evidentemente, outras análises sangüíneas serão particularizadas para cada paciente, de acordo com seu quadro clínico e sua faixa etária.

Diante de um caso sugestivo de sepsis de origem urinária, deve-se solicitar hemoculturas seriadas. Na vigência de nefropatia de refluxo com insuficiência renal crônica e retenção de toxinas nitrogenadas, são exames pertinentes: *clearance* de creatinina, cistatina C, cálcio, fósforo, paratormônio, proteinúria de 24h, gasometria arterial, etc.

B) Exames por imagem: O ultra-som dos rins e vias urinárias é fundamental para análise do sistema urinário. É um método não invasivo que, apesar de não mensurar a função renal em si, proporciona uma visão anatômica do trato urinário, além de revelar possíveis complicações como debris vesicais, litíase, hidronefrose e atrofia do parênquima renal. Pode ser complementado por tomografia computadorizada, caso necessário, para detalhar os achados patológicos.

Existem aparelhos de ultra-som portáteis (*bladder-scans*), que fazem a mensuração instantânea do volume vesical dos pacientes que julgam possuir micção fisiológica, e que fornecem informações precisas sobre a efetividade ou não de seu esvaziamento vesical.

A urografia excretora possibilita a visualização da anatomia e da função renal.

A uretrografia retrógrada é útil nos pacientes com suspeita de distúrbios uretrais (estenoses, fístulas e divertículos), com dificuldade de cateterização, que podem ser decorrentes de procedimentos urológicos prévios ou sondagens, aí incluída a sondagem vesical de demora.



A uretrocistografia miccional está indicada para confirmação de ureterohidronefrose e de refluxo vésico-ureteral.

É importante salientar que os exames radiológicos com contraste intravenoso só deverão ser realizados em pacientes com função renal preservada.

Outros métodos de diagnóstico por imagem estão disponíveis e sua indicação dever ser particularizada de acordo com o quadro clínico: uroressonância e métodos de medicina nuclear (cistografia radioisotópica, cintilografia renal, etc).

C) Cistoscopia: É um exame a ser aplicado a casos selecionados; permite extensão da propedêutica (ex: biópsias de lesões da mucosa vesical) e mesmo terapêuticas (terapêuticas intravesicais, litotripsias, uretrotomias, etc).

D) Urodinâmica: O estudo urodinâmico propicia a avaliação dinâmica e funcional da bexiga, seja em seu diagnóstico, seja em seu acompanhamento. Obtêm-se, através deste método, os registros gráficos da atividade da bexiga, do esfíncter uretral e da musculatura pélvica. Ele envolve a urofluxometria, que mede o fluxo da urina através da uretra; o enchimento cistométrico que fornece parâmetros de sensibilidade, complacência e capacidade funcional; das pressões nas fases de enchimento e esvaziamento; o registro de contrações não inibidas; o estudo da relação fluxo-pressão, além da mensuração do volume residual. A eletroneuromiografia permite verificar a atividade da musculatura estriada (esfíncter externo e musculatura do assoalho pélvico). Torna-se portanto, um exame preditivo para o envolvimento do trato urinário superior.

A vídeo-urodinâmica é uma excelente opção para pacientes portadores de refluxo vésico-ureteral.

Este exame propicia estabelecer com segurança a abordagem terapêutica mais apropriada para cada paciente.

Objetivos do tratamento

São objetivos primários no tratamento da bexiga neurogênica:

- a) armazenamento a baixas pressões;
- b) esvaziamento adequado;
- c) estabelecer a continência;



- d) preservação do trato urinário superior;
- e) manter uma boa qualidade de vida e independência.

O programa a ser instituído chama-se “reabilitação vesical”. É imprescindível que ele se inicie com amplo esclarecimento ao paciente, a seus familiares e/ou cuidadores sobre o diagnóstico, o comportamento vesical, o prognóstico e possíveis complicações. Como mencionado, a bexiga na HAM-TSP tem geralmente hiperatividade, em diferentes estágios evolutivos, geralmente com sensibilidade preservada e que deve ser abordada de acordo com a avaliação clínica e dos exames complementares.

As infecções (e não as colonizações) devem ser tratadas de posse do resultado da urocultura e do antibiograma.

O tratamento farmacológico habitual envolve:

Drogas anticolinérgicas ou parassimpaticolíticas são as mais efetivas no tratamento da hiperatividade detrusora e da urge-incontinência, através de sua ação anti-receptores muscarínicos. O cloridrato de oxibutinina (5 a 20 mg via oral / dia) é o mais utilizado; existe uma preparação de ação por 24h (Oxibutinina UD). O tartarato de tolterodina (2 a 10 mg / vo / dia) é outro antagonista de receptores muscarínicos e melhor tolerado. A sua preparação para 24h de ação (Tolterodine LA) tem se mostrado mais eficaz do que a formulação inicial, produzindo também, menos efeitos colaterais.

Novos agentes anticolinérgicos receptores-seletivos e com menor ação sistêmica estão em estudo (exemplo: Darifenacin). Com alguma frequência, os antidepressivos tricíclicos (imipramina, nortriptilina e amitriptilina), por sua ação nos neurotransmissores, são utilizados. Eles tendem a afetar a recaptação de serotonina e norepinefrina que modula sua ação antidepressiva. Simultaneamente, seus efeitos anticolinérgicos são úteis no tratamento da hiperatividade. As doses variam entre 25 a 75 mg / dia e cuidados adicionais devem ser considerados em sua indicação em pacientes portadores de cardiopatia.

Antagonistas dos canais de cálcio, ao competir com o influxo do cálcio para a contração muscular, podem estabilizar o detrusor e evitar a sua contração. Possuem ação auxiliar na hiperatividade, mas são pouco eficazes.

Estando a dificuldade de micção relacionada ao esfíncter interno, pelo dissinergismo vésico-esfincteriano, pode-se introduzir bloqueadores alfa-



adrenérgicos, que irão atuar nos receptores alfa do colo vesical e uretra proximal, relaxando a musculatura lisa: mesilato de doxazosina (1 a 2 mg de 12/12h) ou cloridrato de tansulosina (0,4 a 0,8 mg/dia).

A hiperatividade detrusora normalmente acompanha-se de espasticidade da musculatura estriada. Pode-se tentar diminuir o tônus de esfíncter externo com o uso de baclofeno ou derivados diazepínicos.

Terapêutica Intravesical: Os efeitos terapêuticos dos medicamentos anticolinérgicos por via oral podem ser alcançados minimizando-se os efeitos muscarínicos sistêmicos, lançando-se mão de sua aplicação intravesical. Uma solução de oxibutinina pode ser instilada na bexiga após cada cateterismo de horário. A resposta obtida é particular para cada paciente.

Vanilóides como a capsaicina e resiniferatoxina estão sendo experimentalmente injetados no interior da bexiga, para diminuir a hiperatividade e os episódios de incontinência. A toxina botulínica A está sendo introduzida no tratamento da dissinergia detrusor-esfincteriana. Parâmetros urodinâmicos após a sua aplicação mostram aumento da capacidade vesical e decréscimo na pressão detrusora, achados que se sustentam por até nove meses. Ela produz efetivamente uma denervação química do esfíncter e/ou do detrusor, bloqueando o transporte das vesículas de acetilcolina na junção colinérgica pré-sináptica. Ao mesmo tempo, produz bloqueio da liberação de norepinefrina, inibindo a transmissão simpática e o estado dissinérgico do músculo liso.

Tais atitudes terapêuticas irão atuar na fisiopatologia da hiperatividade detrusora, cujo funcionamento está condicionado ao completo esvaziamento vesical. Um diário miccional irá também ajudar o médico na tomada de decisão. Se o paciente ainda consegue uma micção voluntária, poderá manter-se continente fazendo micções a intervalos menores, auxiliados por manobras. Esses estímulos podem ser indicados desde que não haja sinais de dissinergia vésico-esfincteriana ou pressão de esvaziamento elevada, embasada em estudo urodinâmico. Utiliza-se o Credê (compressão hipogástrica contínua), o piparote (pequenos golpes digitais na região supra-púbica, estímulo da genitália ou face interna das coxas), a manobra de Valsalva (aumento da pressão intra-abdominal).

O procedimento ideal para esvaziamento e universalmente aceito é o cateterismo vesical intermitente limpo. Destina-se aos pacientes que têm



um comportamento vesical de alto risco para o trato urinário superior. Consiste na introdução de uma sonda (habitualmente de Nelaton) pelo óstio uretral em intervalos de cada 4 ou 6 horas. Esse procedimento é chamado de cateterismo vesical limpo intermitente e pode ser realizado pelo próprio paciente. Com ele, elimina-se toda a urina residual, evitam-se infecções e a incontinência urinária e preserva-se a função renal. A execução correta do método, praticado há mais de 30 anos, não aumenta a susceptibilidade a infecções do trato urinário, ao contrário, evita-as e minimiza a ocorrência de complicações.

A espasticidade de membros inferiores, habitualmente com um componente adutor dos quadris, pode dificultar este procedimento nas mulheres.

Conclusão

Os profissionais que lidam com pacientes portadores de mielopatia pelo vírus HTLV devem estar cientes da morbidade que a bexiga neurogênica representa. As manifestações da disfunção vesical podem ser precoces e, a princípio, nem mesmo valorizadas pelo paciente. No “screening” de avaliação da síndrome deve-se fazer um ultra-som dos rins e vias urinárias, mesmo naqueles assintomáticos. O estudo urodinâmico pode evidenciar alterações precoces. É necessário o seguimento regular com realização de exames laboratoriais e de imagem, que podem mudar a orientação terapêutica. Pacientes com função renal comprometida necessitarão de acompanhamento nefrológico.

Capítulo 10

Abordagem Clínica e Funcional do Paciente com Mielopatia pelo Vírus HTLV-1 (HAM/TSP)

*Gustavo Correa Netto de Melo
João Gabriel Ramos Ribas
Ana Paula Flor Alves Nepumuceno
Débora Federici Gomes
Maria Lúcia Borges do Nascimento Góes*

Introdução

Os pacientes que possuem afecções do sistema nervoso central podem se beneficiar com a abordagem interdisciplinar de um programa de reabilitação, independente de etiologia - traumática ou não traumática (Umphred, 2004).

O progresso tecnológico e do conhecimento médico tem possibilitado a melhora do processo diagnóstico e do tratamento de doenças, com consequente aumento da vida média da população. No entanto, em casos de lesões medulares, as seqüelas neurológicas trazem habitualmente limitações na independência para as atividades da vida diária e locomoção (Umphred, 2004).

A reabilitação tem como objetivo principal determinar e desenvolver a capacidade funcional de cada paciente e não o seu grau de incapacidade. As metas e objetivos são estabelecidos visando a sua independência funcional, a melhora da qualidade de vida, sua participação efetiva no ambiente familiar e social, além do seu retorno às atividades ocupacionais (O'Sullivan et al., 2001).



Este manuscrito visa apresentar uma abordagem clínica e funcional de pacientes com Mielopatia pelo vírus HTLV-1, a HAM/TSP (ver também capítulo 8).

Mielopatia pelo Vírus HTLV-1

A mielopatia associada ao vírus HTLV-1 ou Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) é uma doença progressiva que afeta principalmente a medula espinhal, ressaltando-se que menos de 5% dos indivíduos portadores desenvolverão a patologia (Costa et al., 2005; Proietti, 2000; Ribas et al., 2002).

O sexo feminino é mais acometido do que o masculino, numa proporção de 2:1, geralmente a partir da quarta década de vida. O diagnóstico é muitas vezes confundido com outras mielopatias inflamatórias ou mesmo com comprometimento medular em decorrência de doenças espondilodegenerativas (Costa et al., 2005; Proietti, 2000; Ribas, 2002). Como consequência, muitos pacientes são submetidos erroneamente a cirurgias de descompressão medular (Melo Souza, 2000).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são: lombalgia, diminuição de força muscular nos membros inferiores, associada à sensação de peso, espasticidade, alterações sensitivas, esfinterianas e disfunção erétil (Proietti, 2000; Ribas et al., 2002).

A transmissão pode ocorrer de maneira horizontal (transusão sangüínea, contato sexual, uso comum de seringas contaminadas em drogatictos) ou vertical através do aleitamento materno, e, por essa razão a transmissão entre familiares deve ser rotineiramente investigada (Proietti, 2000).

Dados de literatura demonstram que após 10 anos de instalação da mielopatia, 30% dos pacientes serão usuários de cadeira de rodas para locomoção (Veronesi, 2000).

Até o presente momento não existe um tratamento anti-retroviral efetivo (Proietti, 2000).

Programa de Reabilitação

O programa de reabilitação é estabelecido pela equipe interdisciplinar, envolvendo o paciente e a família como integrantes ativos do seu tratamento.

A equipe interdisciplinar deve contar com a participação de médicos, enfermeiros, terapeutas funcionais, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e professores hospitalares. A existência de consultores de outras especialidades como neurologistas, ortopedistas, urologistas, cirurgião plástico, radiologistas e neurofisiologistas complementam o programa de reabilitação.

O paciente e seus familiares são informados quanto à doença, à sua forma de transmissão, ao prognóstico neurológico-funcional; participam de aulas de autocuidados para a prevenção de úlceras de pressão e deformidades articulares; reeducação vesical e intestinal; orientação nutricional e sexual; treinamento nas atividades funcionais; atividades de vida diária e locomoção, incluindo transposição de obstáculos e acompanhamento psicossocial. Socializações são necessárias visando estimular a integração do paciente dentro e fora do ambiente hospitalar.

Deve ser rotineiro o acompanhamento do paciente e da família pela equipe em revisões ambulatoriais, pois novas necessidades podem advir com a evolução progressiva da patologia: cuidados gerais, trocas de órteses, auxílio-locomoção ou modificações de barreiras arquitetônicas do domicílio.

Abordagem clínica

A infecção do trato urinário é uma das principais complicações dessa patologia, e dentre os sintomas neurológicos, a espasticidade de membros inferiores e a dor neuropática merecem destaque (Costa et al., 2005; Costa e Santos, 2005).

Como os pacientes são freqüentemente incontinentes, necessitam de reeducação vesical. As alterações do trato urinário devem ser monitoradas por exames de imagem como o ultra-som e estudo urodinâmico. O esvaziamento da bexiga pela técnica de autocateterismo limpo intermitente é o mais indicado (Costa et al., 2005; Ribas et al., 2002; Veronesi, 2000). O uso de medicações anticolinérgicas (cloridrato de oxibutinina, tartarato de tolterodina, brometo de propantelina) para controle das contrações não inibidas do detrusor e/ou alfa bloqueadoras (doxazosina, terazosina e prazosina), associadas a relaxantes musculares para abordagem de dissinergismo vésico-esfincteriano, melhoram a função vesical e diminuem a incontinência (Costa et al., 2005; Miller, 2002; Ribas et al., 2002). O objetivo principal é a preservação do trato urinário superior e conseqüentemente da função renal (Lapides et al., 1972).



O aumento do tônus muscular em membros inferiores é atenuado com medicamentos como o baclofeno, diazepam e tizanidina, associados aos exercícios (Costa et al., 2005; Costa e Santos, 2005; Ribas et al., 2002).

Nas dores neuropáticas, geralmente há necessidade do uso de associações medicamentosas anticonvulsivantes, como a carbamazepina, gabapentina e topiramato; antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, imipramina e nortriptilina; e benzodiazepínicos como o clonazepam. A espasticidade e a dor neuropática são sintomas complexos que exigem tratamento contínuo (Costa et al., 2005; Ribas et al., 2002).

Abordagem funcional

O fisioterapeuta realiza uma avaliação físico-funcional minuciosa para identificar a função motora, os encurtamentos musculares, as deformidades articulares, a capacidade funcional nas atividades de vida diária e a forma de locomoção utilizada pelo paciente portador de mielopatia.

Os objetivos são preservar as amplitudes articulares, manter a musculatura preparada para receber uma sobrecarga axial inevitável devido à fraqueza muscular decorrente da evolução progressiva da patologia e promover a independência nas atividades de vida diária e na locomoção (O'Sullivan et al., 2001).

São propostos exercícios para membros inferiores, com os objetivos de manter a integridade articular, favorecer a dinâmica circulatória, reduzir as queixas algicas e promover, em alguns casos, a redução temporária do tônus (Frank et al., 1984; Lapidés et al., 1972).

O exercício passivo é executado quando não há movimentação voluntária e o ativo-assistido deve ser realizado sempre que um grupo muscular apresentar força insuficiente para realizar o movimento em toda sua amplitude articular (Frank et al., 1984). Os exercícios ativos são realizados sem a utilização de carga, pois os pacientes apresentam um reduzido limiar para a fadiga, o que interfere na execução das atividades do dia-a-dia e em seu bem-estar físico. Além dos benefícios citados, os exercícios ativos-assistidos e os ativos-livres são também indicados com o objetivo de manter a funcionalidade e melhorar a resistência dos músculos à fadiga (Miller, 2002).

As atividades físicas realizadas regularmente não evitam a progressão da patologia. No entanto, os exercícios podem melhorar a capacidade

funcional do paciente, principalmente na realização das atividades de vida diária, enquanto ele possuir força muscular compatível (Basmajian et al., 1990; O'Sullivan et al., 2001).

Determinada a sua capacidade funcional, o paciente participa de treinos visando melhorar a realização do seu autocuidado e, dessa forma, incrementar a sua independência nas atividades do dia-a-dia. Os treinamentos incluem atividades de higiene pessoal, mobilidade no leito, vestuário, transferências e locomoção, seja em cadeira de rodas ou treino de marcha. As atividades funcionais como o rolar, sentar e levantar são trabalhadas com o objetivo de facilitar a independência para as mudanças de decúbito no leito (Franzoi et al., 2005).

Os pacientes possuem alterações da marcha em graus variáveis. Geralmente, apresentam um padrão caracterizado por déficit de equilíbrio dinâmico, diminuição da cadência e da velocidade, freqüente aumento do gasto energético, evidenciado pelo esforço e fadiga durante a marcha. Na fase de balanço, observa-se o arrastar dos antepés, a diminuição do pico máximo de flexão dos joelhos e de flexão dos quadris, com os membros inferiores tendendo à adução e rotação interna das articulações coxofemorais e inclinação de tronco (anterior ou posterior). Na fase de apoio, o paciente apresenta um comprometimento dos três rolamentos dos tornozelos, uma postura em eversão da articulação subtalar e discreto valgo dos joelhos. Nota-se que em todo o ciclo da marcha, os joelhos e os quadris são mantidos em semiflexão (figuras 1 e 2).



Fig. 1 - Visão lateral de marcha



Fig. 2 - Visão frontal de marcha



Um dos principais fatores que comprometem o padrão de marcha, além das alterações de força muscular e da sensibilidade, é o aumento do tônus muscular (Ribas et al., 2002).

No início do quadro neurológico, quando a força muscular encontra-se menos comprometida, a espasticidade, geralmente adutora e extensora, poderá prejudicar o desempenho da marcha. À medida que a força muscular diminui, a espasticidade pode permitir ao paciente assumir a postura ortostática ou a deambular com algum tipo de auxílio-locomção.

A indicação do auxílio-locomção deve ser feita sempre com o intuito de melhorar o padrão da marcha, diminuir os riscos de queda, o gasto energético e a fadiga. No entanto, a maioria dos pacientes demonstra uma resistência quanto ao seu uso, optando por apoiar-se em móveis e paredes em seu domicílio. Sendo assim, no momento da indicação do auxílio-locomção, o paciente deve ser informado sobre todos esses aspectos e continuamente abordado sobre a sua importância.

Os treinos de marcha em terrenos planos e irregulares são realizados utilizando o auxílio-locomção apropriado, melhorando seu desempenho e aprendendo a transpor obstáculos físicos. Não sendo possível o treinamento de marcha em decorrência da restrição neurológica, os pacientes têm indicação do uso da cadeira de rodas. Recebem, então, treinamento quanto à forma correta e segura desse auxílio-locomção.

Freqüentemente, os pacientes e seus familiares não aceitam a cadeira de rodas como auxílio-locomção, pois alguns indivíduos preferem permanecer restritos em sua residência, realizando uma marcha domiciliar limitada (Perry, 1992). Dessa forma, a sua aquisição é postergada até a sua marcha tornar-se extremamente difícil, instável ou mesmo impossível.

Conclusão

A equipe interdisciplinar do programa de reabilitação deve abordar o paciente e a família sobre o diagnóstico e prognóstico, realizar as orientações necessárias para a prevenção das complicações decorrentes da patologia, treinar as atividades essenciais para a manutenção da independência do indivíduo em suas atividades funcionais, de vida diária e locomoção. O envolvimento da família favorece o entendimento das necessidades do



paciente, promove sua qualidade de vida, estimula sua participação social e atividades laborativas.

É sugerida a realização de revisões ambulatoriais do paciente pela equipe de reabilitação, com o objetivo de acompanhar as mudanças de seu quadro físico e funcional e propor adaptações, à medida que se fizerem necessárias.

A inexistência, até o momento, de um tratamento que impeça a evolução da doença e a alta morbidade provocada pelas alterações neurológicas determinam a necessidade de programas de reabilitação abrangentes, voltados para as demandas desses pacientes.

Capítulo 11

Manifestações Oftalmológicas na Infecção por HTLV-1

*Sônia Regina A. A. Pinheiro
Haroldo Vieira de Moraes Jr*

São diversas as manifestações oftalmológicas observadas em pessoas infectadas pelo vírus HTLV-1. Alterações neuro-oftalmológicas como diplopia transitória (Arimura et al., 1987), vasculite retiniana (Levy-Clarke et al., 2002; Merle et al., 2005) e infiltração tumoral do olho e órbita em pacientes com ATL (Lauer et al., 1988; Ohba et al.); vasculite retiniana, degeneração retinocoroidiana e ceratoconjuntivite sicca em pacientes com HAM/TSP (Nakao et al., 1989; Merle et al., 1996) e uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) (Mochizuki et al., 1992; Mochizuki et al., 1996).

Estudos clínicos, soropidemiológicos e virológicos têm apontado a HAU (HTLV-1 associated uveitis) como a 3ª entidade clínica associada ao vírus HTLV-1 (Mochizuki et al., 1992; Mochizuki et al., 1996). HAU tanto pode estar associada a portadores de doença neurológica (HAM/TSP), como apresentar-se isolada em portadores do HTLV-1 assintomáticos (Pinheiro et al., 1996; Yamamoto et al., 1996).

A prevalência de HAU está relacionada à soroprevalência do HTLV-1 na região. Em áreas endêmicas no Japão (Sudoeste) varia de 35,4 a 44,8%. A doença no sexo masculino afeta geralmente pacientes dos 20 aos 49 anos e no sexo feminino ocorrem dois picos: um dos 20 aos 29 anos e o outro dos 50 aos 59 anos. Embora a idade de aparecimento da HAU seja geralmente após os 16 anos de idade, Ikeda et al. (1997) relataram recentemente a presença de HAU

em cinco crianças de 3, 8, 10 (Levy-Clarke et al., 2002) e 14 anos, com quadro clínico similar ao dos adultos. Já nas áreas não endêmicas (região central do Japão) (Goto et al., 1994) foi encontrada apenas 9,5% de HAU entre os pacientes HTLV-1 soropositivos e 3,8% de soropositividade entre os pacientes portadores de uveíte endógena. Os autores acreditam numa influência ambiental e hereditária no desencadeamento de HAU, pois vários pacientes soropositivos eram procedentes do sudoeste do Japão. Kawamoto & Hayasaka (1994) observaram 5% de soropositividade entre 120 pacientes com uveítes endógenas. Quatro destes pacientes apresentavam HAM/TSP associada.

A frequência desta associação no Brasil ainda é pouco conhecida. Estudos soro-epidemiológicos de grupos de alto risco (Gabbai et al., 1993; Cortes et al., 1989) e doadores de sangue de diferentes partes do Brasil (Ferreira et al., 1995; Proietti et al., 1994) mostram, relativamente, altas taxas de soroprevalência do HTLV-1 quando comparada com áreas não epidêmicas, como os Estados Unidos da América. Pinheiro et al. (1994) estudaram 53 pacientes portadores de uveíte de causa indeterminada na cidade de Belo Horizonte, encontrando 3,6% de soropositividade para o HTLV-1 entre os estudados; enquanto Yamamoto et al. (1994), na cidade de São Paulo, no mesmo ano, estudaram 98 pacientes com uveítes e não encontraram nenhum paciente HTLV-1 soropositivo. Yamamoto et al. (1999) repetiram o estudo em 53 pacientes com uveítes de etiologia indeterminada e em 105 doadores de sangue, encontrando apenas um paciente (1,9%) com HAU nos pacientes com uveítes e nenhum entre os doadores de sangue. Apesar de as amostras estudadas serem pequenas, parece que nestas cidades (Belo Horizonte e São Paulo), regiões de média endemicidade, onde foram realizados os estudos, existe uma baixa prevalência de uveíte e HTLV-1.

Uma coorte aberta, iniciada em 1997 e previsão de término em 2017, está em andamento na cidade de Belo Horizonte, desenvolvida pelo GIPH (Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV). Estão sendo acompanhados 474 indivíduos, sendo 419 ex-doadores de sangue e 55 pacientes com HAM/TSP. Até o momento, ceratoconjuntivite sicca (CCS) foi mais observada em 54,5% (30) dos pacientes com HAM/TSP que em 21,0% (88) dos indivíduos do grupo de doadores ($p < 0,001$). Um caso (1,82%) de HAU foi encontrado entre os pacientes com HAM / TSP e quatro casos (1,93%) somente entre os ex-doadores soropositivos. Um caso tinha vasculite e opacidades vítreas e os



outros tinham células e opacidades vítreas semelhantes a *snowball*.

Estudos em portadores assintomáticos do HTLV-1 foram realizados por Moraes Jr et al. (1995), na cidade do Rio de Janeiro e Yamamoto et al. (1996) na cidade de São Paulo. Moraes Jr estudou 10 portadores e encontrou três pacientes com vasculite e exsudação em retina periférica, um com síndrome de Sjögren e um paciente com ceratite intersticial. Yamamoto estudou 108 portadores e observou apenas três (2,8%) pacientes com uveíte branda e três (2,8%) pacientes com ceratoconjuntivite sicca.

Em seu recente estudo em 105 doadores de sangue, Yamamoto et al. (1999) encontraram três (2,8%) casos de uveítes, mas por diversas razões não os consideraram como HAU. Como a epidemiologia do vírus HTLV-1/2 é ainda pouco conhecida entre nós, faz-se necessária a condução de outros estudos para melhor estabelecer as correlações entre o HTLV-1 e as uveítes de causa indeterminada em nosso meio.

Portadores de HAM/TSP e ATL parecem estar mais associados com ceratoconjuntivite sicca que com a HAU, como mostra Yokoo et al. (1997) que observaram 50% de ceratoconjuntivite sicca em quatro pacientes com ATL e 27,5% em 11 pacientes com HAM/TSP. Os mesmos autores encontraram apenas 9% de opacidades vítreas entre aqueles com HAM/TSP. Moraes Jr et al. (1995) encontraram dentre 17 pacientes com HAM/TSP, 23,5% de alteração no filme lacrimal (BUT), em comparação com 18,2% no grupo soropositivo assintomático (sem HAM/TSP), indicando uma agressão freqüente do vírus no sistema lacrimal.

Hajjar et al (1995), encontraram 78 % de ceratoconjuntivite sicca em 54 portadores do HTLV-1. Hipossecreção lacrimal foi observada em 79% dos casos, defeito na qualidade da película lacrimal medida pela fluoresceína e / ou rosa bengala foi encontrada em 83% dos casos.

Merle et al. (1996) estudaram 93 pacientes portadores do HTLV-1, divididos em 70 pacientes com HAM/TSP e 23 portadores assintomáticos. A ceratoconjuntivite sicca foi observada em 48,4% dos casos. A maioria pertencente à síndrome de Sjögren confirmada por biópsia de glândula lacrimal. Uveíte foi observada em 15 pacientes (16,1%), assim distribuídos: uveíte anterior (86,6%), vitreíte (73,3%), hiperemia papilar (53,3%) acompanhada por úveo-papilite em 3 casos e panuveíte (40%). Sinéquias posteriores, *snowbanking* periférico, lesões exsudativas, hemorrágicas ou focos de

coriorretinite não foram encontrados. Altos níveis de HTLV-1 foram detectados no humor aquoso de três pacientes com uveítes.

A associação de uveíte anterior com a síndrome de Sjögren (SS) também foi relatada por Pinheiro et al (1995), no Brasil, em uma paciente portadora de HAM/TSP e artrite reumatóide e SS e doença de Behçet em paciente com HAM/TSP por Kanazawa et al (1993)

Ocorrência simultânea de HAM/TSP, HAU e ATL “smouldering” foi descrito por Gonçalves et al (1999) em uma paciente de 27 anos que preencheu os critérios para HAM/TSP precocemente aos 24 anos. Concomitante desenvolveu HAU com opacidades vítreas e baixa súbita da visão, e, posteriormente, apresentou lesões dermatológicas do tipo acantose nigricans e 1% de linfócitos tipo “flower cells” no sangue periférico.

Sagawa et al. (1995) mostraram que a HAU está diretamente relacionada com a presença de linfócitos T CD4-positivos infectados com o HTLV-1 que produzem uma variedade de linfocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α e IFN- γ), desencadeando a resposta inflamatória. Em particular, a IL-6 é uma linfocina multifuncional típica com numerosa atividade biológica, incluindo hemopoiese e resposta de fase aguda, e TNF- α parece ser a responsável pela patogênese da vasculite retiniana, além de outras atividades biológicas.

HAU pode se apresentar como uma uveíte anterior (17,6 %), uveíte intermediária com opacidades vítreas membranosas e vasculite retiniana (57,4%), uveíte posterior (17,0%) e panuveíte com lesões retinocoroidianas (exsudatos e hemorragias) (5,1%) (Mochizuki et al., 1996). Moraes Jr. et al (1999) estudando 74 pacientes encontraram 11,85% de precipitados ceráticos (uveíte), 23,5% de alteração de epitélio pigmentado, 11,8% de embainhamento vascular retiniano e 5,9% de haze vítreo.

O achado ocular típico da HAU é uma infiltração dos tecidos oculares, particularmente no corpo vítreo e uma vasculite retiniana moderada. As moscas volantes são a principal queixa das HAU, ocorrendo também visão borrada ou embaçada, de início agudo ou subagudo. Os olhos são geralmente brancos e sem dor. O curso clínico das uveítes pode ser lentamente progressivo e persistir por longos períodos, a menos que tratadas. Respondem bem ao tratamento com corticosteróides tópicos ou sistêmicos e podem apresentar recorrências se a terapia é interrompida.

Uma alta carga proviral do HTLV-1 nas células mononucleares do



sangue periférico é encontrada nos pacientes portadores de HAM/TSP (Olindo et al., 2005) e nos pacientes com uveíte (Ono et al., 1995), quando comparados com os portadores assintomáticos.

Ceratoconjuntivite sicca (CCS) ou olho seco expressa uma disfunção lacrimal. A síndrome do olho seco está associada à relação entre produção de lágrima e manutenção da superfície córneoconjuntival, manifestando-se por erosões punctatas superficiais, filamentos corneanos, placas mucosas, defeitos epiteliais e amolecimento corneano. Muitas hipóteses tentam explicar o desenvolvimento destas anormalidades da superfície córneo-conjuntival e baseiam-se na dissecação, evaporação, lubrificação, metaplasia celular, alterações hormonais e infecções associadas.

Os sintomas da ceratoconjuntivite sicca são polimorfos e variam de intensidade de acordo com o quadro clínico, podendo ser intensos. Casos moderados de ceratoconjuntivite sicca apresentam sensação de corpo estranho, prurido, queimação e hiperemia conjuntival moderada. Os sintomas pioram à tarde e à noite, e são suaves ou ausentes logo ao despertar. São exacerbados pelo vento, fumaça e leitura prolongada.

Os sinais de ceratoconjuntivite sicca incluem um menisco lacrimal escasso ou ausente, debris e cordões mucosos no filme lacrimal pré-corneano e hiperemia discreta da conjuntiva tarsal e bulbar.

As complicações da ceratoconjuntivite sicca incluem: blefaroconjuntivite, infecção corneana (geralmente por gram-positivo), úlceras periféricas, ceratopatia em faixa, ceratinização conjuntival e corneana. Adelgaçamento corneano marginal e ocasionalmente perfuração corneana podem ocorrer devido à doença sistêmica associada. O prognóstico e qualidade de vida são guiados pela doença associada.

Opacidades corneanas centrais com adelgaçamento, ceratopatia imunoprotéica bilateral, adelgaçamento corneano periférico, cicatrizes e neovascularização têm sido observadas em portadores de ATL (Buggage et al., 2001; Merle et al., 2002). As lesões estromais se apresentam como opacidades brancacentas, confluentes, situadas na periferia corneana, com preservação da transparência no eixo visual. Geralmente os pacientes têm leucemia/linfoma de células T e elevados níveis séricos de imunoglobulinas, ou HAM/TSP com alto nível de DNA proviral.

Capítulo 12

Manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-1

*Antônio Carlos Martins Guedes
Marcelo Grossi Araújo*

As manifestações dermatológicas no curso da infecção pelo HTLV-1 têm sido observadas desde que se estabeleceu a relação desse retrovírus com a leucemia – linfoma de células T do adulto (ATL) e com a paraparesia espástica tropical relacionada ao HTLV-1 (HAM/TSP). Recentemente, Gonçalves (2003) descreveu a ocorrência de dermatoses em indivíduos infectados pelo HTLV-1 sem doença (ATL e HAM/TSP). A importância do reconhecimento das lesões cutâneas transcende o benefício para o indivíduo, entendido como tratamento e eventualmente correlação com agravos sistêmicos como aqueles descritos acima, para chegar até as medidas que poderão beneficiar a coletividade, qual seja: diagnosticar precocemente a situação individual e adotar cuidados preventivos para se reduzir o risco de transmissão do HTLV-1.

Várias classificações já foram propostas para o entendimento das manifestações cutâneas. Rueda & Blanck (1996) propuseram dois grupos:

- Lesões associadas à presença de células infectadas pelo HTLV-1, que incluem as neoplásicas e inflamatórias não-neoplásicas.
- Lesões associadas à imunossupressão, englobando as infecciosas e neoplásicas.

La Grenade (2000) as divide em:

- Lesões relacionadas às doenças causadas pelo HTLV-1
- Lesões relacionadas à imunossupressão
- Lesões inespecíficas



Nobre (2004) propõe uma classificação que se baseia nas duas anteriores, considerando o conhecimento atual acerca do problema, e os possíveis mecanismos envolvidos na sua patogênese:

- lesões diretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele (neoplásicas e não-neoplásicas)
- lesões indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele (esse grupo inclui, além das alterações por imunossupressão e por alterações neurológicas, lesões por produção de citocinas e aquelas por outros mecanismos indiretos)
- lesões inespecíficas

Lesões diretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele (neoplásicas e não-neoplásicas)

Esse primeiro grupo inclui as lesões mais conhecidas, que podem acompanhar a ATL. Estas podem ser decorrentes da infiltração cutânea pela neoplasia ou de alterações inflamatórias, reativas à ATL. Como lesões inflamatórias reativas podem ser observadas placas edematosas e a parapsoríase. Como se observa em outras doenças linfoproliferativas, como na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida ou mesmo na hanseníase virchowiana, o prurido, a xerose e a ictiose adquirida podem ser sinais ou sintomas prodrômicos, e nesse contexto devem ser valorizados.

As alterações cutâneas decorrentes da infiltração cutânea na ATL são frequentes, acometem 40 a 50% dos pacientes, e foram descritas desde 1980. As lesões encontradas são correlacionadas com as apresentações clínicas da ATL. Na forma subaguda ou “smouldering” as lesões de pele geralmente constituem a primeira manifestação clínica, e podem preceder por meses ou anos a fase leucêmica aguda. As lesões podem se assemelhar às aquelas observadas noutras formas da ATL, mas frequentemente são inespecíficas. No Brasil, lesões cutâneas foram encontradas em 67% dos casos. Na forma aguda, foram descritas em 60% dos casos, com predominâncias das lesões papulosas e nodulares. A forma crônica foi a que teve maior percentual de casos com lesões de pele (73%) na casuística brasileira (Pombo de Oliveira, 1998). O quadro clínico é arrastado, e na pele podem ser observadas placas eritematosas e edematosas, e eritrodermia. A forma caracterizada como linfoma foi a que teve menor percentual de comprometimento cutâneo (30%), entretanto é a que tende a ter manifestações mais exuberantes, com

lesões extensas, do tipo placas, que tendem a se infiltrar formando nódulos e tumorações, além da eritrodermia.

O exame histopatológico da pele desses pacientes mostra densos infiltrados de células pleomórficas (linfócitos atípicos), que ocupam a derme e podem chegar até o subcutâneo. Ao contrário do que se observa nos linfomas cutâneos de célula T não relacionados ao HTLV-1, o epidermotropismo das células malignas na ATL é incomum.

Lesões indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 na pele

Entre as lesões indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 encontram-se aquelas relacionadas a alterações imunológicas, notadamente a imunossupressão, alterações cutâneas decorrentes do dano neurológico que ocorre na HAM/ TSP, e, pelas evidências acumuladas, admite-se que algumas alterações poderiam ser resultantes de distúrbios funcionais de algumas células, induzidos por citocinas produzidas por linfócitos infectados pelo HTLV-1.

Manifestações cutâneas relacionadas a HAM/TSP

As manifestações cutâneas relacionadas à HAM/ TSP são a xerose cutânea, ictiose, calos plantares, erisipela de repetição, candidíase na virilha, eritema palmar e rubor facial.

O ressecamento da pele ou xerodermia e a ictiose adquirida, que é sua forma mais intensa, são as manifestações mais encontradas em pacientes com HAM/ TSP. Compromete pernas (face antero-lateral, flancos, braços, mas pode atingir todo o corpo (fig.1). Associa-se com hipohidrose, mas o mecanismo exato da sua patogênese não é conhecido. As calosidades nas plantas são relacionadas às alterações da marcha decorrentes da paralisia espástica.



*Figura 1 - Ictiose Adquirida
Descamação lembrando
escamas de peixe nas pernas*



As erisipelas de repetição podem ser resultantes de traumatismos. A candidíase é micose superficial oportunista, que se instala em lesões de intertrigo da região inguinal, e está associada à incontinência urinária. O eritema malar foi descrito em pacientes japoneses, enquanto o eritema palmar persistente foi descrito tanto em pacientes japoneses como brasileiros. Outra dermatose observada foi a foliculite decalvante.

Dermatoses relacionadas a alterações imunológicas

A imunossupressão no curso da infecção pelo HTLV-1 é bem estabelecida nos casos de ATL, nos quais pode ser grave; e agravos considerados oportunistas como a criptococose, pneumocistose e sarcoma de Kaposi são descritos. As alterações laboratoriais *in vivo* e *in vitro*, aliadas à frequência aumentada e maior gravidade dos quadros de sarna crostosa e estrongiloidíase, são evidências acumuladas na literatura de que alterações na resposta imunológica ocorrem mesmo em indivíduos que não desenvolveram ATL. Outras alterações imunológicas, como a produção de citocinas descrita nos casos de HAM/TSP, poderiam ter relação com manifestações dermatológicas. Rueda & Blanck (1996) propõem um grupo de dermatoses relacionadas à imunossupressão pelo HTLV-1, de acordo com os agentes implicados:

- bacterianas (dermatite infectiva; foliculite decalvante)
- fúngicas (candidíase ; dermatofitoses)
- viróticas (herpes zoster; molusco contagioso)
- ectoparasitoses (sarna norueguesa)

Infecções bacterianas

Dermatite infectiva ou infecciosa

A dermatite infectiva ou infecciosa será discutida em capítulo à parte. Sua relação com a infecção pelo HTLV-1 está bem estabelecida. A clínica é de dermatite exsudativa grave que compromete o couro cabeludo, pescoço, orelha externa (especialmente as áreas retroauriculares), axilas e virilhas. Está associada à presença de descarga nasal fluida e crostas nas fossas nasais anteriores. As culturas obtidas de material das fossas nasais anteriores ou pele são positivas para *Staphylococcus aureus* e/ou estreptococos beta hemolíticos.

Na sua evolução, é característica a resposta rápida aos antibióticos e recidiva imediata com a suspensão dos mesmos.

Foliculite decalvante

É um tipo raro de foliculite que evolui com alopecia cicatricial resultante da destruição dos folículos. O *Staphylococcus aureus* é freqüentemente isolado do pus das lesões. Manifesta-se como placas com pústulas foliculares na periferia, cresce centrifugamente, deixando área de atrofia central. Compromete predominantemente o couro cabeludo, com menor freqüência as pernas e barba.

Micoses Superficiais

Nesse grupo de dermatoses são descritas as infecções por dermatófitos e a candidíase. São freqüentes, especialmente as dermatofitoses, tendo sido descritas em 34,4% dos soropositivos assintomáticos por Gonçalves (2003). Foram descritas nos pés, unhas (fig. 2), na pele do corpo e na região inguino-crural. Admite-se que são relacionadas à deficiência na resposta de imunidade celular.

A candidíase é micose considerada oportunista. As leveduras do gênero *Candida* são saprófitas universais, habitam a pele e mucosa intestinal e vaginal. Os quadros clínicos que podem provocar variam desde formas mínimas, como a queilite angular, até quadros sistêmicos graves. Nas mucosas são descritas a estomatite cremosa (sapinho), queilite angular, vulvo-vaginite e balano-postite.

Na pele, ocorre especialmente em dobras, se superpondo a dermatoses pré-existentes, como nos intertrigos e dermatites de fraldas. Sua participação é suspeitada quando se observam pápulas e microvesículas

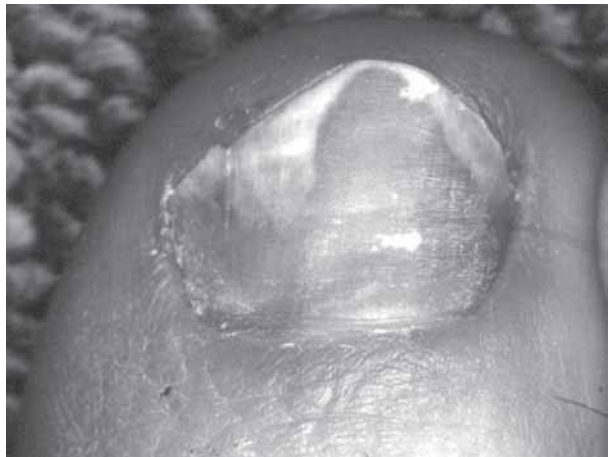


Figura 2- Tinha ungueal.
Unha com onicólise e leuconíquia na borda distal do hálux.



de conteúdo brancacento na periferia dessas lesões. Existe ainda uma forma verrucosa crônica, que é descrita em deficiências imunológicas congênicas. O comprometimento ungueal pode ocorrer tanto nas mãos, onde costuma estar associado a uma inflamação de caráter crônico nas dobras peri-ungueais denominada perioníquia, como nas unhas dos pés, onde provoca quadro semelhante à onicomicose por dermatófito.

Dermatoviroses

Nesse grupo devem ser mencionados o molusco contagioso e o herpes zoster.

O molusco contagioso é causado por um poxvírus, comum na infância. No adulto, é visto como possível marcador de doença de transmissão sexual, ou de imunossupressão quando se apresenta de forma extensa e refratária aos tratamentos habituais em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Na infecção pelo HTLV-1, foi descrito em pacientes com HAM/TSP. Caracteriza-se por pápulas brilhantes, umbilicadas, que eliminam material brancacento quando rompidas.

O herpes zoster é causado pelo vírus varicela-zoster, aumenta sua incidência com a idade e pode ser marcador de imunossupressão. Sua reativação ocorre ao longo dos nervos, a partir de um gânglio onde ficou latente. A localização mais comum é a intercostal, sendo precedido por dor no trajeto do nervo, acompanhada de erupção pápulo-vesiculosa em base eritematosa, ao longo de um dermatomo. Em indivíduos com imunossupressão grave pode se generalizar, constituindo o herpes-varicela.

Ectoparasitoses – escabiose crostosa ou norueguesa

A forma mais grave da escabiose é denominada crostosa ou norueguesa e está relacionada com imunossupressão. Caracteriza-se pela presença de lesões extensas, com formação de escamas, crostas e áreas hiperkeratóticas, e ao contrário da escabiose habitual, cursa com milhares de parasitas, sendo por isso altamente contagiosa (fig. 3). Tem sido descrita na infecção pelo HTLV-1, tanto em pacientes com ATL, como independente desta condição.

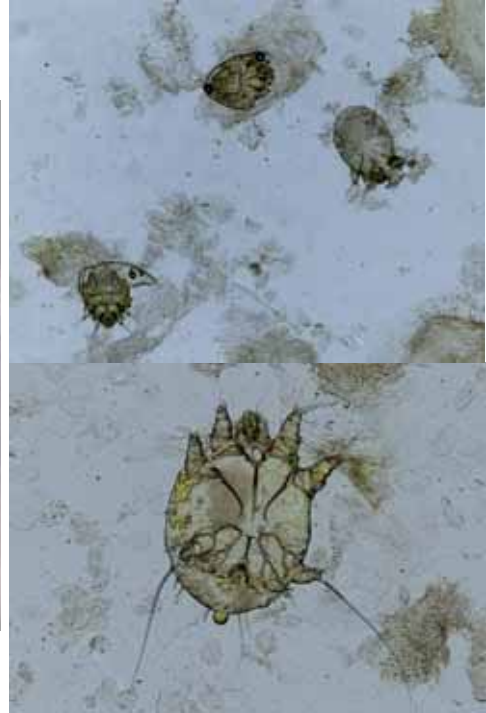


Figura 3 – Escabiose crostosa – placas descamativas sobre as articulações do dorso das mãos, hiperqueratose subungüal exuberante. Riqueza de parasitas visualizados ao lado.

Outras Dermatoses

É possível que, com o avanço no conhecimento dos mecanismos relacionados ao aparecimento de dermatoses no curso da infecção pelo HTLV-1, esse grupo seja redefinido.

Ictiose adquirida

As ictioses são dermatoses freqüentes na população geral. São divididas em congênitas e adquiridas. Sua intensidade é variável, desde as formas leves (xerodermia), até formas incompatíveis com a vida (feto arlequim). São divididas em congênitas e adquiridas. A ictiose adquirida predomina no adulto e pode estar associada a várias doenças sistêmicas como linfomas,



síndrome da imunodeficiência adquirida, hanseníase virchowiana, hipotireoidismo ou à ingestão de drogas, como a clofazimina.

Na infecção pelo HTLV-1 tem sido descrita, especialmente nos casos com HAM/TSP. Seu mecanismo é obscuro, o dano da inervação de células responsáveis pela lubrificação da pele é sugerido como fator determinante nos casos de xerodermia. Ocorre predominantemente nas faces laterais das pernas, braços e flancos, mas pode comprometer toda a pele (ver figura 1). Foi descrita sua associação com a condição de soropositividade em candidatos à doação de sangue, por Gonçalves (2003).

Dermatite Seborréica

Trata-se de dermatose freqüente na população geral, afeta crianças e adultos. Seu diagnóstico é clínico: caracteriza-se pela presença de eritema e descamação na pele afetada. Pode ter manifestações leves e localizadas, aspecto psoriasiforme e até eritrodérmico nos casos graves. Compromete o couro cabeludo, sobrancelhas, sulcos nasolabiais, regiões retroauriculares, região esternal e interescapular (fig. 4). Placas eritemato-descamativas podem ser encontradas. As áreas intertriginosa podem ser afetadas, tais como axilas, região lateral do pescoço, dobras inframamárias, umbigo e região ingüino-crural. A blefarite e a otite externa podem ser a única manifestação. É mais comum na infância e depois dos 40 anos. Sua relação com algumas condições neurológicas, como a doença de Parkinson e com períodos de tensão é bem conhecida. Formas extensas e refratárias ao tratamento são observadas em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida. Na infecção pelo HTLV-1



Figura 4
Dermatite seborréica – eritema e descamação periauricular e no ouvido externo.



tem-se relatos isolados, e foi observada com frequência aumentada em candidatos à doação de sangue, soropositivos. Sua semelhança com a dermatite infecciosa já foi ressaltada.

Vitiligo

É uma discromia que se caracteriza por manchas hipoacrômicas com hipercromia nas bordas. Sua etiologia não é definida, mas sabe-se que tem ocorrência familiar em até 30% dos casos. Frequentemente está associado a distúrbios endócrinos ou oculares, que cursam com alterações imunológicas, sendo este mecanismo aventado para explicar grande parte dos casos. Na infecção pelo HTLV-1, tem sido relatado independente da presença ou não de HAM/TSP ou ATL.

Eritrodermia

A eritrodermia ou dermatite exfoliativa generalizada é caracterizada por eritema e descamação universais. Deve ser vista como uma manifestação de processos subjacentes. Trata-se de condição descrita em doenças inflamatórias como dermatite atópica, dermatite seborréica, psoríase, condições neoplásicas como linfomas, e noutras como reações a drogas e pênfigo foliáceo. Embora não tenha associação definida com a infecção pelo HTLV-1, é descrita com maior frequência nesses casos, notadamente com a ATL.

Capítulo 13

Dermatite Infecciosa e outras Manifestações Infanto-juvenis Associadas à Infecção pelo HTLV-1

*Achiléa Candida Lisboa Bittencourt,
Janeusa Primo,
Maria de Fátima Paim de Oliveira*

A dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH) sempre foi considerada como uma doença da infância. No entanto, a leucemia /linfoma de células T do adulto – adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical - HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) e a uveíte associada ao HTLV-1 são geralmente consideradas como patologias do adulto. Muito embora a ATL seja, na maioria dos casos, relacionada à transmissão vertical (Krämer et al, 1995), o período de latência para o seu desenvolvimento é estimado em 30-50 anos (Jainulabdeen et al, 2000). A crença de que essas patologias manifestam-se tardiamente talvez seja responsável pelo pequeno número de casos diagnosticados na infância e adolescência. Por outro lado, sabe-se que no Brasil há desconhecimento dessas patologias por grande parte dos médicos que atuam na área de pediatria.

I - Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1 (DIH)

A DIH é uma forma de eczema infectado e recidivante descrita na Jamaica, por Sweet, em 1966, tendo sido posteriormente relacionada ao HTLV-1

(La Grenade et al, 1990). O genoma do HTLV-1 já foi detectado no DNA de linfócitos extraídos de lesões de DIH, demonstrando, de modo inequívoco, a relação entre esta patologia e o vírus (La Grenade, 1996a).

É uma doença da infância que se inicia após os 18 meses de vida e que raramente pode persistir até a vida adulta (Gonçalves et al, 2000). Apenas recentemente, foram observados os primeiros casos de DIH com início tardio, no adulto (Bittencourt et al, 2006).

Epidemiologia

Nos casos de DIH, a transmissão ocorre por via vertical. Há relato de apenas um caso de transmissão por transfusão de sangue (Oliveira et al, 2005a). Sua frequência é um pouco maior no sexo feminino, variando de 60% a 65% (La Grenade et al, 1998; Oliveira et al, 2005a).

O maior número de casos foi relatado na Jamaica (La Grenade, 1998) e, mais recentemente na Bahia, Brasil (Oliveira et al, 2005a). Séries menores foram encontradas em Trinidad e Tobago (Suíte et al, 1994), Peru (Aquiye & Ballona, 2002) e Senegal (Mahé et al, 2004). Curiosamente, no Japão, onde é elevada a prevalência da infecção pelo HTLV-1, só há referência a dois casos de DIH na infância, os quais evoluíram para ATL na vida adulta (Tsukasaki et al, 1994).

A DIH corresponde a 10% dos casos de eczema infantil na Jamaica (La Grenade et al, 1996b). Neste país, a prevalência de portadores infantis de HTLV-1 é de 1% e, acima dos 20 anos de idade, de 8,1% (Murphy et al, 1991). Salvador é a cidade brasileira com maior prevalência de HTLV-1 (Galvão-Castro et al, 1997; Dourado et al, 2003). Entre gestantes, a taxa de prevalência da infecção pelo HTLV-1 é em torno de 0,9% (Bittencourt et al, 2001a). Maloney et al (2000) acompanhando 28 crianças portadoras de HTLV-1, durante 7,5 anos, em média, observaram que apenas uma desenvolveu DIH, concluindo que, em crianças infectadas verticalmente, a probabilidade de desenvolver a afecção aos 4 anos de idade é de 2 %. Neste estudo, que incluiu 181 filhos de portadoras do vírus, a taxa de transmissão vertical foi de 18%.

Aspectos clínicos

A DIH surge como erupção eritêmato-descamativa envolvendo couro cabeludo (Fig. 1), regiões retroauriculares, pescoço (Fig. 2) e várias outras partes do corpo (Tabela 1), apresentando prurido menos intenso que o da dermatite atópica (DA). Os pacientes apresentam lesões eritêmato-descamativas nas fossas nasais (Fig. 3) e/ou rinite. Associa-se, com frequência, a blefarconjuntivite (Fig. 3). A doença pode ser generalizada, ou seja, pode afetar todos os segmentos do corpo. As lesões são crostosas e infectadas (Figs. 1 e 2). Pústulas, pápulas eritêmato-descamativas ou foliculares e fissuras retroauriculares são também observadas. Associa-se sempre à infecção por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus B-hemolyticus* (Oliveira et al, 2005a). Os principais critérios para diagnóstico da DIH podem ser vistos na Tabela 2. Embora estes critérios incluam crostas nas narinas e/ou rinite como elementos obrigatórios para o diagnóstico, estes aspectos não são persistentes e podem estar ausentes em alguns casos (Oliveira et al, 2005a).

Assim como ocorre frequentemente no adulto infectado pelo HTLV-1 (Marsh, 1996; Brites et al, 2002), também aparecem complicações de natureza infecciosa e parasitária nos pacientes com DIH como otite, piodermite, escabiose e estrongiloidíase (La Grenade, 1996a, Mahé et al, 2004, Oliveira et al, 2005a).



Fig.1 – Dermatite infecciosa com lesões generalizadas, eritêmato-descamativas e crostosas, com acentuado envolvimento do couro cabeludo.



Fig. 2 – Lesões eritêmato-descamativas e crostosas no couro cabeludo, pescoço e região retroauricular com fissura retroauricular e exulcerações.



Fig. 3 – Lesão nas narinas e blefaroconjuntivite.

TABELA 1 Distribuição das lesões em 23 casos de DIH (Oliveira et al, 2005).

Localização	n (%)
Couro cabeludo	23 (100)
Regiões retroauriculares	23 (100)
Pescoço	21 (91.3)
Região inguinal	21 (91.3)
Região paranasal	20 (86.9)
Axilas	20 (86.9)
Pavilhão auricular	19 (82.6)
Narinas	19 (82.6)
Fronte	17 (73.9)
Umbigo	17 (73.9)
Dobras anticubitais	17 (73.9)
Região perioral	15 (65.21)
Tronco	14 (60.86)
Abdômen	14 (60.86)
Fossa poplíteia	13 (56.17)
Membros	12 (52.17)
Genitália	12 (52.17)
Nádegas	09 (52.17)

**TABELA 2 - Principais critérios para diagnóstico da DIH (La Grenade et al, 1998).**

- | | |
|---|--|
| 1 | Eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, conduto auditivo externo, regiões retroauriculares, pálpebras, pele paranasal e/ ou pescoço. |
| 2 | Rinorréia crônica e/ ou lesões crostosas no vestíbulo nasal. |
| 3 | Dermatite crônica recidivante com resposta imediata à antibioticoterapia e com recidiva após suspensão do tratamento. |
| 4 | Início precoce na infância. |
| 5 | Soropositividade para o HTLV-1 |

É obrigatória a inclusão dos itens 1, 2 e 5 e o envolvimento de pelo menos duas áreas para preenchimento do critério 1.

Diagnóstico diferencial clínico

O diagnóstico diferencial da DIH deve ser feito, principalmente, com a DA e, principalmente, quando a criança entra na puberdade, com a dermatite seborréica (DS). Teste sorológico positivo para o HTLV-1 não é critério de certeza para o diagnóstico da DIH em pacientes com eczema crônico, uma vez que em áreas endêmicas podem existir casos de DA ou DS soropositivos para este vírus. Na forma infantil de DA, que ocorre após os dois anos de idade, as lesões assemelham-se, em parte, às da DIH, no entanto, as lesões de DIH são mais infectadas e exuberantes. Por outro lado, o prurido da DIH é menos intenso que o da DA. Na DIH, ao contrário da DA, encontram-se crostas nos vestíbulos nasais, fissuras, *rash* generalizado de pápulas muito pequenas e blefaroconjuntivite (Holden & Parish, 1998; Hurwitz, 1993). A DS é considerada como rara na infância, no entanto, Maloney et al (2004) observaram que 25% de crianças portadoras do HTLV-1 apresentam DS. Diferente da DS, as lesões da DIH são muito exsudativas, fétidas e recobertas por crostas amarelas. Ao contrário do que se observa na DIH, na DS as lesões mostram escamas oleosas (Burton & Holden, 1998). Por outro lado, as leveduras do *Pityrosporum*, que freqüentemente ocorrem na DS (Zaidi et al, 2002), não são observadas nas lesões de DIH. Além do mais, na DIH há boa resposta ao sulfamethoxazole / trimethoprim e a antibióticos, o que não constitui característica da DS (Oliveira, 2005a).



Aspectos patológicos e imuno-histoquímicos

Não é possível fazer diagnóstico histopatológico de DIH, no entanto, este estudo é importante para o diagnóstico diferencial com outras patologias inflamatórias e com a micose fungóide. O quadro histológico da DIH é de uma dermatite espongiótica ou de uma simples dermatite crônica. Pouco frequentemente, encontra-se quadro de dermatite simuladora de micose fungóide. São vistos epidermotropismo de linfócitos dispostos ao longo da basal e coleções destas células na epiderme, imitando o abscesso de Pautrier. Abscessos de Munro e pústula esponjosa de Kogoj são também raramente observados (Bittencourt et al, 2005a). A presença destes aspectos mostra ser importante no diagnóstico diferencial histológico com micose fungóide e psoríase. Na derme, observa-se infiltrado, geralmente perivascular superficial ou liquenóide, discreto a moderado, com predominância de linfócitos T. A ausência de mitoses e atipias no infiltrado inflamatório permite o diagnóstico diferencial com a micose fungóide (Santucci et al, 2000).

Ao contrário do que ocorre nas DA e DS (Lugovic et al, 2001; Oranje et al, 1986), há predominância dos linfócitos CD8 positivos em relação aos CD4 positivos na DIH. No entanto, os linfócitos CD8 positivos são perforina negativos e, raramente, granzima B positivos, indicando não serem linfócitos T citotóxicos ativados (Bittencourt et al, 2005a). No entanto, na DA os linfócitos são perforina e granzima B positivos e parecem contribuir para o processo inflamatório (Yawalkar et al, 2001).

Patogênese

Não se sabe por que apenas algumas crianças infectadas desenvolvem a DIH e a maioria permanece assintomática. É possível que fatores genéticos do hospedeiro desempenhem papel importante na gênese da DIH. La Grenade et al (1996c) estudaram, através de genotipagem do antígeno leucocitário comum (HLA), três gerações de uma mesma família com nove portadores e três casos de DIH, mãe e filho, que posteriormente evoluíram para HAM/TSP. Observaram que a mãe e o filho com DIH e mais outro filho portador tinham haplótipo de classe II DRB1*DQB1*, o mesmo haplótipo descrito em pacientes japoneses com HAM/TSP.



Alguns trabalhos mostram que os pacientes com DIH têm maior carga proviral. Segundo La Grenade et al (1998), pacientes com DA, infectados pelo HTLV-1, apresentam níveis de anticorpos séricos anti-HTLV-1 inferiores aos dos pacientes com DIH. Considerando que há correlação positiva entre nível de anticorpos anti-HTLV-1 e carga proviral (Shinzato et al, 1994; Maloney et al, 2004), esse achado poderia indicar que a carga proviral dos pacientes com DIH é mais elevada que a das crianças apenas portadoras. Recentemente, Maloney et al (2000), estudando 28 crianças portadoras, observaram que apenas duas apresentaram carga proviral elevada e uma delas desenvolveu DIH.

O acentuado quadro inflamatório cutâneo poderia ser explicado pela ação de citocinas. Sabe-se que a proteína viral Tax pode transativar genes de várias citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais a interleucina 1, a interleucina 6 e o fator alfa de necrose tumoral (TNF- α). Essas citocinas amplificariam e manteriam a reação inflamatória cutânea, o que também explicaria a natureza recidivante da DIH (Tschachler & Franchini 1998). Estudo sobre o padrão de citocinas na DIH, avaliando as concentrações de IFN- α e TNF- α no sobrenadante de células mononucleares do sangue periférico, mostrou níveis mais elevados dessas citocinas em comparação com indivíduos apenas infectados (Nascimento, comunicação pessoal).

Evolução e tratamento

A DIH pode evoluir para HAM/TSP (Primo et al, 2005a) e ATL (Hanchard et al, 1991; La Grenade et al, 1995; Tsukasaki et al, 1994). Dentre 74 casos de ATL diagnosticados na Bahia, 44% tiveram história de eczema severo na infância, resistente a tratamento e com comprometimento do couro cabeludo, certamente correspondendo a DIH (Bittencourt, 2005b).

É, portanto, aconselhável que se faça sorologia para o HTLV-1 em todos os casos de eczema severo em crianças e adolescentes e que os casos de DIH sejam acompanhados com exames clínico e neurológico. Como a estrongiloidíase constitui fator predisponente para a evolução para ATL, levando à expansão clonal dos linfócitos, e considerando que esta parasitose é freqüentemente assintomática, é importante que seja pesquisada cuidadosamente em todos os pacientes com DIH, pois o tratamento adequado pode reverter a expansão clonal (Gabet et al, 2000).

Como a DIH associa-se sempre a infecção bacteriana, ela responde bem a antibioticoterapia e ao uso oral de trimetoprim / sulfametoxazol. No entanto, há recidiva quando a medicação é suspensa (Oliveira et al, 2005a).

II - Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP) – forma infanto-juvenil

Introdução

A HAM/TSP é uma mielopatia grave e incapacitante. Segundo alguns autores, há maior frequência da HAM/TSP no gênero feminino, sendo a média de idade de início da doença de 46 anos (Moreno-Carvalho et al., 1992; Nakagawa et al., 1995).

Há, no entanto, 17 relatos bem documentados de HAM/TSP diagnosticados na faixa etária infanto-juvenil, dos quais 13 foram descritos no Brasil (Tabela 3).

Epidemiologia

Nos casos de HAM/TSP infanto-juvenil, observou-se também predomínio do sexo feminino (Tabela 3). Esta patologia é geralmente considerada como resultante de infecção pelo HTLV-1 adquirida na vida adulta, por transfusão de sangue ou por via sexual (Krämer et al, 1995). Ao contrário, em todos os casos da forma infanto-juvenil da HAM/TSP, a infecção foi adquirida verticalmente, provavelmente como resultado de amamentação prolongada (Primo et al, 2005a). Sabe-se que a frequência da transmissão vertical é diretamente proporcional ao tempo de amamentação (Bittencourt et al, 1998). Com base em dados recentes da literatura, acredita-se que, na gênese da HAM/TSP, a exposição ao HTLV-1 na infância seja talvez tão importante quanto a infecção adquirida na vida adulta (Hanchard, 2005).



Associação de DIH com HAM/TSP e com outras manifestações neurológicas

Observa-se elevada associação de DIH com manifestações neurológicas. A grande maioria dos casos da forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorreu em pacientes com DIH ou que tiveram DIH (Tabela 3). Em um estudo que avaliou neurologicamente 20 casos de DIH em crianças e adolescentes, em Salvador, Bahia, observou-se que apenas oito (40%) não apresentaram manifestações neurológicas, indicando elevado comprometimento do sistema nervoso. Em seis casos (30%), foi feito o diagnóstico de HAM/TSP e quatro pacientes (20%) manifestaram sintomas flutuantes de mielopatia (Primo, 2005b), sendo que um deles teve, posteriormente, este diagnóstico (Primo, dados não publicados). Além disso, dois casos (10%) mostraram quadro clínico sugestivo de neuropatia periférica (câimbra, parestesia, hiperestesia e fraqueza muscular distal dos membros inferiores, limitando a mudança da postura de flexão dos membros inferiores para a postura ortostática) (Primo et al, 2005b). Esta patologia tem sido descrita no adulto com infecção assintomática ou com HAM/TSP (Leite et al, 2004).

TABELA 3 – Casos da forma infanto-juvenil da HAM/TSP (com exame do líquido cefalorraquidiano)

Casos	Autores	Sexo / Idade	Amamentação	DIH
1	Mckhann II et al., 1989	M/13	--	---
2	Kayembe et al, 1990	---/7	--	---
3	La Grenade et al., 1995	F/14	--	+
4	Osame M et al,1987	... / 6	...	...
5	Araújo et al., 2002	F/ 11	Sim	...
6	Araújo et al.,2002	F/12	Não	+
7	Araújo et al.,2002	F/11	Sim	+
8	Araújo et al.,2002	F/14	Sim	+
9	Araújo et al.,2002	F/17	Sim	+
10	Muniz et al, 2002	M/15	Sim	+
11	Quintas et al., 2004	M/9	Sim	-
12	Oliveira et al. 2004; Primo et al. 2005	M/7	Sim	+
13	Primo et al. 2005	F/16	Sim	+
14	Primo et al. 2005	F/14	Sim	+
15	Primo et al. 2005	F/12	Sim	+
16	Primo et al. 2005	F/12	Sim	+
17	Primo *	F/10	Sim	+

• *Caso não publicado.*

Quadro clínico e evolução

Estudos recentes demonstram que embora apresente manifestações mielopáticas semelhantes às do adulto (sinais e sintomas motores e/ou sensitivos relacionados com limitação funcional crural simétrica), a forma infanto-juvenil de HAM/TSP é de evolução rapidamente progressiva (Primo et al, 2005a; Araújo et al 2002). Na tabela 4, estão referidos os casos de HAM/TSP da casuística de Primo et al (2005a), podendo-se correlacionar o tempo de duração da mielopatia com a forma clínica e a taxa de progressão da doença (divisão da incapacidade motora pela duração da doença em anos).

Disfunção vesical caracterizada por dificuldade no esvaziamento da bexiga, urgência e incontinência urinárias observadas na HAM/TSP do adulto (Imamura et al, 1991) são também encontradas na forma infanto-juvenil da doença (Primo et al, 2005a). Considerando que o comprometimento da bexiga pode passar despercebido, o estudo urodinâmico é importante para o diagnóstico, sendo também útil para o tratamento e acompanhamento da disfunção vesical. Bexiga hiperreflexa, de pequena capacidade, com baixa complacência e altas pressões vesicais, associada a dissinergia detrusora esfinteriana já foi documentada na HAM/TSP do adulto (Saito, et al 1991). Estudo urodinâmico realizado em três casos de HAM/TSP infanto-juvenil revelou aspectos semelhantes aos observados no adulto (Correia et al, 2005).

Há referência à baixa estatura, hipocalcemia e pequeno aumento na excreção do fósforo urinário e do AMP cíclico, após injeção de hormônio paratireoideano (HPT) em pacientes juvenis com HAM/TSP, achados que levaram ao diagnóstico de pseudohipoparatireoidismo (PHP) (Yoshida et al, 1993). Acredita-se que o início precoce da HAM/TSP possa ser devido a uma anomalia no receptor do HPT e ao baixo nível da 1,25-hidroxivitamina D que é deficiente no PHP e que está envolvida na regulação da resposta imune. Segundo Machigashira et al (2001), a infecção pelo HTLV-1 não induz a PHP, porém o PHP pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP em portadores deste vírus. Este é um assunto que está a merecer investigação mais extensa.



TABELA 4. Dados de sete casos da forma infanto-juvenil de HAM/TSP (Primo et al, 2005a)

CASOS	I	II	III	IV	V	VI	VII#	VIII*
Idade de início de IDH (A)	2	2	1.4	1.5	5	2	2	-
Idade de início de HAM/TSP (A)	5	9	9	9	11	10	8,5	7
Duração da HAM/TSP (A)	5	7	2	3	0.5	3	1,5	0.25
Escore OMDS - 1ª visita	3	4	1	1	0	1	1	0
Escore OMDS- última visita	5	5	3	3	1	2	2	0
Taxa de Progressão	1	0.7	1.5	1	2	0.66	1,3	0
Celularidade do LCR(ce/mm ³)	9	5	35	46	40	...	26	...
Fases da doença	Crônica	Crônica	Aguda	Subaguda	Aguda	Subaguda	Aguda	Aguda

caso não publicado; * Irmão sem DIH; A – anos; -ausência de DIH; OMDS - Osame's Motor Disability Score (escala de incapacidade motora); LCR – Líquido cefalorraquidiano; ... sem estudo do LCR.

Patogênese

No estudo de Primo et al (2005a) foi observado agrupamento de casos com HAM/TSP em três famílias, entre irmãos ou entre mãe e filho. O agrupamento familiar sugere o envolvimento de fatores genéticos na gênese da HAM/TSP (La Grenade et al, 1996c; Mckhann et al, 1989; Biglione et al, 2003). No Japão encontrou-se para a HAM/TSP um *background* imunogenético diferente do observado na ATL (Usuku et al., 1988).

Os pacientes com DIH e HAM/TSP apresentam elevados níveis de anticorpos anti-HTLV-1 (Primo et al, 2005a). Considerando-se que existe correlação entre nível de anticorpos e carga proviral (Shinzato et al, 1994; Maloney et al, 2004) é muito provável que estes pacientes apresentem elevada carga proviral que pode ser responsável pelo início precoce da HAM/TSP.

Estudos sobre HAM/TSP do adulto mostram que o risco relativo para o desenvolvimento de HAM/TSP aumenta acentuadamente quando a carga proviral excede uma cópia por 100 células mononucleares do sangue periférico (Mueller et al, 1997). Há a hipótese de que os fatores do hospedeiro que determinam a eficiência da resposta dos linfócitos citotóxicos ao HTLV-1 devem também determinar o nível da carga proviral do indivíduo infectado e assim o seu risco para desenvolver HAM/TSP (Bangham et al, 2000). Sabe-se que a presença do gene HLA-A*02 em pacientes japoneses adultos está associada a uma redução significativa da carga proviral e do risco para HAM/TSP (Jeffery et al, 1999). Por outro lado, o HLA-DRB1*0101 está associado a um maior risco de HAM/TSP (Usuku et al, 1998).

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL)

A ATL constitui uma forma grave e geralmente fatal de leucemia/linfoma etiológicamente associada ao HTLV-1. No Brasil, já foram detectados muitos casos de ATL e a média de idade varia de 44 a 48 anos (Pombo-de-Oliveira et al, 1999; Bittencourt, 2005b) sendo inferior em uma década à encontrada no Japão (Barbosa et al, 1999). Tem-se observado que o *Strongyloides stercoralis* estimula a proliferação oligoclonal das células infectadas pelo HTLV-1 em portadores assintomáticos, sugerindo-se que esta infestação possa constituir um co-fator para o desenvolvimento de ATL (Gabet et al, 2000).

É provável que o início mais precoce de ATL em países em desenvolvimento, onde é mais elevada a prevalência de infestação pelo *Strongyloides stercoralis*, seja devido, pelo menos em parte, à maior exposição dos portadores do HTLV-1 a esse parasito.

A ATL manifesta-se após um longo período de infecção que ocorre, na grande maioria dos casos, por via vertical (Tajima et al; 1992). No entanto, há relato na literatura de 24 casos diagnosticados na infância e adolescência (Tabela 5), cujas manifestações clínicas são, em sua maioria, semelhantes às observadas no adulto. Seis tinham idade igual ou inferior a 10 anos na época do diagnóstico. Serão analisados, a seguir, os diferentes aspectos desses casos.

TABELA 5 - Casos da literatura de ATL ocorrendo na infância e adolescência

Nº	Autores	Idade/ sexo	Pele	LN	Baço e/ou Fígado	M.O.	SNC	Sobrevida (anos)
1	Vilmer et al, 1985	1/M	+	-	-	-	-	Vivo (8)
2	Foucar et al, 1985	16/F	+	+	+	+	-	Óbito (0,1)
3	Ikaí et al, 1987	10/F	+	-	-	-	-	Vivo (3,6)
4	Ratner et al, 1988	7/F	+	...	...	...	...	Óbito (...)
5	Fort et al, 1989	16/M	-	+	+	-	-	Óbito (0,2)
6	Blank et al, 1993	17/M	-	+	+	...	...	Óbito (...)
7	Williams et al, 1993	12/M	-	...	+	+	-	...
8	Wilks et al, 1993	16/F	+	+	+	+	-	Óbito (0,3)
9	Broniscer et al, 1996	16/F	+	+	+	+	+	Vivo (...)
10	Lin et al, 1997	12/F	+	+	-	+	-	Vivo (5)
11	Valle et al, 2001	15/M	+	+	+	...	...	Óbito (0,2)
12	Lewis et al, 2001	13/M	+	-	-	-	-	Vivo (...)
13	Bittencourt et al, 2001	18/F	+	+	-	+	-	Óbito (1,9)
14	Bittencourt et al, 2001*	9/M	+	-	-	-	-	Vivo (14)
15	Pombo de Oliveira, 2002#	2/F	+	+	+	...	+	Óbito (2)
16	Pombo de Oliveira, 2002*	18/M	+	+	+	...	+	Óbito (0,6)
17	Pombo de Oliveira, 2002*	11/M	+	+	+	...	+	Óbito (4)
18	Pombo de Oliveira, 2002*	15/M	+	+	-	...	+	Óbito (0,2)
19	Pombo de Oliveira, 2002*	14/M	+	+	+	...	-	Óbito (0,5)
20	Pombo de Oliveira, 2002*	16/F	-	+	+	...	-	Óbito (0,2)
21	Pombo de Oliveira, 2002*	16/F	-	+	+	...	-	Óbito (0,2)
22	Pombo de Oliveira, 2002*	7/M	-	+	-	...	-	Vivo (3)
23	Mahé et al, 2004*	17/F	+	+	-	...	-	Óbito (0,16)
24	Oliveira et al, 2005*	16/F	+	-	-	-	-	Vivo (1,4)

LN - Linfonodos; MO - medula óssea; SNC - sistema nervoso central; # MO envolvida em 4 casos;

* integração proviral de tipo monoclonal; ... sem referência

Epidemiologia

Em 16 dos 19 casos nos quais houve informação sobre a sorologia materna para o HTLV-1, o resultado foi positivo indicando transmissão vertical. No entanto, em três mães o resultado sorológico foi negativo (Lewis et al, 2001; Pombo-de-Oliveira et al, 2002). A transmissão em um destes três casos ocorreu por transfusão sanguínea. Os outros dois foram amamentados por outra mulher, cujo estado sorológico era desconhecido.

Aspectos clínicos

Na maioria dos casos não está referida a forma clínica, mas pelos dados clínico-laboratoriais citados a maioria correspondeu à forma aguda de ATL, segundo a classificação de Shimoyama et al (1991). Há referência a um caso de forma linfomatosa (caso 8) e dois de forma crônica (casos 13 e 23). Três foram considerados como forma indolente – “smoldering” (Vilmer et al, 1985; Bittencourt et al, 2001; Oliveira et al, 2005b) e outros dois tiveram as características desta forma clínica (Ikai et al, 1987; Lewis et al, 2001).

Em 10 casos, lesões cutâneas apareceram oito meses a oito anos antes do diagnóstico de ATL (Vilmer et al, 1985; Ikai et al, 1987; Lin et al, 1997; Lewis et al, 2001; Pombo-de-Oliveira et al, 2002; Bittencourt et al, 2001). As lesões de pele surgem como *rash* maculoso, pápulas, placas infiltradas (Fig. 4), nódulos, tumores ou como eritrodermia, o que não é diferente do que se observa no adulto (Bittencourt, 2005c). Nos casos 13 e 24, está referida história prévia de DIH e o caso 10 tem história muito sugestiva de DIH.

Os órgãos mais envolvidos foram pele, linfonodos, fígado e baço. A medula óssea mostrou-se infiltrada em 10 dos 16 casos em que há referência a este exame.



Fig. 4 – ATL tipo indolente (caso 22). Placas infiltradas nos antebraços.

Diagnóstico

Os pacientes foram diagnosticados pelos exames hematológico e ou anátomo-patológico e em seis foi evidenciada integração monoclonal do HTLV-1 (Pombo-de-Oliveira et al, 2002; Weyenberg & Farré, dados não publicados).

Nos poucos casos em que foi feito estudo anátomo-patológico com classificação do tipo histológico do linfoma, há referência a linfoma anaplásico de grandes células (Pombo-de-Oliveira, 2002), micose fungóide e linfoma pleomórfico, atualmente designado como linfoma T periférico não especificado (Bittencourt et al, 2001b). Estes tipos de linfoma também têm sido descritos na ATL do adulto (Barbosa et al, 1999). O caso 12 foi designado como linfoma de células T granulomatoso associado ao HTLV-1 devido à presença de granulomas não infecciosos no seio do linfoma. Microscopicamente, histiócitos e células gigantes multinucleadas foram vistas juntas com linfócitos atípicos (Lewis et al, 2001). Granulomas não infecciosos já foram observados em raros casos de ATL do adulto com lesões cutâneas e com longa sobrevida (DiCaudo et al, 1996, Setoyama et al, 1997). Segundo Setoyama et al (1997), a presença de granulomas poderia indicar uma resposta protetora do hospedeiro.

Evolução

Há referência a 15 casos da literatura que foram a óbito, a maioria tendo tido menos de seis meses de sobrevida (Tabela 5). Nos oito casos nos quais não houve registro de óbito, a sobrevida variou de 3 a 14 anos. Destes, três foram considerados como da forma indolente, que é a que tem maior sobrevida, e dois tiveram quadro clínico-laboratorial desta forma de ATL. O caso 14 teve evolução fora do comum. As lesões iniciaram-se aos sete anos de idade e aos 24 anos o paciente continuava com lesões restritas à pele, embora tenham progressivamente aumentado de número e volume, tendo sido necessário o uso de radioterapia com elétrons para redução das lesões (Bittencourt, dados não publicados).

Já se observou comportamento diferente, frente ao HTLV-1, de dois gêmeos univitelinos infectados por transfusão de sangue logo após o nascimento (Lewis et al, 2001). Um evoluiu para ATL, com lesões cutâneas desde



os 5 anos de vida e o outro continuou com infecção assintomática pelo menos até os 13 anos de vida. No entanto, há referência a dois irmãos que desenvolveram linfoma precocemente, um com 16 anos e o outro com 24 anos (Wilks et al, 1993), mostrando uma tendência familiar no desenvolvimento da ATL, fato que já foi observado em pacientes adultos (Cordiliani et al, 1998).

Patogênese

A literatura mostra que casos de DIH podem evoluir para ATL, mas ainda não estão bem esclarecidos os mecanismos que levam a essa evolução. É provável que estejam envolvidos fatores genéticos do hospedeiro e fatores externos. Por outro lado, há muitos casos de ATL que não tiveram passado de DIH.

Na DIH, a presença dos antígenos virais e de superantígenos bacterianos causaria estimulação dos linfócitos e, portanto, aumentaria a quantidade de células alvo a serem infectadas pelo HTLV-1. Com a expansão de células T infectadas seriam produzidos sinais para ativação e fatores de crescimento para as células T não infectadas e repetidas expansões clonais dessas células aumentariam as chances de eventos adicionais necessários para que ocorresse a transformação e a leucemogênese (Tschachler & Franchini, 1998).

Gabet et al (2003) estudaram a replicação do HTLV-1, durante dois anos, em uma paciente com DIH associada a estrogiloidíase, parasitose que predispõe portadores deste vírus a desenvolver ATL (Gabet et al, 2000). Encontraram elevadas cargas provirais, ao lado de persistente expansão oligoclonal de linfócitos infectados. O padrão de replicação foi muito diferente do observado em portadores assintomáticos, tendo sido mais próximo do que se observa na ATL (Gabet et al, 2003).

Experimentalmente, observou-se que a inoculação do HTLV-1 por via oral não induz resposta imune de células T específicas resultando em aumento da carga proviral. Como há semelhança entre a inoculação experimental por via oral e a infecção pela amamentação, os achados acima referidos sugerem que os fatores de risco para ATL (transmissão vertical e elevada carga proviral) possam ser resultantes de uma insuficiente resposta de células T específicas por parte do hospedeiro. Este risco poderia ser reduzido caso o portador viesse a recuperar a resposta imune específica (Kannagi et al, 2004).



Assim haveria elevado risco para o desenvolvimento de ATL num pequeno grupo de portadores infectados verticalmente que permanecesse em estado de baixa resposta imunológica ao vírus apesar da presença de elevada carga proviral. É provável que a magnitude da resposta imune quando da infecção primária deva ser crucial para determinar os níveis persistentes do vírus (Kannagi et al, 2004).

É possível que o desenvolvimento de ATL na infância e adolescência relacione-se à aquisição da infecção muito precocemente, por via intra-uterina, no canal de parto ou pela amamentação nos primeiros meses de vida, considerando-se que o sistema imunológico do feto e da criança nos primeiros meses de vida é bem menos eficiente.

Manifestações Oculares

Opacificação e úlcera da córnea têm sido descritas em pacientes com DIH (La Grenade et al, 1996a, Oliveira et al, 2005a).

A uveíte associada ao HTLV-1 é uma doença de adultos de meia idade que pode ocorrer em portadores do HTLV-1 ou em pacientes com HAM/TSP (Ohba et al, 1994). No entanto, há referência a cinco casos de uveíte associada ao HTLV-1, quatro dos quais do sexo feminino, com idades variando de 3 a 14 anos e com sintomatologia semelhante à observada no adulto, (Katakura et al, 1997; Kihara et al, 1997). Esta patologia responde bem ao tratamento tópicos ou sistêmico com corticosteróides, mas pode apresentar recidivas (Kihara et al, 1997).

Mais recentemente, Nakao & Ohba (2002) descreveram quadro de vasculite retiniana acompanhada por discretas alterações visuais em três adolescentes portadores do HTLV-1 e referem que este quadro difere das alterações vasculares comumente vistas na uveíte associada ao HTLV-1. Tem curso lento, responde mal aos corticosteróides e, eventualmente, resulta em difusa degeneração coriorretiniana.

Conclusões

Como foi referido, a DIH, a ATL e a forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorrem em indivíduos infectados verticalmente e sabe-se que a



principal forma de transmissão vertical é lactogênica. Isto mostra a importância da prevenção desta forma de transmissão em áreas endêmicas como Salvador, Bahia, a qual deve basear-se na triagem sorológica das gestantes e aconselhamento das soropositivas para se absterem de amamentar (Bittencourt et al, 1998). Considerando que as mães portadoras do HTLV-1 em nosso meio são geralmente de classe social baixa, é necessário que seja fornecido para os seus lactentes suprimento nutricional alternativo e assistência pediátrica. Em Nagasaki, uma ampla intervenção usando esta estratégia bloqueou em cerca de 80% a transmissão vertical do HTLV-1 (Hino et al, 1996).

A transmissão vertical do HTLV-1 constitui sério problema de saúde pública que merece uma investigação mais extensa para que se possa avaliar sua importância em outras cidades brasileiras.

Capítulo 14

Manifestações Reumáticas Associadas ao Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo 1 (HTLV-1)

Boris A. Cruz

Doenças reumáticas auto-imunes podem ser entendidas como o resultado da interação entre predisposição genética e fatores ambientais (Davidson, 2001; Krause et al., 1996). Em diferentes estudos, um número crescente de agentes infecciosos, incluindo bactérias e vírus, vêm sendo descritos como fatores do ambiente capazes de deflagrar condições auto-imunes. Diversas condições inflamatórias são descritas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), dentre as quais doenças reumáticas como Artrite Reumatóide e Síndrome de Sjögren, sugerindo que a infecção pelo HTLV-1 pode ser um determinante de doenças reumáticas auto-imunes (McCallun et al., 1997; Nishioka et al, 1996). O objetivo deste capítulo é discutir os aspectos clínico-epidemiológicos e imunopatogênicos das manifestações reumáticas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1.

Doenças Reumáticas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1

Artropatia Inflamatória Associada ao HTLV-1 / Artrite Reumatóide

Em uma série de estudos, é descrita a associação entre HTLV-1 e artropatia inflamatória crônica. O primeiro relato da associação de HTLV-1 e artrite

ocorreu em uma mulher de 79 anos com ATL (Taniguchi et al., 1988). Seguiu-se a descrição de um grupo de pacientes infectados por HTLV-1 com artropatia crônica caracterizada por proliferação sinovial com importante destruição óssea e cartilaginosa, denominada a princípio como Artropatia Associada ao HTLV-1 (Sato et al., 1991). Novos estudos demonstraram, no entanto, que tal condição é clínica e histologicamente indistinta da Artrite Reumatóide (Sato et al., 1991).

Estudos epidemiológicos descrevem a associação entre HTLV-1 e Artrite Reumatóide. Em um estudo observacional transversal realizado na ilha de Tsushima, onde 26,7% dos habitantes são infectados pelo HTLV-1, Motokawa e cols. demonstraram que a prevalência de Artrite Reumatóide era significativamente maior em pacientes soropositivos em comparação à população soronegativa para HTLV-1 (0,56% vs. 0,31 %; $p < 0,05$) (Motokawa et al., 1996). Em um estudo caso-controle, Eguchi e cols. estimaram o Odds ratio para infecção por HTLV-1 em pacientes com Artrite Reumatóide em 2,8 (95% CI 1,8-4,6) (Eguchi et al., 1996). Entretanto, em outro estudo realizado também em área endêmica na África do Sul, não se verificaram sinais de infecção pelo HTLV-1 em 110 negros africanos com diagnóstico de Artrite Reumatóide (Sebastian et al., 2003).

No único estudo realizado no Brasil sobre a prevalência de infecção pelo HTLV-1 em pacientes com doenças reumáticas, Lonzetti e cols. observaram sorologia positiva para HTLV-1/2 em 5/69 pacientes com Artrite Reumatóide (7,0%), enquanto a positividade observada no grupo controle de doadores de sangue foi de 1,3 %. Neste mesmo estudo, em um grupo de 33 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, não foi encontrado nenhum caso de sorologia positiva para HTLV-1/2 (Lonzetti et al., 1999).

Em um estudo prospectivo, Murphy e cols. relataram uma maior incidência de “artrite” em indivíduos infectados pelo HTLV-1, em comparação a doadores de sangue com sorologia negativa, após seguimento médio de 4,3 anos (Risco Relativo = 2,84; IC95% 1,53-5,33). Entretanto, foi utilizado como instrumento de coleta de dados um questionário que não permitiu diferenciar o tipo de acometimento articular (Murphy et al., 2004).

Síndrome de Sjögren

A Síndrome de Sjögren é uma doença auto-imune caracterizada pela infiltração por linfócitos T das glândulas salivares e lacrimais, levando à



destruição de sua estrutura ductal e secção de mucosas oral e conjuntiva (Moutsopoulos et al., 1980). A associação entre HTLV-1 e Síndrome de Sjögren foi descrita por Vernant e cols. (1988) a partir de cinco pacientes das Índias Ocidentais com HAM/TSP e alveolite linfocítica, que preenchiem critérios diagnósticos para a exocrinopatia. Mariette e cols. (1995) e Voetseder e cols. (1995) demonstraram uma alta prevalência de anticorpos contra HTLV-1 em pacientes com Síndrome de Sjögren. Autores japoneses verificaram o mesmo em áreas endêmicas (Eguchi et al., 1992) de seu país, sendo que em uma série foram encontrados anticorpos anti-HTLV-1 da classe IgA preferencialmente na saliva de indivíduos infectados com Síndrome de Sjögren, em comparação aos pacientes com outras doenças relacionadas ao HTLV-1, como HAM/TSP (Terada et al., 1994).

As características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 não parecem diferir dos pacientes sem a infecção viral, mas em um estudo japonês o grau de infiltração de células mononucleares nas glândulas salivares acessórias foi maior em pacientes com Síndrome de Sjögren e infecção pelo HTLV-1 em comparação aos pacientes com a mesma enfermidade reumática e sorologia negativa para HTLV-1/2 (Ohyama et al., 1998; Mochizuki et al., 2000).

Fibromialgia e HTLV-1

A fibromialgia é definida como uma síndrome dolorosa crônica não-inflamatória caracterizada pela presença de dor músculo-esquelética difusa e sensibilidade exacerbada à palpação de determinados sítios dolorosos. Diferentes teorias têm sido propostas sobre a patogênese desta síndrome, mas não existem dados conclusivos. A literatura descreve, como potenciais fatores desencadeantes, condições como trauma, estresse emocional agudo ou crônico e situações de imuno-estimulação, como pode ocorrer em uma série de doenças auto-imunes e determinadas infecções (ex: parvovírus e doença de Lyme) (Bennet, 1997).

Alguns autores verificaram dor muscular e pontos sensíveis característicos de fibromialgia em pacientes com HAM/TSP (Cartier e Gotuzzo; comunicação pessoal). Na coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH), em um estudo transversal, a prevalência de fibromialgia em

indivíduos infectados foi cerca de 9 vezes maior em comparação aos controles sem infecção, sugerindo que fibromialgia pode ser uma das manifestações reumáticas associadas à infecção pelo HTLV-1 (dados não publicados).

Outras Doenças Reumáticas e/ou Auto-imunes

Em estudos de relatos de caso e séries de casos, outras condições reumáticas e/ou auto-imunes são descritas em associação com HTLV-1, como uveíte (Mochizuki et al., 1992; Merle et al., 2002), pneumonite intersticial (Sugimoto, 1993; Kompoliti et al., 1996), psoríase (Watanabe et al., 2004), polimiosite (Morgan et al., 1989), doença mista do tecido conjuntivo (Bownes et al., 1991), doença de Behçet (Igakura et al., 1993; Kanazawa et al., 1993) e outras formas de vasculite (Vernant et al., 1994; Schwartz et al., 1996), mas não existem dados definitivos sobre uma relação causal entre a infecção viral e estas doenças (Quadro 1).

Quadro 1: Manifestações Reumáticas e/ou Auto-imunes descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1.

Manifestações Reumáticas e/ou Auto-imunes

AAH[#] / Artrite Reumatóide
 Síndrome de Sjögren
 Polimiosite
 Uveíte
 Pneumonite Intersticial
 Doença Mista do Tecido Conjuntivo
 Doença de Behçet
 Outras vasculites
 Fibromialgia

[#]Artropatia associada ao HTLV-1: foi inicialmente descrita como uma nova entidade clínica, mas trabalhos subseqüentes mostraram que se trata de uma doença clínica e histologicamente indistinta da Artrite Reumatóide.



Patogênese das Manifestações Reumáticas associadas ao HTLV-1

Vários estudos têm investigado os mecanismos fisiopatológicos das doenças associadas ao HTLV-1, mas os resultados são ainda inconclusivos. No entanto, alguns autores sugerem que alterações de mecanismos de imunorregulação seriam os responsáveis pelo desenvolvimento destas condições clínicas (Barmak et al, 2003, Jacobson, 1996). Indivíduos infectados têm suas funções celulares moduladas pelo HTLV-1. Quando da infecção pelo HTLV-1, a partir da transcrição reversa, o DNA proviral se integra ao genoma das células do hospedeiro. Sua porção pX pode codificar várias proteínas, dentre as quais uma fosfoproteína de 40 KDa denominada p40 Tax. A partir de sua interação com fatores celulares e genoma proviral, Tax regula não só a replicação viral, mas também a expressão celular de vários genes, particularmente aqueles envolvidos em inflamação e proliferação celular como: interleucina (IL)-1, IL-2, sub-unidade alfa do receptor de IL-2 (IL-2R α), IL-6, IL-8, fator estimulador de crescimento de colônias granulócito-macrófago (GM-CSF), fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas de adesão como ICAM-1 e oncogenes como jun, fos, rel, myc e ets (Höllsberg, 1997; Barmak et al., 2003). Os produtos da ativação destes genes seriam os responsáveis pela migração de linfócitos infectados para o tecido sinovial e sua ativação (Iwakura et al, 1995). Existem evidências de produtos gênicos do HTLV-1 não só em linfócitos T infectados, mas também em outras células da linhagem sinovial como macrófagos e fibroblastos (Kitajima et al., 1991). Células infectadas seriam capazes de produzir TNF- α e a partir daí levar à proliferação sinovial, formação de “pannus” e destruição da cartilagem, com conseqüente erosão articular. Este processo já foi demonstrado em camundongos transgênicos para a env-pX do HTLV-1, que expressam Tax (Yin et al., 2000; Iwakura et al., 1991).

Em pacientes infectados pelo HTLV-1 e Síndrome de Sjögren, estudos sugerem que, a partir da penetração da barreira endotelial, células mononucleares infectadas podem alcançar o tecido glandular e levar a um processo inflamatório, com destruição da estrutura ductal por mecanismos semelhantes aos descritos para a artropatia associada ao HTLV-1 (Nishioka et al., 1996) (Figura 1).

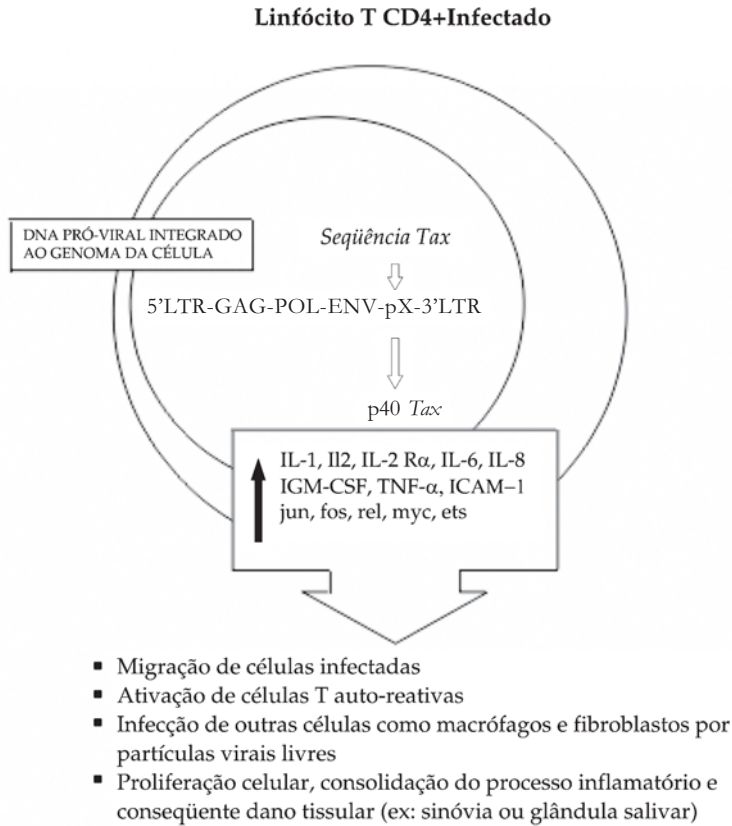


Figura 1 - Representação esquemática da patogênese das doenças reumáticas associadas ao HTLV-1: a partir da integração do DNA proviral ao genoma da célula infectada, a região pX codifica Tax. Através de sua interação com fatores celulares, Tax induz a expressão de genes envolvidos em inflamação/proliferação celular, como: interleucina(IL)-1, IL-2, sub-unidade alfa do receptor de IL-2 (IL-2R α), IL-6, IL-8 fator estimulador de crescimento de colônias granulócito-macrófago (GM-CSF), fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas de adesão, como ICAM-1 e oncogenes, como jun, fos, rel, myc e ets. Os produtos destes genes levam à migração de linfócitos infectados, à ativação/proliferação de células T auto-reativas e conseqüente inflamação nos órgãos-alvo, como a sinóvia e as glândulas salivares.



Discute-se um possível papel para o gene tax em pacientes com doenças reumáticas e sorologia negativa para o vírus, descritos na literatura de língua inglesa como “tax-only state” (McCallun et al., 1997; Sumida et al., 1994). Em um estudo realizado nos Estados Unidos da América, Zucker-Franklin e cols. avaliaram 102 pacientes com Artrite Reumatóide através de técnicas de PCR para o gene tax e sorologia para Tax. Em um paciente se confirmou a infecção pelo HTLV-1 através de sorologia positiva e a verificação de outras seqüências do DNA proviral, além de tax. Entre 101 pacientes com sorologia negativa para HTLV-1/2, 25 apresentaram seqüência de tax em células mononucleares e positividade na sorologia para Tax – uma prevalência três vezes maior que em doadores de sangue sem Artrite Reumatóide (Zucker-Franklin et al., 2002).

Mariette e cols. (1993) detectaram o gene tax, mas não outras seqüências do DNA proviral, como gag, pol ou env em dois de nove pacientes com Síndrome de Sjögren, com sorologia negativa para HTLV-1. Um estudo japonês apresentou resultados semelhantes (Mariette et al., 1993). No entanto, um estudo britânico que utilizou técnicas de PCR para tax em 49 biópsias de glândulas salivares - 26 pacientes com Síndrome de Sjögren primária, oito com Síndrome de Sjögren secundária e 15 controles – não encontrou positividade para tax em nenhuma das amostras (Sumida et al. 1994).

Existem três possíveis explicações para os resultados encontrados nestes estudos. Primeiramente, pode ser sugerido que os pacientes foram infectados por vírus defectivos e que a maior parte do genoma viral que não tax foi perdida. A segunda explicação seria uma infecção pelo HTLV-1 propriamente dito, mas persistência da sorologia negativa e falência em se detectar outras partes do genoma por homologia pobre ou fatores técnicos associados à PCR. A terceira possibilidade seria positividade das reações de PCR para tax apenas por artefatos de contaminação (McCallun et al., 1997; Sumida et al., 1994). Outros estudos são necessários para se definir a importância de Tax em pacientes com doenças reumáticas auto-imunes e sorologia negativa para HTLV-1.

Abordagem Diagnóstica e Terapêutica dos Pacientes

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 em pacientes com artrite reumatóide e síndrome de Sjögren é baixa, pelo que não se justifica a



realização de testes sorológicos de triagem para confirmação da infecção viral. A associação entre o HTLV-1 e outras doenças músculo-esqueléticas, como fibromialgia, ainda necessita de confirmação em estudos de maior porte e não existe respaldo científico para recomendações específicas. Em contrapartida, pacientes sabidamente infectados pelo HTLV-1 que apresentam queixas músculo-esqueléticas devem ser submetidos a uma avaliação reumatológica clínica e laboratorial e a confirmação de um diagnóstico reumatológico específico tem repercussão prática.

Do ponto de vista terapêutico, não existe um tratamento etiológico que tenha se mostrado eficaz em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Indivíduos infectados pelo HTLV-1 que têm um diagnóstico reumático estabelecido se beneficiam de aconselhamento e orientações para o melhor entendimento de sua doença. Assim como em outras infecções virais, como hepatite C, pacientes com doenças inflamatórias como artrite reumatóide ou síndrome de Sjögren se beneficiam do uso de antiinflamatórios não hormonais, corticóide em doses menores (ex: prednisona 5 a 10 mg/dia) e antimalárico. Eventualmente, em pacientes com manifestações auto-imunes mais graves, pode vir a ser necessário uso de agentes imunossupressores. Pacientes com fibromialgia devem receber o tratamento usual para esta doença, que inclui medicação serotoninérgica, analgésicos, orientação e esclarecimento, além de motivação à realização de atividades aeróbicas. Esses indivíduos devem ainda ser monitorizados quanto à possibilidade de desenvolvimento de doenças sabidamente associadas ao HTLV-1, como HAM/TSP e ATL (ver capítulos 7 e 8).

Capítulo 15

Manifestações Psiquiátricas da Infecção por HTLV

Bárbara Perdigão Stumpf

Fábio Lopes Rocha

Introdução

É antiga a hipótese de que existe associação entre infecções virais e depressão (BMJ, 1976; White, 1999). Na literatura, há vários relatos sobre a ocorrência de episódios depressivos após viroses (Kraepelin, 1890, *apud* Hotopf e Wessely, 1994; Isaacs, 1948; Hendler e Leahy, 1978).

Neste capítulo, faremos uma breve revisão dos estudos existentes sobre a relação entre algumas infecções virais e depressão. Serão abordados os trabalhos que tratam da associação entre depressão e os seguintes vírus: vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (HCV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus influenza, vírus herpes simples (HSV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite A (HAV) e vírus linfotrópico humano de células T (HTLV). Apresentaremos também uma síntese dos resultados do estudo “Prevalência de depressão em indivíduos infectados pelo HTLV-1”.

Infecções Virais e Depressão

A associação entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e depressão é a que apresenta um maior número de trabalhos publicados na literatura. A depressão é o transtorno psiquiátrico mais comumente observado



em indivíduos HIV-positivos e parece estar relacionada a fatores como estigma da doença, efeitos diretos do vírus e de infecções oportunistas no sistema nervoso central, além do desencadeamento de episódio depressivo em populações vulneráveis, como usuários de drogas injetáveis e homossexuais (Malbergier e Schöffel, 2001; Chandra et al., 2005). Os estudos sobre a prevalência de depressão em indivíduos portadores do HIV apresentaram resultados muito variados (0 a 45%) (Atkinson et al., 1988; Pergami et al., 1993; Maj et al., 1994; Fukunish et al., 1997; Morrison et al., 2002). Isto se deve a diferenças com relação à população estudada, instrumentos de avaliação, local de realização da pesquisa e estágio da doença (Penzak et al., 2000; Fulk et al., 2004; Chandra et al., 2005). Um estudo de metanálise, contudo, concluiu que a prevalência de depressão nos indivíduos infectados pelo HIV é duas vezes maior que a encontrada nos soronegativos (Ciesla e Roberts, 2001). Adicionalmente, existem trabalhos mostrando que a depressão está associada a pior prognóstico da infecção (Leserman et al., 1999; Ickovics et al., 2001; Evans et al., 2002; Bouhnik et al., 2005).

A relação entre outro vírus linfotrópico, o vírus da hepatite C (HCV), e depressão também tem sido estudada nos últimos dez anos. Duas linhas de evidências dão suporte a essa relação. Uma delas é o fato de pacientes portadores de transtornos psiquiátricos apresentarem maior prevalência de infecção pelo HCV que a população geral. A outra é a maior prevalência de transtornos psiquiátricos em indivíduos infectados pelo HCV, sendo a depressão o distúrbio mais freqüente e clinicamente importante (Zdilar, 2000). Assim como na infecção pelo HIV, os estudos sobre a prevalência de depressão em indivíduos HCV-positivos apresentaram resultados variados (10 a 81%) (Taruschio et al., 1996; Singh et al., 1997; Sherman et al., 1999; Goulding et al., 2001; El-Serag et al., 2002; Fireman et al., 2005). Os motivos de tal variação foram os mesmos relatados nos trabalhos com HIV, além dos efeitos colaterais psiquiátricos da terapia antiviral à base de interferon (Zdilar, 2000; Wessely e Pariente, 2002). Apesar de não existirem estudos de metanálise sobre a prevalência de depressão em portadores do HCV, a maioria dos trabalhos sugere que essa seja superior à encontrada na população geral. Estes dados reforçam a hipótese de que existe associação entre HCV e depressão.

Existem hipóteses relacionando depressão e vários outros vírus como, por exemplo, vírus Epstein-Barr (EBV), vírus influenza, vírus herpes simples



(HSV), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite A (HAV). Com relação ao EBV, embora existam relatos de episódios depressivos após a virose (Isaacs, 1948; Hendler e Leahy, 1978), os estudos prospectivos sobre o tema apresentaram resultados controversos (Bruce-Jones et al., 1994; White et al., 1998; Katon et al., 1999). A associação entre vírus influenza e depressão foi descrita há mais de 100 anos. Kraepelin (1890, *apud* Hotopf e Wessely, 1994) relatou 11 casos de depressão pós-influenza no início da epidemia de 1890. Entretanto, trabalhos posteriores apresentaram resultados conflitantes (Hashimoto et al., 1987; Meijer et al., 1988). A relação entre os vírus HSV, HAV, HBV e depressão foi pouco estudada até o momento (Stumpf et al., 2006a).

A presença de sintomas depressivos em indivíduos infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) foi relatada recentemente (Proietti, 2000). Para verificar se existe associação entre esta virose e depressão, pesquisadores do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH) realizaram um estudo sobre a prevalência de depressão em indivíduos portadores do HTLV-1 (Stumpf et al., 2006b). Os resultados deste trabalho são descritos no tópico abaixo.

HTLV-1 e Depressão

Para se estimar a prevalência de depressão em indivíduos portadores do HTLV-1, realizou-se um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte. A população-base foi constituída por ex-doadores e candidatos à doação de sangue infectados pelo HTLV-1. O grupo controle foi constituído por doadores de sangue com sorologia negativa para o mesmo vírus.

Todos os participantes do estudo fazem parte da coorte do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV (GIPH). O GIPH é um projeto desenvolvido em colaboração entre a Fundação Hemominas, a Faculdade de Medicina e o Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, o Hospital Sarah Kubitschek, o Centro de Pesquisas René Rachou da FIOCRUZ e as Faculdades Federais Integradas de Diamantina (FAFEID). O objetivo do grupo é avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da infecção pelo HTLV-1/2.

Há nove anos, o GIPH iniciou uma coorte aberta prevalente para acompanhamento de indivíduos com sorologia positiva ou indeterminada para o

HTLV-1/2. Qualquer ex-doador ou candidato à doação de sangue da rede Hemominas, residente na região metropolitana de Belo Horizonte, com sorologia positiva ou indeterminada para o HTLV-1/2 é elegível para participação no estudo prospectivo. Além desse grupo, participa também da coorte um grupo de controles negativos, selecionados por amostragem aleatória sistemática, que doaram sangue no mesmo período de tempo nos bancos de sangue da mesma rede.

A coorte inclui, atualmente, 900 participantes que são reavaliados regularmente a cada dois anos ou a intervalos menores se apresentarem sinais e/ou sintomas que eventualmente possam estar relacionados à infecção viral.

Os ex-doadores e candidatos à doação de sangue com sorologia positiva para o HTLV-1, definida por reatividade no teste de ELISA e positividade no Western blot, foram convidados a participar da pesquisa quando compareceram à consulta de rotina da coorte no Ambulatório da Fundação Hemominas. Os indivíduos com sorologia negativa para o HTLV-1 foram convidados, por carta, a partir de seleção aleatória na lista de doadores de sangue da Fundação Hemominas do último ano. Foram excluídos os indivíduos com sorologia positiva para HTLV-2, HIV, vírus das hepatites B e C, doença de Chagas e sífilis.

Os participantes do estudo foram submetidos à avaliação psiquiátrica e aplicação da Entrevista Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), versão brasileira 5.0.0 (Amorim, 2000), sendo que a entrevistadora (B.P.S.) desconhecia o *status* sorológico dos mesmos. As avaliações foram realizadas no período de abril de 2004 a junho de 2005.

Dos 182 indivíduos HTLV-1 positivos sondados, 94 (51,6%) aceitaram participar do estudo. No grupo controle (indivíduos soronegativos), 25 dos 152 (16,5%) indivíduos convidados concordaram em participar. De um total de 119 indivíduos avaliados, 21 (17,6%) foram excluídos da análise pelas seguintes razões: sorologia indeterminada para o HTLV-1 ($n=4$), quebra de mascaramento ($n=5$), presença de co-infecção ($n=10$) e associação das duas últimas ($n=2$). A amostra final foi composta por 98 indivíduos, sendo 74 portadores do HTLV-1 e 24 controles.

A análise estatística das variáveis sócio-demográficas mostrou que o grupo de indivíduos portadores do HTLV-1 apresentou maior média de idade ($p=0,045$) e menor média de escolaridade ($p=0,011$) que os controles. Não



houve diferença significativa entre os grupos com relação ao sexo e renda pessoal.

A prevalência de depressão foi significativamente maior nos indivíduos infectados pelo HTLV-1 comparados aos controles (39,2% vs. 8,3%; $p=0,005$). A infecção pelo HTLV-1 foi independentemente associada à depressão ($OR=6,17$; $IC95\%=1,32-28,82$).

Os resultados deste trabalho foram compatíveis com outros relatos de associação de infecções virais (HIV, HCV) com depressão. Uma vez que o HTLV-1 está comprovadamente associado a uma doença neurológica (mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical – HAM/TSP), cuja deterioração cerebral é provavelmente causada por fatores virais, pode haver uma base orgânica para o desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.

Embora instigantes, os achados deste trabalho devem ser interpretados com cautela devido às suas limitações. Por se tratar de um estudo de caso-controle aninhado, ele está sujeito a vícios, principalmente de seleção. Como as variáveis foram observadas simultaneamente, nenhuma relação de causa pode ser confirmada. Existe a possibilidade de que a coorte de indivíduos infectados pelo HTLV seja constituída, em grande parte, por indivíduos deprimidos, dado que pessoas com depressão tendem a procurar os serviços médicos com maior frequência que as demais. Os resultados também não podem ser generalizados para a população geral, uma vez que a população estudada foi constituída por doadores de sangue.

Conclusões Gerais

No estudo da relação entre alguns vírus e depressão, as associações mais bem fundamentadas foram aquelas entre depressão e os vírus HIV e HCV. Quanto ao vírus HTLV-1, os resultados deste estudo preliminar demonstraram maior prevalência de depressão nos indivíduos infectados pelo vírus, sugerindo uma possível associação entre essa infecção viral e depressão. Novos estudos se fazem necessários para confirmação dessa hipótese e investigação dos possíveis mecanismos patogênicos dessa associação.

Capítulo 16

Infecção por Helmintos e HTLV-1

Silvane Braga,
Aurélia F. Porto,
Edgar M. Carvalho

Introdução

A infecção por parasitas intestinais como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma sp*, *Schistosoma mansoni* e *Strongyloides stercoralis*, atinge aproximadamente 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e estima-se em 1 milhão o número de mortes anual devido a estas infecções (Finkelman et al., 1997). O HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1) tem sido associado, através de estudos epidemiológicos, à infecção por helmintos, com ênfase na associação com a infecção pelo *S. stercoralis*. Têm sido documentadas não somente uma associação epidemiológica entre estes dois agentes, como também uma menor resposta terapêutica e uma maior susceptibilidade para desenvolver estrongiloidíase disseminada em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Poucos estudos têm avaliado a importância epidemiológica e clínica da associação da infecção pelo HTLV-1 com outros helmintos. Comparando a frequência de helmintos em doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 e doadores soronegativos, documentamos uma maior frequência não só de *S. stercoralis* como de *S. mansoni* no grupo infectado por este vírus. Neste estudo não houve diferença em relação a outros helmintos (*T. trichiura*, *A. lumbricoides*, *Ancylostoma sp* e *Enterobius vermicularis*). Em pacientes com filariose de uma área endêmica em Recife não foi observada associação entre infecção pelo HTLV-1 e infecção pela *Wuchereria bancrofti*. No estudo, a



freqüência de soropositividade para este vírus foi de 2,9%, sendo esta freqüência similar ao grupo controle sem filariose (Linhares et al., 1995). Como a exposição a helmintos é extremamente variável e como infecção e resistência contra estes agentes é relacionada com a idade, não pode ser afastado que estudos, nos quais esta variável seja corrigida, mostrem a existência de associação entre o HTLV-1 com outros helmintos. Todavia, como até o momento a associação entre HTLV-1 e *S. stercoralis* e HTLV-1 e *S. mansoni* foram os documentados, com uma freqüência significativamente superior no grupo infectado pelo HTLV-1, ênfase no presente capítulo será dada aos aspectos epidemiológicos, clínicos e imunológicos da co-infecção entre o HTLV-1 e estes dois helmintos.

Aspectos epidemiológicos da associação de helmintos com HTLV-1

O *S. stercoralis* é um parasita intestinal e dentre os nematódeos, destaca-se pela capacidade de disseminação e por causar doença grave e fatal. A esrongiloidíase tem uma distribuição mundial, porém é mais encontrada em regiões tropicais e subtropicais. Esta infecção afeta 30 a 100 milhões de pessoas no mundo e é endêmica na Ásia, África e América do Sul (Genta et al., 1989). A infecção no homem se faz pela penetração das larvas infectantes (filariídeos) pela pele. Em seguida, as larvas alcançam os vasos sangüíneos, chegam aos pulmões, onde rompem os capilares, e caem nos alvéolos. Posteriormente, ascendem até a faringe e são deglutidas, sendo o intestino delgado o habitat dos vermes adultos. Completando o ciclo, aproximadamente 28 dias após a infecção inicial, existe a eclosão dos ovos e liberação das larvas rabditóides, que são eliminadas nas fezes. Pode haver um ciclo de vida livre, mas quando as condições climáticas não são apropriadas, as larvas rabditóides transformam-se em larvas filariídeos infectantes. Auto-infecção pode ocorrer quando as larvas rabditóides se transformam em larvas filariídeos ainda no intestino. Apesar desta auto-infecção ser limitada em indivíduos imunocompetentes, este baixo índice de infecção favorece a permanência do parasito e manifestações clínicas podem aparecer até décadas após a infecção inicial. A auto-infecção é, portanto, a explicação para a existência de indivíduos infectados por períodos longos de tempo, mesmo afastado das áreas

endêmicas. Quando existe algum comprometimento imunológico, a auto-infecção pode levar ao aparecimento de formas disseminadas e graves da doença. Clinicamente, esta helmintíase se apresenta de duas formas: aguda e crônica. A forma aguda raramente é vista e sua manifestação é decorrente da penetração das larvas de *S. stercoralis* na pele. Esta forma tem como manifestação uma erupção eritemato-papulosa, pruriginosa e é denominada de larva currens. A forma crônica pode ser leve, moderada ou grave. Geralmente, as formas leve e moderada manifestam-se através de sintomas intestinais como diarreia, dor abdominal e vômitos. Na forma grave, tais manifestações são mais intensas e podem ocorrer desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoalbuminemia e íleo paralítico, como também acometimento de outros órgãos, como pulmão, fígado e sistema nervoso central (SNC). A estrongiloidíase grave foi inicialmente descrita associada ao uso de corticosteróides (Cruz et al., 1966) e posteriormente em pacientes com câncer ou transplantados em uso de drogas imunossupressoras com uma alta taxa de mortalidade, a despeito do tratamento (Carvalho et al., 1978; Lam et al., 2006). No início da década de 80, esta helmintíase começou a ser relacionada à infecção pelo HTLV-1. A infecção por este vírus tem sido associada não só a uma maior frequência desta parasitose, como também ao desenvolvimento de formas graves. A associação epidemiológica foi demonstrada inicialmente por Nakada e col. que documentaram que 60% de portadores de *S. stercoralis* em Okinawa, Japão, apresentavam sorologia positiva para HTLV-1, enquanto que apenas 21% dos não carreadores apresentaram sorologia positiva para este vírus (Nakada et al., 1984). Outros estudos, na mesma cidade, também demonstraram esta associação (Sato et al., 1989; Hayashi et al., 1997). Na Jamaica, embora dados com base em análise sorológica não tenham mostrado maior frequência de anticorpos contra o *S. stercoralis* em indivíduos infectados pelo HTLV-1 comparados a indivíduos não infectados (Neva et al., 1989), na análise feita com base em exames coprológicos, houve associação entre estes dois agentes infecciosos (Robinson et al., 1994). No mesmo estudo, a prevalência de HTLV-1 foi maior no grupo com exame coprológico positivo do que no grupo com sorologia positiva e exame negativo. O exame de fezes ainda é o método padrão ouro no diagnóstico de enteroparasitoses, devido ao fato de que os testes sorológicos podem ter alta taxa de reações cruzadas com vários outros helmintos. Estudos epidemiológicos com doadores de sangue também têm demonstrado esta associação. Courouble e col. documentaram



uma associação entre estes dois agentes em um estudo com doadores de sangue na cidade de Guadaloupe, French West Indies (Courouble et al., 2000). Um estudo posterior, na mesma região, confirmou a associação (Courouble et al., 2004). No Brasil, foi observada uma associação entre as duas infecções na cidade de São Paulo, onde doadores de sangue portadores do HTLV-1 apresentaram frequência de 12,1% desta helmintíase nos exames de fezes. Esta prevalência foi significativamente maior quando comparada com o grupo de indivíduos não infectados pelo vírus (1,6%) (Chieffi et al., 2000). Em Salvador, enquanto a frequência de estrogiloidíase, detectada pela técnica de Baermann, em 153 portadores assintomáticos do vírus HTLV-1 foi de 15,7%, no grupo de 394 indivíduos soronegativos para o HTLV-1, a frequência foi de 3,5%. Em conjunto, os dados mostram uma forte associação entre o *S. stercoralis* e a infecção pelo HTLV-1, inclusive em áreas não endêmicas (Dixon et al., 1989). A Tabela 1 destaca estudos epidemiológicos que avaliam a associação da infecção do HTLV-1 com helmintos. Os dados mostram que a frequência de infecções pelo *S. stercoralis* em indivíduos infectados pelo HTLV-1 é 4 a 7 vezes maior do que em indivíduos soronegativos, e que a prevalência da infecção pelo *S. mansoni* é 4 vezes maior em indivíduos infectados pelo HTLV-1.

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica causada por helmintos do gênero *Schistosoma* sendo considerada uma parasitose de grande importância sócio-econômica. A infecção causada pelo *S. mansoni* é documentada principalmente no Brasil e na África. Embora apresente ampla distribuição geográfica no Brasil, tem uma maior intensidade de transmissão na região Nordeste e no Norte de Minas Gerais. Na região Nordeste do país registram-se os maiores números de casos, fato este decorrente da pobreza e do baixo desenvolvimento sócio-econômico que gera a necessidade de utilização de águas contaminadas, principal forma de contato do homem com as formas infectantes do *S. mansoni*.

As formas adultas do *S. mansoni* vivem no interior de vasos sangüíneos (preferencialmente no sistema porta). Para que ocorra a transmissão, é necessário que ovos liberados pelas fêmeas atravessem o endotélio e migrem para a luz intestinal. Após serem eliminados para o meio exterior, junto com as fezes, os ovos eclodem liberando o miracídio que penetra no hospedeiro intermediário, caramujos no Brasil representados principalmente pelo

Biomphalaria glabrata. Após várias transformações no interior do caramujo, ocorre a liberação das cercárias que ao penetrar na pele do homem perdem a cauda, transformando-se em esquistossômulos. Após atingirem a corrente circulatória e passarem pelos pulmões, transformam-se em vermes adultos machos e fêmeas que vão habitar o sistema porta. A esquistossomose mansônica apresenta um quadro clínico variado, com casos pouco sintomáticos até quadros bem graves, como observado nos pacientes com as formas aguda e crônica hepatoesplênica da doença. Na fase aguda, observa-se um comprometimento geral do paciente que cursa com febre, anorexia, dor abdominal, cefaléia, diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca. Esta forma só é documentada em indivíduos que vivem fora das áreas endêmicas. A forma crônica hepatoesplênica aparece como a manifestação clínica mais importante da infecção pelo *S. mansoni*. Ao exame físico observa-se hepatoesplenomegalia resultante do desenvolvimento de intensa fibrose hepática. A presença dos granulomas, formados ao redor dos ovos do parasita que ficam retidos no sistema porta, é a responsável pelo principal mecanismo patogênico desta forma clínica da esquistossomose (Bica et al., 2000). O comprometimento do fígado é caracterizado por lesões nos hepatócitos, inflamação e formação de granulomas crônicos induzidos pelos ovos do parasita. A fibrose hepática pode resultar em hipertensão portal, esplenomegalia, formação de circulações colaterais e sangramentos gastrointestinais que podem levar o paciente à morte. Associação entre infecção pelo HTLV-1 e infecção pelo *S. mansoni* foi recentemente documentada, na qual foi observada uma frequência 4,7 vezes maior de infecção pelo *S. mansoni* entre indivíduos infectados pelo HTLV-1 quando comparados com indivíduos com sorologia negativa para HTLV-1 (Porto et al., 2004). Enquanto a prevalência de infecção pelo *S. mansoni* foi de 8,4% no grupo infectado pelo HTLV-1, no grupo soronegativo para HTLV-1, a prevalência foi de 1,8%.

Impacto da infecção pelo HTLV-1 na resposta imune da esquistosomose

O HTLV-1 infecta predominantemente células T levando à proliferação linfocitária e uma produção espontânea predominantemente de citocinas Th1 em níveis elevados. A população de células T auxiliaadoras CD4⁺ é heterogênea



e constituída por subpopulações de linfócitos T do tipo Th1 e T do tipo Th2. As células Th1 secretam IL-2, IFN- γ e TNF- α e TNF- β e são relacionadas com uma resposta imune celular, enquanto que as células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-13 e IL-10 e estão relacionadas com uma resposta imune humoral (Mosmann et al., 1991; Romagnani, et al., 1991). Várias células e mecanismos estão envolvidos na regulação da resposta imune. As células Th3 produzem IL-4, IL-10 e TGF- β e modulam a resposta imune celular (Roncarolo et al., 2003; Mills et al., 2004) e as células regulatórias CD4+CD25+ que expressam foxp-3, além de produzirem IL-4, IL-10 e TGF- β , têm forte impacto na modulação da resposta imune. Adicionalmente, um dos mecanismos regulatórios da resposta imune é feito através de citocinas secretadas por células Th1 e células Th2. Enquanto as células Th1, através da produção de IFN- γ regulam as células Th2, estas, pela produção de IL-10, regulam as células Th1 (Fiorentino et al., 1989; Klimpel et al., 1990). Embora os mecanismos imunológicos de defesa do homem contra helmintos não estejam bem esclarecidos, a maioria dos estudos em modelos experimentais mostra evidências de que a resposta imune Th2, através da síntese de IL-4, IL-5, IL-13 (Urban et al., 1991; King et al., 1992; Finkelman et al., 1997) e, conseqüentemente, produção de imunoglobulina IgE, eosinofilia e mastocitose, participam da destruição destes parasitas. Concentrações elevadas de IgE total e específica anti-*S. stercoralis* têm sido documentados em pacientes com strongiloidíase, porém estes níveis são significativamente mais baixos quando comparamos com pacientes com strongiloidíase e co-infectados pelo HTLV-1. Além disso, indivíduos que apresentam a forma grave da strongiloidíase têm níveis indetectáveis a muito baixos de IgE específica (Newton et al., 1992; Hayashi et al., 1997; Neva et al., 1998; Porto et al., 2001). Na esquistossomose, anticorpos IgE contra o parasita ou a razão entre IgE/IgG4 se correlacionam com resistência contra a re-infecção pelo *S. mansoni* (Caldas et al., 2000). Estes anticorpos podem agir através do mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), como tem sido demonstrado na destruição de esquistossômulos *in vitro* (Butterworth et al., 1974; Ottesen et al., 1977; Capron et al., 1978). Outros estudos tentando compreender o mecanismo pelo qual o HTLV-1 leva às formas graves da strongiloidíase documentaram que a infecção pelo HTLV-1 reduz os níveis de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e aumenta os níveis de IFN- γ em pacientes com strongiloidíase. Desde que existe uma

correlação inversa entre os níveis de IFN- γ e IL-5 e IL-4 e IgE em indivíduos co-infectados, os dados sugerem que a co-infecção com HTLV-1 desvia a resposta imune ao *S. stercoralis* para uma resposta do tipo Th1, levando a uma redução da produção de citocinas diretamente envolvidas no mecanismo de defesa contra parasitas intestinais. Sabe-se que a IL-4 e a IL-13 aumentam o fluido intestinal, facilitando a eliminação de parasitas (Finkelman et al., 1997; Goldhill et al., 1997) e que estas citocinas estão diretamente envolvidas na produção de IgE por linfócitos B. As citocinas também estão envolvidas na produção de mastócitos e a IL-4 leva a mastocitose ao nível intestinal. Desta forma, uma menor produção destas citocinas pode facilitar o processo de auto-infecção devido a uma maior transformação de larvas rabditóides em larvas filarióides e conseqüente aumento da carga parasitária. A defesa contra helmintos no nível da mucosa também está relacionada com a ativação dos mastócitos através da degranulação destas células com liberação de histamina, lesando diretamente o parasita. A degranulação dos mastócitos ocorre após a interação de IgE ligado a estas células com antígenos do parasita. Além disso, os mediadores liberados pelos mastócitos têm efeito espasmogênico e facilitam a expulsão do parasita (Ahmad et al., 1991, Goldhill et al., 1997). A ação dos mastócitos é então dependente de IL-4 e de IgE. Como nos pacientes co-infectados há também redução dos níveis de IgE, pode ocorrer uma interferência na capacidade dos mastócitos de destruir larvas que penetram através do intestino.

A IL-5 é uma citocina relacionada à produção, diferenciação e ativação de eosinófilos. Estas células têm capacidade de destruir *in vitro* helmintos através do mecanismo de ADCC e eosinófilos são encontrados circundando larvas de *S. stercoralis* (Poltera & Katsimubara, 1974; German et al., 1992). Desta forma, a diminuição da produção de IL-5, em pacientes com HTLV-1 e estrongiloidíase, pode levar a uma redução da capacidade destas células em destruir os parasitas e contribuir para ocorrência da disseminação da doença. Mais recentemente, foi demonstrado que a carga proviral do HTLV-1 tem valor preditivo para o desenvolvimento de formas graves da estrongiloidíase e a falta de resposta ao tratamento desta helmintíase se associa a uma maior expressão de RNA mensageiro para IFN- γ e baixos níveis de IgE (Satoh et al., 2002; Satoh et al., 2003). Estes trabalhos sugerem que a alteração imune encontrada nos indivíduos co-infectados esteja relacionada à menor resposta



terapêutica, manutenção da infecção e a uma maior susceptibilidade para desenvolver esquistosomose disseminada.

A resposta imune na esquistosomose humana é bem melhor estudada do que em outros helmintos. Tanto em modelos experimentais, como na esquistosomose humana, a resposta imune contra os antígenos parasitários está diretamente relacionada aos aspectos patogênicos da doença. Durante o período pré-patente da infecção, a resposta imune é de natureza predominantemente Th1 e dirigida principalmente aos antígenos do verme adulto (Grzych et al., 1991; Pearce et al., 2002). Após o início da ovoposição, ocorre um intenso processo inflamatório no fígado e intestino do hospedeiro em resposta à presença dos ovos do parasita (Pearce et al., 2002). Depois deste período, o que se observa é uma modulação da resposta imune pró-inflamatória com diminuição da resposta específica Th1, que é seguida de intensa resposta Th2 (Pearce et al., 1991). Coincidente com o predomínio da resposta Th2 nos indivíduos com infecção crônica pelo *S. mansoni* é observado um aumento na concentração plasmática de IgE total e IgE específica para antígenos do parasita, além de uma elevação no número de eosinófilos circulantes. Estes eventos refletem o aumento na produção de IL-4 e IL-5 que respectivamente, auxiliam os linfócitos B a produzirem IgE e agem como fator de crescimento e sobrevivência para os eosinófilos. Adicionalmente, tanto resistência à re-infecção pelo *S. mansoni* quanto o desenvolvimento de fibrose hepática são fenômenos que estão relacionados com o desenvolvimento de uma resposta Th2. Como dito anteriormente, resistência à re-infecção pelo *S. mansoni* correlaciona-se com concentrações elevadas de IgE total e IgE específica e aumento da relação IgE:IgG4 (Hagan et al., 1991; Rihet et al., 1991; Dune et al., 1992; Caldas et al., 2000). Por outro lado, os fenômenos envolvidos na formação dos granulomas e no desenvolvimento da fibrose hepática têm sido relacionados atualmente com uma resposta tipo 2. Os primeiros estudos em modelos experimentais sugeriram que as citocinas do tipo 1 poderiam estar associadas à formação do granuloma (Leptak et al., 1997). Tal conceito modificou-se após a publicação de vários trabalhos que apontavam a importância da IL-4 e da IL-13 na formação do granuloma e indução da fibrose hepática (Chiaramonte et al., 1999a; Chiaramonte et al., 1999b; Jankovic et al., 1999). Chewer e col. mostraram que apesar da IL-4 contribuir para formação do granuloma, esta citocina sozinha não era responsável pelo

desenvolvimento da fibrose hepática (Cheever et al., 1994). Experimentos com camundongos com deleção do gene da IL-13 mostraram que esta era a principal citocina envolvida na progressão do granuloma esquistossomótico (Chiaramonte et al., 2001; Chiaramonte et al., 2003). Estes dados foram reforçados por estudos que mostraram a capacidade da IL-12 e do IFN- γ em diminuir a fibrose experimental (Wynn et al., 1994; Rezende et al., 1997). Nem todos os aspectos patogênicos da fibrose causada pelo *S. mansoni* estão totalmente elucidados. O que se observa nos pacientes com esquistossomose crônica é uma forte correlação entre concentrações elevadas das citocinas IL-5, IL-10 e IL-13 com grau mais elevado de fibrose hepática (grau III) quando comparados com pacientes com grau I e II (de Jesus et al., 2002). Desde que a resposta imune na infecção pelo HTLV-1 é predominantemente do tipo 1 e que tem como repercussão uma diminuição da resposta Th2, a co-infecção do HTLV-1 com *S. mansoni*, ao mesmo tempo em que pode aumentar a susceptibilidade a re-infecção por este helminto, pode, por outro lado, prevenir os indivíduos co-infectados de desenvolverem formas graves da esquistossomose.

Infecção pelo HTLV-1 modifica as manifestações clínicas da infecção por helmintos

Além de uma associação epidemiológica, existem implicações clínicas relacionadas com a co-infecção do HTLV-1 com o *S. stercoralis* e do HTLV-1 com o *S. mansoni*. Estrongiloidíase recorrente e disseminada podendo levar ao óbito tem sido fortemente associada à co-infecção pelo HTLV-1 (O'Doherty et al., 1984; Newton et al., 1992; Patey et al., 1992; Phelps et al., 1993; Adedayo et al., 2001). Um trabalho realizado no Peru mostrou que 85,7% dos pacientes com estrongiloidíase disseminada apresentavam sorologia positiva para HTLV-1 (Gottuzo et al., 1999) e em Salvador, 75% dos pacientes internados com estrongiloidíase grave apresentaram sorologia positiva para HTLV-1 (Porto et al., 2002). Em regiões onde estes dois agentes são endêmicos, a infecção pelo HTLV-1 é o principal fator de risco para o desenvolvimento de estrongiloidíase grave e recorrência de estrongiloidíase, como também tem sido relacionada a um pior prognóstico (Gottuzo et al., 1999; Adedayo et al., 2002; Porto et al., 2002). A carga proviral e maiores concentrações de anticorpos anti-HTLV-1 têm sido relacionadas como fatores preditivos para uma



estrongiloidíase grave (Sato et al., 2003). Além disso, relatos de casos têm demonstrado que esta co-infecção pode conduzir a apresentações raras e atípicas da estrongiloidíase, como obstrução duodenal causada pelo *S. stercoralis* em um paciente infectado pelo HTLV-1 (Friedenberg et al., 1999). Lambertucci e col. documentaram um caso de estrongiloidíase gástrica grave em um paciente co-infectado pelo HTLV-1 (Lambertucci et al., 2003) e nós encontramos larvas de *S. stercoralis* no espermograma, urina e fezes de um paciente durante uma investigação para infertilidade (Porto et al., 2005b). Este paciente não tinha queixas intestinais, mostrando que, em alguns casos, disseminação de *S. stercoralis* para outros órgãos e em grande intensidade pode ocorrer mesmo na ausência de sintomatologia intestinal em pacientes co-infectados com o HTLV-1. Contribui para a existência de casos recorrentes de estrongiloidíase a falha terapêutica observada no tratamento desta parasitose em indivíduos infectados pelo HTLV-1. Inicialmente, um estudo documentou que, enquanto a cura da parasitose após tratamento com thiabendazol foi observada em 31 (94%) de 33 pacientes com estrongiloidíase sem HTLV-1, em pacientes co-infectados, a cura foi documentada em somente 39 (70%) dos 55 pacientes tratados (Sato et al., 1994). Neste mesmo estudo, a cura da estrongiloidíase foi também significativamente maior em pacientes não co-infectados pelo HTLV-1, comparados aos pacientes co-infectados, quando o tratamento da parasitose foi feito por albendazol ou pamoato de pirvínio. Sato e col., em um estudo comparando a taxa de resposta ao albendazol em indivíduos infectados ou não pelo HTLV-1, mostraram que no grupo co-infectado a taxa de cura foi 40,6%, enquanto no grupo sem infecção pelo HTLV-1 a taxa de cura foi 66% (Sato et al., 2002). Recentemente, a ivermectina começou a ser utilizada no tratamento da estrongiloidíase com uma resposta terapêutica entre 97 a 100% e poucos efeitos colaterais (Toma et al., 2000; Igual-Adell et al., 2004), porém um estudo realizado com esta droga documentou uma associação entre falha terapêutica e co-infecção pelo HTLV-1. Neste caso, foi observada uma soropositividade para HTLV-1 em 80% dos pacientes com estrongiloidíase resistente ao tratamento com esta droga quando o esquema terapêutico foi de duas doses de 6mg com intervalo de duas semanas (Shikiya et al., 1994). Tem sido avaliado se o aumento da dose de ivermectina pode levar a um maior sucesso terapêutico em pacientes co-infectados pelo HTLV-1. Por exemplo, foi observado que quando a droga era administrada na dose

de 110 mg/kg e repetida com duas semanas, a taxa de resposta no grupo sem co-infecção foi de 92,7% e, no grupo co-infectado, foi de 50%. Quando esta dose foi aumentada para 200 mg/kg e repetida com duas semanas, a taxa de resposta no primeiro grupo foi de 100% e, no segundo grupo, foi de 90% (Zaha et al., 2004). Não houve aumento de efeitos colaterais com a elevação da dose. Baseado nestes dados, tem sido recomendado que indivíduos com esrongiloidíase co-infectados pelo HTLV-1 devem ser tratados com dois cursos de ivermectina na dose de 200 mg/kg. Como existe uma grande variabilidade na excreção de larvas, é importante que exames parasitológicos de fezes pelo método de Baermann sejam repetidos em várias oportunidades para realmente determinar a existência de cura parasitária ou, alternativamente, pode ser realizada a cultura de larvas em placa com ágar, método com maior sensibilidade, porém com maior custo.

A co-infecção pelo HTLV-1 não altera somente as manifestações clínicas da esrongiloidíase, como também da esquistossomose. Embora a maioria dos pacientes com esquistossomose apresente uma forma assintomática ou leve da doença, cerca de 5 a 8 % dos casos pode desenvolver a forma hepatoesplênica da esquistossomose (De Jesus et al., 2000). Esta forma clínica, além de levar à hipertensão portal e sangramentos digestivos, pode apresentar outras complicações como infantilismo e pancitopenia e alterar o curso clínico de outras infecções, como a infecção causada pelo vírus C da hepatite e pela salmonela (Lambertucci et al., 1998; Kamal et al., 2001). Com o advento de drogas eficazes contra o *S. mansoni*, tem sido observada uma diminuição da morbidade desta infecção. No Brasil, tanto a oxaminiquine como o praziquantel são eficazes no tratamento da esquistossomose. Avaliando a resposta terapêutica em pacientes co-infectados com o HTLV-1, foi observada cura parasitológica em 80%, enquanto nos pacientes somente com esquistossomose, a cura parasitológica foi de 98% (Porto et al., 2004). Como a forma hepatoesplênica da esquistossomose era menos documentada e mais grave antes do advento da oxaminiquine e do praziquantel, era de se esperar que nos pacientes co-infectados pelo HTLV-1 pudesse haver formas mais graves da doença. Com a avaliação da freqüência e da extensão da fibrose hepática através de ultra-sonografia, observamos que, enquanto 95,5% dos pacientes co-infectados com HTLV-1 e *S. mansoni* apresentavam grau leve (grau I) de fibrose hepática, 34% dos pacientes com esquistossomose sem



HTLV-1 tinham grau II de fibrose. Do ponto de vista clínico, enquanto hepatomegalia foi observada em 1 (4,5%) de 22 pacientes co-infectados, hepatomegalia foi documentada em 11 de 44 pacientes (25%) somente com esquistossomose. Estes dados sugerem que a co-infecção do *S. mansoni* com o HTLV-1 pode estar associada com uma redução de morbidade da esquistossomose, principalmente no que se refere ao comprometimento hepático. Previamente, nós enfatizamos as evidências de que a resposta imune do tipo 2, relacionada principalmente com a produção de IL-4, IL-5 e IL-13, está envolvida na patogenia da fibrose hepática. Como a co-infecção pelo HTLV-1 com o *S. mansoni* diminui a resposta Th2 ao parasita, é provável que, devido ao fato de o HTLV-1 modular negativamente esta resposta, indivíduos co-infectados pelo HTLV-1 e *S. mansoni* tenham menos fibrose hepática.

Influência da infecção por helmintos na resposta imune e no curso clínico da infecção pelo HTLV-1

Enquanto o papel da infecção pelo HTLV-1 na resposta imune e no curso clínico da infecção pelo *S. stercoralis* e *S. mansoni* é bem documentado, os estudos que avaliam a influência da infecção por helmintos na resposta imune e no curso clínico da infecção pelo HTLV-1 mostram resultados controversos. Por exemplo, enquanto a co-infecção HTLV-1 e *S. stercoralis* foi associada com uma maior carga proviral (Gabet et al., 2000), nós observamos que co-infecção por helmintos (*S. stercoralis* e/ou *S. mansoni*) não altera ou até diminui a carga proviral. Um estudo realizado em Okinawa, Japão, documentou que 39% dos indivíduos co-infectados com *S. stercoralis* apresentavam uma integração monoclonal do HTLV-1 em linfócitos circulantes, sugerindo que a infecção pelo *S. stercoralis* seja um co-fator no desenvolvimento da ATL (Leucemia/linfoma de células T do adulto) (Nakada et al., 1987). Entretanto, neste trabalho, a maioria dos pacientes tinha idade superior a 60 anos e outras doenças crônicas associadas, podendo ser fatores de confusão (Hisada et al., 1998). A observação de que pacientes com ATL co-infectados pelo *S. stercoralis* eram mais jovens do que os pacientes não infectados pelo *S. stercoralis*, levam à conclusão que o período de latência para desenvolvimento de ATL é reduzido quando há co-infecção pelo *S. stercoralis* (Plumelle et al., 1997). Dando suporte a idéia de que a co-infecção pelo *S. stercoralis*

pode ter implicação no desenvolvimento de ATL, foi observado que o *S. stercoralis* induz a uma expansão policlonal de células infectadas pelo HTLV-1 através da ativação do complexo IL-2/receptor de IL-2 (Sato et al., 2002). Neste estudo, a resposta imune foi determinada utilizando antígeno bruto de *S. stercoralis*. Como todo antígeno bruto possui um conjunto de proteínas imunogênicas que podem induzir proliferação de linfócitos através da IL-2, citocina relacionada com a fase inicial da proliferação de linfócitos, pode ser que esta expansão estivesse relacionada a outras proteínas e não a uma resposta específica ao *S. stercoralis*. Em contraste a estes estudos que sugerem que a infecção pelo *S. stercoralis* pode se associar com o desenvolvimento de ATL, Plumelle e col. e Agape e col., mostraram, independentemente, que a co-infecção pelo *S. stercoralis* pode melhorar a sobrevida e o curso clínico da ATL. Agape e col. demonstraram que pacientes com linfoma não Hodgkin de células T e pacientes com ATL infectados pelo *S. stercoralis* apresentam uma resposta significativamente melhor (100% e 28%, respectivamente) ao tratamento e maior sobrevida que pacientes não infectados por *S. stercoralis*. Enquanto a sobrevida de pacientes infectados pelo *S. stercoralis* com ATL foi de 27 meses, nos pacientes com ATL sem infecção pelo *S. stercoralis* foi de 5 meses. Não houve diferença na sobrevida nem na resposta ao tratamento quando os pacientes tinham linfoma de células B (Agape et al., 1999). Plumelle e col. também mostraram uma melhor sobrevida em pacientes com ATL e *S. stercoralis*, onde pacientes co-infectados apresentaram sobrevida de 167 dias e os pacientes não co-infectados apresentaram uma média de sobrevida de apenas 30 dias (Plumelle et al., 1996). Estes achados sugerem que a infecção por helmintos pode alterar o curso clínico de doenças relacionadas com uma maior proliferação de células T (ver capítulo 7).

Está bem conhecida a capacidade de helmintos em modular a resposta imune (Araújo et al., 1994; Sabin et al., 1996; Correia-Oliveira et al., 2002; Elliot et al., 2003). A forte resposta Th2 com grande produção de IL-10 na forma crônica da esquistossomose diminui a produção de IFN- γ , que pode ser restaurada *in vitro* com a neutralização desta citocina. A infecção pelo *S. mansoni* também modula negativamente a resposta a antígenos não relacionados. Comparando a resposta imune de indivíduos infectados com *S. mansoni* com indivíduos não infectados ao toxóide tetânico, Sabin e col. observaram que, após vacinação com este antígeno, os pacientes com *S. mansoni*



produziam significativamente menos IFN- γ do que os pacientes não infectados, quando as culturas eram estimuladas com o toxóide tetânico. Helmintos podem também influenciar a resposta imune observada em pacientes infectados pelo HTLV-1. Portadores da infecção pelo HTLV-1 co-infectados com *S. stercoralis* e *S. mansoni* produzem menos IFN- γ do que indivíduos apenas infectados pelo HTLV-1. Embora tanto o *S. stercoralis* como o *S. mansoni* tenham a capacidade de modular a resposta imune Th1, observa-se na infecção pelo HTLV-1 que a infecção pelo *S. mansoni* modula significativamente mais esta resposta do que a infecção pelo *S. stercoralis*. A participação da IL-10 nesta modulação tem sido mostrada pela documentação de uma maior expressão de IL-10 em células mononucleares de indivíduos co-infectados por helmintos e HTLV-1 do que pacientes somente com HTLV-1. Foi também observado neste trabalho que o número de células T e o número de células CD4+ expressando IFN- γ era significativamente menor em indivíduos co-infectados com helmintos e HTLV-1 do que em pacientes somente infectados pelo HTLV-1. Além disso, foi encontrada uma menor carga proviral nos indivíduos co-infectados com helmintos (Porto et al., 2005a).

Estudos em modelos experimentais têm documentado que a capacidade de helmintos de modular a resposta imune pode interferir no curso clínico de doenças inflamatórias crônicas e doenças auto-imunes. Camundongos diabéticos não obesos (NOD) desenvolvem um processo inflamatório, seguido de destruição do pâncreas mediada por células T e um quadro de diabetes semelhante a diabetes tipo 1, observada no homem, que leva a uma menor sobrevivência desses animais. Nestes camundongos, a infecção pelo *S. mansoni* reduz dramaticamente a frequência de desenvolvimento de diabetes, e a injeção de ovos de *S. mansoni* resultou no não desenvolvimento de diabetes em todos os animais (Cooke et al., 1999). A encefalite auto-imune experimental é um outro exemplo de doença auto-imune que pode ser modulada pelo *S. mansoni*. Esta encefalite é considerada o modelo experimental da esclerose múltipla, doença que apresenta semelhanças com a mielopatia associada ao HTLV-1. Camundongos infectados com o *S. mansoni* e induzidos a desenvolver encefalite auto-imune têm menos inflamação e melhor curso clínico do que os animais com encefalite não infectados pelo *S. mansoni* (La Flamme et al., 2003). Na infecção pelo HTLV-1, a infecção pelo *S. mansoni* reduziu o número de células produtoras de IFN- γ e, enquanto a infecção por helmintos

(*S. stercoralis* e/ou *S. mansoni*) foi documentada em 23% dos pacientes portadores do HTLV-1, no grupo com mielopatia, esta frequência foi de apenas 3%. Como em ambos os grupos a infecção pelo parasita ocorre na infância, esta diferença não pode ser atribuída a diferenças na exposição à infecção. Estudos bem controlados serão necessários para avaliar este efeito, mas a dificuldade de realização de tais estudos é facilmente entendida pela necessidade de se tratar pacientes com helmintíase. A idéia de que esta associação pode ser benéfica ao paciente infectado pelo HTLV-1 tem base tanto nos resultados obtidos com relação à avaliação da carga proviral, como na avaliação da resposta imune. Sabe-se que fatores virais, subtipos de vírus e carga proviral estão associados ao desenvolvimento de mielopatia assim, como resposta imune exacerbada com elevação de citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, a documentação de que co-infecção pelo *S. mansoni* reduz a carga proviral e diminui a resposta inflamatória são evidências de que a co-infecção pode reduzir o risco para o desenvolvimento de mielopatia.

Tabela 1 – Evidências da Associação entre Infecção pelo HTLV-1 e Helminhos

Autor	Ano	País	Observação
Nakada	1984	Japão	Evidência de infecção pelo HTLV-1 em 60% dos pacientes com estrogiloidíase
Dixon	1989	Honolulu	Concomitante infecção pelo HTLV-1 e <i>S. stercoralis</i> ocorre mesmo em área não endêmica
Robinson	1994	Jamaica	Infecção pelo HTLV-1 foi significativamente maior em pacientes com infecção pelo <i>S. stercoralis</i> (58,8%) do que em indivíduos sem estrogiloidíase (15,1%)
Linhares	1995	Brasil	Ausência de associação entre HTLV-1 e filariose
Chieffi	2000	Brasil	Infecção pelo <i>S. stercoralis</i> foi 7,6 vezes maior em doadores de sangue infectados pelo HTLV-1 do que em doadores soronegativos para este vírus
Courouble	2004	French West Indies	Infecção pelo <i>S. stercoralis</i> é significativamente maior no grupo com infecção pelo HTLV-1 com OR=3,3
Porto	2004	Brasil	Infecção por <i>S. stercoralis</i> e <i>S. mansoni</i> é 4 vezes maior em pacientes infectados pelo HTLV-1

Capítulo 17

Co-infecção por HIV no paciente infectado por HTLV

Carlos Brites

Introdução

Os HIV-1 e 2 e os HTLV-1 e 2 são os retrovírus humanos associados a processos patológicos, até o momento. Estes agentes apresentam características biológicas distintas, embora compartilhem aspectos epidemiológicos, como as vias de transmissão e a maior prevalência em determinadas localizações geográficas. Por esta razão, não é incomum a detecção de dois ou mais destes vírus, simultaneamente infectando o mesmo hospedeiro. Esta ocorrência pode ocasionar mudanças significativas no padrão da evolução clínica destas infecções, assim como em alguns marcadores laboratoriais, que podem resultar em dificuldades de interpretação do quadro apresentado por estes indivíduos. Tais fatores podem confundir os profissionais responsáveis pelo manejo clínico dos pacientes, resultando em condutas inadequadas, com potenciais danos aos mesmos.

Assim, em áreas onde a prevalência da co-infecção seja considerada elevada, o clínico que lida com essa população específica deve estar atento a todas essas possibilidades, minimizando os riscos de erros decorrentes de tais modificações e seus efeitos danosos para o paciente.

Os agentes

Aspectos epidemiológicos

O vírus da imunodeficiência humana, tipo 1 (HIV-1), apresenta distribuição geográfica cosmopolita, atingindo todas as regiões do globo, e notadamente a África. No Brasil, a prevalência do HIV-1 na população geral é estimada em 0,3%. O país contabiliza até o momento mais de 300.000 casos de AIDS notificados ao Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, 2005).

O HIV-1 é transmitido eficientemente por via sexual, parenteral e vertical. A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação, no momento do parto, ou no período pós-parto, através do aleitamento materno. Entretanto, diferentemente do HTLV-1 e 2, a transmissão por esta via ocorre com maior frequência durante o trabalho de parto, em decorrência da exposição do nascituro a secreções orgânicas no canal de parto, além da possibilidade de contaminação pelo sangue materno, via cordão umbilical (Manns et al., 1999). A epidemiologia e aspectos da transmissão do HTLV-1 e 2 são descritos em detalhes em outros capítulos deste livro.

A transmissão por via parenteral ocorre através do compartilhamento de seringas contaminadas (usuários de drogas endovenosas), por transfusão de sangue e derivados, e por acidente pérfuro-cortante com material contaminado por secreções orgânicas contendo o vírus, de ocorrência comum entre profissionais de saúde (Manns et al., 1999). A exposição acidental ao HIV-1 é potencialmente causadora de infecção por este agente, mas isto não ocorre com o HTLV. Até o momento, não existem evidências sugerindo que este vírus possa ser transmitido por esta via. No Brasil, a transmissão por transfusão de produtos sangüíneos vem se reduzindo a cada ano, devido à triagem rotineira para o HIV, realizada pelos bancos de sangue. Entretanto, os exames sorológicos convencionais podem falhar na detecção de casos agudos (“janela imunológica”), levando à progressiva implantação de tecnologias de detecção de ácidos nucleicos do HIV-1 nos bancos de sangue, com o intuito de minimizar esse risco.

A co-infecção HIV-HTLV-1 tem sido documentada em várias regiões geográficas (Bartholomew et al., 1989; Zhang 1998). No Brasil, as taxas relatadas desta ocorrência são variáveis de acordo com a região estudada,



atingindo maior prevalência nos locais onde a infecção pelo HTLV é mais freqüente. Assim, estados como Rio de Janeiro e São Paulo apresentam taxas de co-infecção entre 5 e 7%, mas podem atingir níveis superiores a 50% quando consideradas populações de alto risco, como usuários de drogas endovenosas (Etzel et al., 2001; Guimarães et al., 2001; Zhang, 1998). Na Bahia, o estado brasileiro com a maior taxa de prevalência para HTLV-1 (1,8% da população geral), registramos prevalência de 16%, em estudo envolvendo 895 pacientes acompanhados em ambulatórios de AIDS do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, da UFBA (Brites et al., 1998). Nesse grupo, a co-infecção foi significativamente maior entre as mulheres que entre os homens, e o maior fator de risco para co-infecção foi a utilização de drogas endovenosas. Em outra grande coorte, em New Orleans, LA, EUA, foram observados os mesmos fatores de risco para co-infecção encontrados na Bahia (Beilke et al., 1997).

Aspectos biológicos da infecção pelos HIV-1 e HTLV-1 e 2

Apesar de pertencerem à mesma subfamília, estes agentes apresentam comportamento biológico bastante distinto: enquanto o HIV-1 se caracteriza pela alta taxa de replicação ativa, com grande número de partículas virais livres no plasma e em outros líquidos orgânicos, os HTLVs apresentam taxas de replicação muito menores, com multiplicação predominantemente clonal, e em decorrência, poucas partículas virais livres nos diversos líquidos orgânicos (Manns et al., 1999). Embora estudos recentes demonstrem que a taxa de replicação ativa do HTLV-1 é maior do que se pensava no passado, esta não pode ser comparada em magnitude ao que observamos na infecção pelo HIV-1.

Além desses aspectos, uma diferença marcante diz respeito à ação de cada agente sobre a célula hospedeira: enquanto a infecção pelos HTLV-1 e 2 caracteriza-se pelo persistente estímulo à proliferação linfocitária, o HIV-1 apresenta marcada atividade citopática, que, ao longo do tempo, reduz progressivamente a população de células CD4+, levando o paciente, em espaço variável de tempo, à imunodeficiência que caracteriza a AIDS (Blattner, 1992). Em decorrência destas características distintas, enquanto o HIV-1 leva ao desenvolvimento de doença clinicamente aparente na maioria dos pacientes infectados, isso ocorre em uma minoria

daqueles infectados pelos HTLV-1 e 2.

Por outro lado, tanto o HIV-1 como o HTLV-1 têm tropismo para o mesmo tipo celular, a célula CD4+. O HTLV-2, por sua vez, tem maior tropismo para células CD8+. A ocorrência de infecção pelos dois agentes em uma mesma célula, apesar de possível, ainda não foi devidamente documentada. O quadro 1 resume as características da infecção por cada agente.

Tabela 1 - Características da infecção por HIV-1 e HTLV-1/2 em humanos

HTLV	HIV
Estimula proliferação de linfócitos	Intensa depleção linfocitária
Ausência de efeito citopático	Intenso efeito citopático
Tropismo por linfócitos T	Tropismo por linfócitos T
Replicação clonal	Replicação ativa
Doença clínica na minoria dos infectados	Doença clínica na quase totalidade dos infectados

Alterações laboratoriais

O impacto recíproco da interação entre estes retrovírus humanos pode resultar em diferentes resultantes, *in vitro*: Moriuchi demonstrou que fatores secretados por células em culturas podem ter impacto distinto sobre a replicação de cada um destes agentes (Moriuchi et al., 1998). Um achado descrito por Schechter, em 1994, revelou que pacientes co-infectados, no Rio de Janeiro, apresentavam contagens de células CD4+ significativamente maiores que aqueles infectados apenas pelo HIV-1. Além disso, a ocorrência de manifestações clínicas de Imunodeficiência, nessa população, evidenciava uma



ausência ou redução da atividade funcional dessas células (Schechter et al., 1994; Schechter et al., 1997). Como o autor do estudo alertava, esse dado poderia levar a uma interpretação falseada do estágio de doença em que os pacientes co-infectados se encontravam, podendo ocasionar retardo na prescrição de drogas antiretrovirais para tratamento da infecção pelo HIV-1, uma vez que a contagem de células CD4⁺ é o principal marcador utilizado para esta finalidade. Recentemente, avaliamos retrospectivamente uma coorte de pacientes, em nosso serviço, com achados que confirmam essa possibilidade: pacientes co-infectados apresentavam uma chance de receberem tratamento antiretroviral significativamente menor que aqueles mono-infectados pelo HIV-1 (Brites et al., 1994). Além disso, percebemos que a velocidade de queda da população de células CD4⁺ era diferente para os dois grupos, uma vez que pacientes assintomáticos não apresentavam diferença na contagem destas células, mas essa diferença se tornava clara quando comparados os indivíduos com sintomatologia clínica evidente. Infelizmente, ainda não existe nenhum estudo que permita estimar a diferença artificial nesses valores, induzida pela co-infecção, tornando, em consequência, mais difícil a definição do exato momento para introdução da terapia antiretroviral (TARV), nessa população.

Impacto sobre a história natural de cada infecção

Impacto sobre a evolução da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2

Os dados disponíveis sugerem que pacientes co-infectados pelo HTLV-1 têm maior probabilidade de desenvolvimento de doença neurológica, que aqueles mono-infectados pelo HTLV. O mesmo pode ser observado para os co-infectados pelo HTLV-2, que também apresentam risco aumentado para desenvolvimento de mielopatia (Beilke et al., 2005). Estudos anteriores, realizados em nosso meio, já mostravam que co-infectados pelo HTLV-1 tinham risco elevado para desenvolvimento de doença neurológica (Beilke et al., 2005) (Harrison et al., 1997). Entretanto, o pequeno número de pacientes estudados limita o alcance destas conclusões.

Impacto da co-infecção sobre a evolução da infecção pelo HIV-1

Um dos primeiros relatos sobre co-infecção HIV-HTLV já chamava a atenção para a possível progressão mais rápida para doença, entre homossexuais masculinos, em Trinidad-Tobago (Bartholomew et al., 1989). Na Bahia, observamos maior proporção de AIDS em mulheres co-infectadas, comparadas às infectadas apenas pelo HIV-1 (Brites et al., 1994). Além disso, detectamos que pacientes co-infectados apresentavam maior risco para infestação por *S. stercoralis*, que os infectados pelo HIV-1 (Brites et al., 2004). Uma análise retrospectiva, comparando 63 pacientes co-infectados com 126 infectados pelo HIV-1, revelou menor tempo de sobrevida para o primeiro grupo (média de 1849 contra 2430 dias para co-infectados e mono-infectados, respectivamente, $p=0,001$) (Brites et al., 2001). Esta diferença persistia mesmo após ajuste para uso de drogas endovenosas, um potencial fator de confusão para este tipo de análise. Estes dados corroboram os achados de Sobesky e cols., na Martinica, sugerindo que co-infectados apresentavam menor sobrevida que mono-infectados (Sobesky et al., 2000).

Além disso, ao avaliarmos a prevalência de co-infecção entre portadores de escabiose infectados pelo HIV-1, observamos que 100% dos pacientes apresentando a forma crostosa (“norueguesa”) da escabiose eram infectados pelo HTLV-1, e 85% eram co-infectados. Essa associação foi também observada para formas severas, não crostosas da escabiose (>80% da superfície corpórea atingida), e infecção isolada pelo HTLV-1 (Brites et al., 2002). Apesar de não atingir significância estatística, notamos tendência para associação com co-infecção ($p=0,08$).

Outra patologia que parece ter seu curso clínico modificado, quando ocorre em pacientes co-infectados, é a tuberculose. Pedral-Sampaio em estudo de pacientes co-infectados, na Bahia, demonstrou que a letalidade para tuberculose era maior nos co-infectados que nos infectados pelo HIV (Pedral-Sampaio et al., 1997).

Por outro lado, Beilke, nos EUA, em coorte envolvendo 1033 pacientes, dos quais 63 co-infectados pelo HTLV-1 e 141 pelo HTLV-2, observou efeito protetor da co-infecção pelo HTLV-2 na progressão da AIDS (Harrison et al., 1997). O mesmo estudo não encontrou associação entre velocidade de progressão da doença e co-infecção pelo HTLV-1. Entretanto, algumas



características do estudo enfraquecem estas conclusões, como o pareamento de pacientes pelo CD4 inicial (variável afetada pela co-infecção), a estratificação de pacientes pela contagem de CD4 (<200, entre 200 e 500, e >500 cels), a não inclusão da TARV como fator com potencial impacto na análise, e o fato de não haver seguimento clínico dos pacientes por parte da equipe que desenhou o estudo, baseando-se apenas em resumos enviados por outros médicos, no momento de inclusão do paciente no protocolo (Brites et al., 2005).

Em estudo ainda não publicado, Sousa e cols. avaliaram a resposta imune celular de pacientes co-infectados, infectados pelo HTLV-1 apenas, e pelo HIV-1. Os resultados obtidos mostraram que nos pacientes co-infectados havia uma redução significativa das células dendríticas no sangue periférico. Além disso, foi observada uma redução na frequência de linfócitos T naive tanto CD4+ como CD8+, também no sangue periférico. Detectou-se, também, uma modulação distinta da frequência de células de memória central e efetora, nos co-infectados, com uma correlação inversa entre carga viral do HIV-1 e células T de memória efetora, enquanto o oposto ocorria com relação às células T de memória central (Souza et al., June 22-25 abst.p63; Grassi et al., June 22-25 abst.p64).

Manuseio clínico do paciente co-infectado

Definição de início da TARV

Não há, até o presente momento, estudo conclusivo para definição dos parâmetros adequados para início da TARV em co-infectados. As recomendações vigentes baseiam-se na avaliação clínica cuidadosa destes pacientes, relativizando a contagem de células CD4+ como marcador prognóstico, quando elas se encontram acima dos limites recomendados para início da terapia. Mesmo o real impacto da co-infecção sobre o curso da AIDS ainda permanece controverso. A dificuldade de realização de estudos controlados, com número adequado de pacientes, e seguimento por longo prazo são obstáculos ao esclarecimento definitivo destas questões.

TARV e co-infecção

Existem evidências de ação contra o HTLV-1 por parte da maioria dos inibidores da transcriptase reversa do HIV-1, análogos nucleosídeos. Apesar de sua ação *in vitro*, ao serem testados em pacientes infectados pelo HTLV-1, não se observou qualquer benefício clínico, nem mesmo sobre a carga proviral (Taylor et al., 2005). Entretanto, o pequeno número de estudos disponíveis, com reduzida casuística, limitam significativamente o alcance destas conclusões, reforçando a necessidade de estudos maiores e melhor controlados, para definição da real utilidade dessa abordagem na terapia de pacientes co-infectados. Além disso, os dados disponíveis sobre o impacto da co-infecção na carga viral de cada agente são controversos, com alguns estudos atingindo conclusões diametralmente opostas (Beilke et al., 1998; Harrison et al., 1997).

Recomendações para manuseio de pacientes co-infectados

Até o presente momento, não dispomos de marcadores mais precisos que a contagem de células CD4+, marcador padrão para seguimento da infecção pelo HIV-1. Assim, além de monitorarmos essa população celular, devemos avaliar minuciosamente a evolução clínica de cada paciente, buscando identificar precocemente qualquer sinal ou sintomas sugestivos de deterioração clínica no tocante a ambas as infecções. É fundamental que se valorize qualquer evidência de piora, independentemente da contagem de células CD4, evitando-se o risco de postergar medidas terapêuticas que podem ser decisivas para o prognóstico do paciente. Assim, avaliações clínico-laboratoriais frequentes e detalhadas são mandatórias, e representam as únicas armas de que dispomos para intervir precocemente. A valorização de pequenos detalhes pode fazer a diferença no diagnóstico precoce de infecções oportunistas, nesses pacientes.

Como nem sempre existe triagem de rotina para infecção pelo HTLV, em portadores do HIV-1, é recomendável que, ao encontrarmos manifestações atípicas de doença, nessa população, seja realizada sorologia para o HTLV, principalmente quando o paciente apresenta algum risco associado à co-infecção (uso de drogas endovenosas, transfusão de sangue e derivados, parceiro positivo para HTLV, etc). A correta identificação do *status* sorológico para esse agente pode facilitar sobremaneira o raciocínio clínico nessas situações, notadamente em regiões com maior prevalência da co-infecção.

Capítulo 18

Avanços e Perspectivas na Terapêutica das Doenças Associadas à Infecção por HTLV

*Abelardo Araújo
Marco Antonio Lima
Marcus Tullius T Silva*

Este capítulo abordará o tratamento da paraparesia espástica tropical, mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), que pode ser dividido em específico, no qual utilizam-se drogas antiinflamatórias e/ou imunomoduladoras e/ou antivirais, e sintomático, que tem por objetivo o alívio dos principais sintomas oriundos da mielopatia. Ressalta-se que até o momento não há qualquer consenso quanto à terapia específica pela ausência de ensaios clínicos metodologicamente adequados. Sugere-se que o leitor faça uma revisão mais aprofundada sobre a patogênese da doença para a compreensão das terapêuticas propostas.

Tratamento específico

Tendo em vista que a HAM/TSP é uma encefalomielorradiculite desmielinizante crônica, de cunho auto-imune, a principal abordagem específica repousa na utilização de drogas imunossupressoras e/ou imunomoduladoras. A liberação de citocinas por linfócitos T CD8⁺ específicos contra Tax, o principal antígeno viral, tem papel decisivo na patogênese da HAM/TSP (Araújo et al., 2005). A quebra da barreira hematoencefálica,

decorrente tanto da expressão de moléculas de adesão induzida pelo gene viral tax quanto pela ação de proteínas inflamatórias, facilita a migração transendotelial de linfócitos T ativados e infectados para o sistema nervoso central (SNC). A resposta de tais linfócitos contra o antígeno viral Tax dentro do SNC resulta na produção de citocinas e, conseqüentemente, em lesão glial desmielinizante. Logo, as estratégias terapêuticas devem incluir terapias que inibam a ativação de linfócitos T, que modulem a migração leucocitária ou que reduzam a produção de citocinas inflamatórias.

Vários ensaios clínicos utilizando corticóide, interferon- α , análogos nucleosídicos da transcriptase reversa, danazol, pentoxifilina, imunoglobulina humana, vitamina C em altas doses e anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-2 já foram publicados (apud Mora et al., 2003). No entanto, não é possível chegarmos a uma conclusão segura quanto às melhores opções, pois a maioria de tais estudos apresenta ressalvas metodológicas consideráveis (ensaios abertos, não-controlados, com pequeno número de pacientes e muitas vezes permitindo várias drogas ao mesmo tempo).

Corticosteróides

Sem dúvida, são os imunossupressores os mais utilizados nos pacientes com HAM/TSP. Sabe-se que o corticóide reduz a celularidade líquórica, diminuindo, conseqüentemente, a carga proviral no liquor (LCR). Este é o mecanismo que justifica seu uso na HAM/TSP, tendo em vista que a presença do provírus integrado no sistema nervoso central é primordial para a patogênese da doença (Lezin et al., 2005). No entanto, pode-se depreender que sua eficácia será maior quanto maior for a resposta inflamatória e menor for o tempo de instalação da mielopatia. Estudos de coorte mostram que a evolução do déficit neurológico ocorre principalmente no primeiro ano de doença, tendendo a estabilizar-se posteriormente (Araújo et al., 1995). Isto sugere que o corticóide pode ser eficaz se utilizado dentro desta “janela terapêutica” teórica. A terapia com corticóide também é associada à redução da α -2 microglobulina no LCR, um marcador da resposta inflamatória.

Em um estudo aberto no qual várias drogas foram utilizadas em 200 pacientes com HAM/TSP, houve melhora motora em 69% dos pacientes que utilizaram prednisolona oral (91/131), em 40% dos que foram submetidos à



injeção intratecal de hidrocortisona (2/5) e em 30% dos que foram submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona (3/10) (Nakagawa et al., 1996). Araújo et al, em um ensaio aberto, identificaram que apenas 1 dos seus 23 pacientes apresentou melhora significativa e prolongada após pulsoterapia com metilprednisolona (Araújo et al., 1993). O paciente em questão apresentava sintomas com 5 meses de evolução. Em um estudo utilizando ressonância magnética de crânio, Kira et al mostraram que os pacientes com HAM/TSP possuem lesões encefálicas desmielinizantes em um percentual maior do que indivíduos do grupo controle, e mesmo com o uso de corticóide, estas lesões apresentavam tendência à progressão (Kira et al., 1991). Mais uma vez, o momento em que se utiliza o corticóide provavelmente deve ser o determinante para uma boa resposta clínica e mesmo radiológica.

Interferons

Entre todas as drogas testadas para o tratamento da HAM/TSP, os Interferons (α e β 1) foram alvo de estudos com maior nível de evidência.

Embora a fisiopatologia da HAM/TSP ainda não esteja completamente definida, sabe-se que a interação vírus-hospedeiro leva à ativação e manutenção de uma grande resposta imune celular mediada por células T ao HTLV-1. Enquanto que grande parte das outras drogas tem ação antiinflamatória, os interferons apresentam tanto atividade antiviral quanto imunomodulatória (Taylor, 1998), o que os torna uma interessante alternativa de tratamento.

Em 1996, Izumo et al (Izumo et al., 1996) realizaram um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado, utilizando interferon- α (IFN- α) em doses variadas. Foram avaliadas a disfunção motora e alterações esfinterianas. Mais de 60% dos pacientes que receberam a dose máxima (3.000.000 U) de IFN- α apresentaram resposta considerada boa ou excelente ao fim do tratamento e no seguimento, quatro semanas após. Este tratamento foi relativamente bem tolerado pelos participantes e não houve diferença significativa quanto à presença de efeitos colaterais entre os grupos que receberam a droga ou placebo. Melhora clínica também foi verificada em outros estudos abertos com doses diferentes de IFN- α (Nakagawa et al., 1996; Yamasaki et al., 1997). Entretanto, a duração destes estudos foi pequena e os efeitos desta medicação no quadro clínico a longo prazo não são conhecidos. Ademais,

como já dito em relação aos corticosteróides, nenhum destes estudos considerou o tempo de evolução dos sintomas à época do início do tratamento e a possibilidade de melhores resultados em pacientes com menor tempo de doença.

Mais recentemente, Oh et al (2005) avaliaram, pela primeira vez, o uso do interferon- β 1a em pacientes com HAM/TSP. Em um estudo aberto, 12 pacientes receberam 60mg duas vezes por semana por 28 semanas. Houve melhora em parâmetros imunológicos (redução da frequência de linfócitos citotóxicos específicos para a proteína Tax) e virológicos (carga de RNA para a proteína Tax). Nenhum paciente apresentou piora clínica durante o período do estudo.

Antiretrovirais

Nenhuma droga antiretroviral específica para o tratamento da infecção pelo HTLV-1 foi desenvolvida até o momento. Nos últimos anos, contudo, alguns estudos têm avaliado o papel dos antiretrovirais desenvolvidos para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Das três classes de drogas utilizadas no tratamento de pacientes infectados pelo HIV, os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos são bastante específicos para este vírus e não são bons candidatos a estudos em pacientes com HAM/TSP. Por outro lado, os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa são drogas com ampla ação em diferentes gêneros de retrovírus e, portanto, têm sido a classe mais utilizada em estudos clínicos de infecção pelo HTLV-1.

Em 1993, Sheremata et al verificaram que o uso de zidovudina em altas doses foi bem tolerado e levou a uma discreta melhora do quadro motor em 7/10 pacientes com HAM/TSP. Em outro estudo, observou-se uma importante redução da carga proviral em cinco pacientes tratados com lamivudina; entretanto, não houve melhora clínica. Machuca et al (1993) estudaram as respostas clínica e virológica em dois pacientes infectados pelo HTLV-1 e dois pacientes co-infectados por HTLV-2 e HIV-1. Entre os pacientes com infecção por HTLV-1, um dos pacientes apresentou redução da carga proviral, enquanto o outro apresentou elevação. Não houve resposta clínica apreciável. Os dois pacientes com co-infecção experimentaram inicialmente uma elevação da



carga proviral do HTLV-2 com posterior redução. Mais recentemente, Hill et al (2003) estudaram o efeito de diversos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa na replicação do HTLV-1 e observaram que tenofovir, abacavir, lamivudina, zalcitabina, estavudina e zidovudina eram capazes de inibir *in vitro* a replicação viral. Entre todas as drogas testadas, tenofovir foi a mais eficaz.

Novos estudos controlados e com maior número de pacientes são necessários para avaliar o real potencial desta classe de drogas no tratamento da HAM/TSP.

Tratamento sintomático

O tratamento sintomático da HAM/TSP visa a prevenção de contraturas, manutenção da capacidade funcional e o controle das complicações mais comuns: dor, bexiga neurogênica, constipação e espasticidade.

A seguir, disponibilizamos a rotina de tratamento da HAM/TSP do Centro de Referência em Neuroinfecções e HTLV do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / FIOCRUZ.

Esquemas terapêuticos utilizados em pacientes HAM/TSP pelo IPEC - FIOCRUZ

Tratamento geral

1. Paresia

Fisioterapia - fortalecimento dos membros superiores e do tronco; treinamento de equilíbrio estático e dinâmico; manobras de relaxamento muscular (ex., alongamento de isquio-tibiais e adutores); melhora da amplitude articular; treinamento de marcha.

2. Espasticidade

Baclofeno VO 10-80 mg/dia e/ou

Diazepam VO 5-40 mg/dia e/ou

Toxina botulínica intramuscular na musculatura proximal dos membros inferiores (particularmente nos músculos adutores).



3. Bexiga neurogênica

Oxibutinina 5-15 mg VO/dia ou

Imipramina 10-75mg VO/dia ou

Cateterização vesical intermitente de 4/4 ou de 6/6 horas objetivando um volume residual < 500 mL; evitar, ao máximo, cateter de demora.

4. Constipação intestinal

Dieta anti-constipante, rica em fibras e com elevado teor hídrico;

Mucilóide psyllium VO 1-3 vezes ao dia

5. Dor neurítica

Amitriptilina, Nortriptilina ou Imipramina, 25-150 mg VO/dia ou

Gabapentina 900-1800 mg VO/dia ou

Carbamazepina VO 400-1200 mg/dia

6. Xerose

Creme de Uréia a 10% 1-3 vezes ao dia

7. Xerostomia

Manter elevada ingestão hídrica e salivas artificiais

8. Xerofthalmia

Colírios de lágrima artificial

9. Profilaxia de trombose venosa profunda (acamados e/ou restritos quanto à deambulação)

Heparina 5000 U sc 12-12 horas ou heparinóides

Tratamento específico

1. Vitamina C 1g VO/dia + Pentoxifilina 400 mg VO 12/12hs

2. Se < 3 anos de evolução e/ou liquor com celularidade associar:

- Metilprednisolona 1,5g em 500mL de SG 5% IV em 2 hs por 3 dias consecutivos, seguida por Prednisona 1mg/kg de peso/dia VO. Manter a prednisona por 1-2 meses, seguido de redução gradual em 6 meses, ou
- Gamaglobulina (frascos variando de 1 a 12 gramas + diluente) 1g/kg de peso/dia IV por 2 dias. Dosar previamente IgA sérica, uréia e creatinina (contra-indicada nas deficiências de IgA e nas insuficiências renais). Após, manter com Prednisona 1mg/kg de peso/dia VO por 1-2 meses, seguido de redução gradual em 6 meses.

OBS: Antes da imunossupressão, fazer tratamento preventivo para *S. stercoralis*.

Miscelânea

A plasmaférese foi avaliada por Matsuo et al, em 1988, em 18 pacientes com HAM/TSP (Matsuo et al., 1988). Os autores descreveram melhora motora, sensitiva e dos distúrbios esfinterianos em 11, com permanência dos benefícios por 2 a 4 semanas após o procedimento. Nakagawa et al descreveram melhora motora em 3 de 7 pacientes com HAM/TSP tratados com plasmaférese, com duração dos benefícios também por 2 a 4 semanas (Nakagawa et al., 1996). Ambos são estudos abertos e não-controlados. Não há estudos mais atuais sobre o procedimento.

Devido ao seu efeito imunomodulador, o uso de imunoglobulina intravenosa foi avaliado em um estudo por Kuroda et al (1991). Dentre 14 pacientes avaliados, dez apresentaram melhora clínica transitória (< 3 semanas). Os fatores associados a uma melhor resposta clínica foram a presença de lesões cerebrais à RM e níveis elevados de anticorpos anti-HTLV-1 no LCR.

A pentoxifilina, um derivado das xantinas, além dos seus efeitos vasoativos, exerce também ação imunomodulatória através da inibição da produção de TNF- α . Shirabe et al (1997) avaliaram 15 pacientes com HAM/TSP e notaram melhora na função motora, especialmente espasticidade, em 13 indivíduos. A medicação foi bem tolerada e não houve efeitos adversos.

O uso de azatioprina foi associado à melhora clínica em um pequeno grupo de pacientes com HAM/TSP (Nakagawa et al., 1996) e pode ser uma alternativa em pacientes intolerantes ou nos quais o uso de corticoesteróides está contra-indicado. Pode haver um intervalo grande entre o início da medicação e a resposta clínica.

O *Lactobacillus casei* cepa Shirota, o bacilo isolado originalmente do intestino humano e principal constituinte do Yakult®, tem a capacidade de ativar macrófagos, células Natural Killer (NK) e linfócitos T citotóxicos, além de possuir propriedade inibitória tumoral e atividade contra alguns patógenos (*Listeria monocytogenes*, vírus herpes simples e vírus influenza). Por sua ação *in vitro* ativando subpopulações de células NK e conseqüente estimulação da resposta imune antiviral por parte de linfócitos T, a utilidade clínica do Yakult® foi testada por Matsuzaki et al (2005). Dez pacientes foram orientados a consumirem diariamente o produto, e os autores



observaram que após 4 semanas de uso houve aumento na atividade de células NK e melhora da espasticidade e dos sintomas urinários.

Curiosamente, também foi verificado que o uso contínuo de extrato de chá verde levou à redução significativa da carga proviral do HTLV-1 em um grupo de portadores assintomáticos quando comparado a um grupo controle (Sonoda et al., 2004). Acredita-se que esta redução seria mediada por polifenóis presentes no extrato da planta, que levariam à inibição da proliferação de células infectadas pelo vírus. Contudo, esta forma de terapia ainda não foi estudada em pacientes com HAM/TSP.

Capítulo 19

Aconselhamento do paciente e prevenção da infecção por HTLV

Bernadette C. Catalan-Soares

Flávia Cristine Martinelli Loureiro

Anna Bárbara de Freitas Carneiro Proietti

Introdução

A partir da obrigatoriedade da triagem sorológica para HTLV em doadores de sangue, através da portaria 1376 do Ministério da Saúde em novembro de 1993, a possibilidade de detecção de portadores do vírus aumentou significativamente nessa população considerada de baixo risco para doenças infecto-contagiosas, já que representam uma parcela mais sadia da população.

Ouvir esse indivíduo recém-identificado como infectado pelo HTLV, permitir que ele expresse dúvidas e temores diante de diagnósticos, compreender sua situação fragilizada ante a ameaça potencial que “os vírus” representam, são atitudes essenciais no processo de aconselhamento, se pretendemos dar um atendimento de qualidade. Infelizmente, o avanço tecnológico dos tempos modernos tem comprometido o relacionamento interpessoal médico-paciente, à medida que a doença e seu(s) agente(s) são mais valorizados do que a pessoa do paciente.

Por isso, aconselhar um doador com sorologia alterada para o HTLV-1/2 vai muito além de interpretar testes diagnósticos. O vírus linfotrópico humano, de descoberta recente, ainda apresenta muitos aspectos a serem

esclarecidos. A importância de se estar atualizado em relação às pesquisas sobre o comportamento do HTLV e seu relacionamento com o hospedeiro não pode ser esquecida.

Muitos avanços ocorreram desde a identificação do HTLV tipos 1 e 2 (1980 e 1982, respectivamente). Entretanto, ainda há um desconhecimento a seu respeito não somente pela população, como também pelos profissionais de saúde. Observa-se confusão do HTLV com o vírus HIV, mesmo passadas mais de duas décadas da identificação de ambos. O fato de tanto o HTLV como o HIV pertencerem à família *Retroviridae* e do HIV inicialmente ter sido classificado como HTLV-III, somado à semelhança das siglas, podem explicar a distorção, pelo menos em parte.

O baixo percentual de evolução para doença ativa entre os portadores do vírus linfotrópico humano (5 a 10 % dos infectados) contribui, sem dúvida, para o desconhecimento do vírus e das graves patologias a ele associadas, levando à perda da oportunidade de aconselhamento com vistas à prevenção da disseminação do patógeno.

Ainda não houve no Brasil uma campanha de esclarecimento sobre o HTLV como aconteceu recentemente, por exemplo, com a hepatite C, cujos riscos e gravidade eram também desconhecidos pela população. Em função destas razões, o aconselhamento ao portador de HTLV adquire aspectos especiais.

O aconselhamento ao doador com sorologia alterada para HTLV-1/2 tem por objetivo: atender às necessidades de informar o significado do resultado dos testes diagnósticos; esclarecer aspectos da fisiopatologia da infecção e doenças associadas aos vírus; fornecer apoio emocional e orientações sobre transmissão, eventual tratamento e prognóstico.

Essa é a esfera da troca de informações entre o profissional de saúde e o paciente, quando se tem a oportunidade de corrigir distorções ou idéias errôneas sobre o HTLV. É importante frisar o significado do nome, os tipos existentes, as diferenças em relação ao HIV. É fundamental lembrar que ser portador do HTLV não significa ficar doente.



Informações sobre o vírus e o diagnóstico laboratorial

A detecção de uma sorologia alterada em um doador de sangue, por si só, já envolve algumas particularidades. Habitualmente, os doadores são pessoas assintomáticas e que ao decidir realizar a doação acreditavam não possuir qualquer patologia ou mesmo fatores de risco para doenças infecto-contagiosas. A solicitação para que este doador retorne ao Hemocentro para realização de novos exames e orientação, já causa muitas vezes um estresse importante a algumas pessoas, pois muitos ainda associam a repetição de exames após doação, ao vírus HIV. Por esta razão, o aconselhamento deve iniciar-se na etapa de conscientização, antes da efetuação da doação. É necessário esclarecer os doadores a respeito dos exames realizados, possibilidade de resultados falso-positivos e a importância de comparecer em caso de convocação para repetição de exames.

Ao se orientar a respeito do HTLV é importante salientar que, apesar do HIV e HTLV possuírem siglas parecidas, são vírus totalmente distintos, não havendo qualquer correlação entre as patologias causadas por eles. É útil mostrar mais de uma vez os resultados de ambos para que fique claro que são exames diferentes. Deve-se ter especial atenção ao estado emocional do doador. É preciso procurar perceber seu grau de ansiedade e se será necessário intervenção psicológica. Outras vezes, entretanto, percebe-se que a pessoa permanece tão tranqüila que se pode prever que não realizará os exames complementares, ou o acompanhamento a longo prazo, e é necessário explicar a importância dessas avaliações. É importante que o profissional que realiza o atendimento / aconselhamento tenha uma boa relação médico-paciente, capacidade de ouvir e que dê a oportunidade ao doador de expressar as suas dúvidas e receios. A partir de uma adequada escuta terá condições de avaliar a necessidade de acompanhamentos especiais. O profissional deve ser capaz de adequar a linguagem ao nível cultural do paciente.

É interessante ressaltar que um teste de triagem positivo (ELISA, por exemplo) não é diagnóstico por si só e necessita de confirmação com testes mais específicos para definição diagnóstica (ver capítulo 4).

Na impossibilidade de realização de tais testes, o indivíduo deve ser encaminhado para serviço de referência. A detecção de positividade no Western-blot confirma a infecção; entretanto, é freqüente a ocorrência de



resultados indeterminados que podem ser devidos a reações cruzadas, como já foi demonstrado para malária e dengue, mas que também podem ocorrer durante o período de soroconversão. Por essa razão, doadores soroindeterminados devem ser acompanhados a longo prazo e não devem ser reintegrados à doação. Sugere-se avaliação laboratorial após 6 meses e, a seguir, a cada 2 anos. Os doadores devem ser orientados sobre o significado dos resultados e importância de realizar o acompanhamento.

O adequado suporte clínico, terapêutico, laboratorial e psicológico ao doador com sorologia alterada é também uma obrigação legal determinada através da lei N ° 10.205, de 21 de março de 2001. Obrigatoriamente, o Hemocentro deve possuir uma rede de referência para todas as patologias possíveis de serem detectadas em seus atendimentos, adequada à realidade da assistência de saúde de seu município.

Informações sobre a fisiopatologia e o acompanhamento dos infectados

O profissional deve ser capaz de fornecer informações detalhadas acerca da fisiopatologia, modos de transmissão, doenças causadas e possibilidade de tratamento. É necessário, portanto, que se mantenha atualizado cientificamente. No caso do HTLV, é importante deixar claro ao portador que a possibilidade de desenvolver uma patologia relacionada é de apenas 5 a 10%; que a maioria permanecerá assintomática, sem interferência na qualidade de vida. Apesar disso, é necessário realizar o acompanhamento regular, visando a detecção de sinais de atividade iniciais de doença, permitindo intervenções precoces. É importante deixar claro que este é um vírus ainda pouco conhecido pela população e orientar a não buscar informações em fontes não preparadas, pois, muitas vezes, informações distorcidas se tornam um fator complicador do aconselhamento.

As explicações sobre as doenças causadas pelo HTLV devem ser dadas de maneira gradual, de acordo com a resposta do doador, inclusive emocional, permitindo sua assimilação; informação da existência de doenças hematológicas e neurológicas relacionadas ao vírus pode causar uma instabilidade emocional. Deve ser informado que não há tratamento para o estado de portador, mas que existem intervenções para as doenças relacionadas e



que possuem melhor resultado quando há detecção precoce. Deve compreender que devido à possibilidade de manifestação em diferentes sistemas, deverá se submeter à avaliação hematológica, neurológica, dermatológica e oftalmológica regular, a cada 2 anos se não houver manifestações evidentes antes desse prazo.

Essas manifestações se relacionam com carga proviral e tempo de infecção, apresentado maior incidência após os 40 anos. A uveíte deve ser abordada como infecção intraocular que, se diagnosticada no início, responde bem ao tratamento (corticoterapia). Isso certamente ilustra a importância de pacientes assintomáticos serem avaliados por um oftalmologista. Sinais e sintomas neurológicos precisam ser examinados por neurologista com o intuito de se avaliar a instalação de HAM/TSP. É freqüente o achado de lesões de pele em portadores do HTLV-1/2. Uma boa avaliação dermatológica indicará ou não necessidade de tratamento mais específico. Hemograma e pesquisa de “flower cell” por hematologista devem fazer parte do acompanhamento desses pacientes. Tranqüilizar os portadores do HTLV, tentando evitar que qualquer sinal ou sintoma a partir do diagnóstico seja atribuído ao vírus, é medida importante.

Informações sobre transmissão e exame laboratorial dos contatos

É importante lembrar que o indivíduo infectado, mesmo sendo um portador assintomático, pode transmitir o vírus para outros. Insistir com homens soropositivos sobre a responsabilidade de evitarem a transmissão para parceiras sexuais, já que relatos têm apontado maior frequência de complicações de saúde em mulheres infectadas que nos homens, como é o caso de HAM/TSP (ver capítulo 8). Como o vírus infecta linfócitos e essas células se encontram no sangue, nas secreções sexuais e no leite materno, precisamos aconselhar:

- Não doar sangue, leite materno, sêmen ou órgãos.
- Agulhas e seringas não podem ser compartilhadas.
- Não amamentar. Em nosso país, devido ao risco de desnutrição infantil, é fundamental ter certeza da possibilidade de alimentação alternativa para o bebê. Se de todo inviável, proceder à fervura ou

ao congelamento/descongelamento do leite materno, na tentativa de inativação viral.

- Usar preservativos nas relações sexuais. A exceção será no período fértil, caso o casal esteja planejando gravidez. Essa atitude diminui o risco de transmissão.

Os doadores devem ficar cientes da importância de comunicarem o resultado de seus exames a seus parceiros sexuais, para que estes também realizem a pesquisa de HTLV.

As mães de doadores com sorologia alterada para HTLV-1/2 devem ser testadas para o vírus. Esta medida se justifica pelo longo período de incubação do HTLV, associado à alta taxa de portadores assintomáticos.

As mães soropositivas para HTLV-1/2 devem levar seus filhos para realizar exames sorológicos, especialmente se foram amamentados.

Apoio emocional

Devemos estar atentos às dificuldades de um diagnóstico para um “vírus novo”, principalmente tendo em vista a ocorrência atual da epidemia por HIV. Mesmo considerando a aparente baixa letalidade do HTLV, as alterações da saúde relacionadas a ele podem ser graves. Após o impacto diagnóstico, não é raro observarmos conflito, culpa, raiva, depressão, medo, negação e outros. Até idéias suicidas já foram admitidas por alguns pacientes em acompanhamento. Ter um serviço referencial com pessoas que possam ouvi-los, orientá-los e mantê-los informados sobre avanços de pesquisas, num processo individualizado, ajuda a estabelecer importante relação de confiança e minimizar conflitos. Aos aconselhadores compete reconhecer suas próprias limitações, perceber a necessidade do paciente como indivíduo, tentar se colocar no lugar do portador do HTLV-1/2.

Não raro, esse apoio emocional se estende a outros relacionamentos do doador, sejam familiares ou parceiros sexuais. Essa conduta deve ser adotada sempre que solicitada e, sem dúvida, contribuirá para prevenção da infecção.

As pessoas aconselhadas precisam ser advertidas para não buscarem informações em fontes não preparadas para fornecê-las.



Quando houver indicação, o paciente deverá ser encaminhado para atendimento psicológico.

Além do contato inicial para conscientização e esclarecimento de dúvidas e da visita bianual de reavaliação dos infectados, deve ser oferecida a esses pacientes a possibilidade de retorno ao serviço sempre que necessitar: em função de surgimento de sinais e sintomas; para esclarecimento de dúvidas; para receber apoio emocional ou esclarecimentos sobre medidas de prevenção ou outros cuidados.

Informações sobre o tratamento

Para portadores assintomáticos do HTLV-1/2 não há necessidade de nenhum tratamento. Mas o acompanhamento e reavaliação periódica devem ser feitos, a cada dois anos, caso não haja outra indicação, em casos específicos.

Tratamento e/ou medidas de apoio (como por exemplo fisioterapia, psicoterapia, acompanhamento reumatológico, neurológico e hematológico) são reservados para portadores que desenvolvam alterações de saúde relacionadas ao HTLV-1/2 (vide capítulos específicos).

Referências Bibliográficas

- Abrams P. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from The Standardisation Sub-Committee of The International Continence Society. *Urology* jan 2003; v. 61, n. 1, p. 37-49.
- Aboulafia DM, Clinical implications of human T-cell leukemia virus type I/II-associated diseases. *AIDS Reader* 1995; 5: 118-125.
- Adedayo AO, Grell GA, Bellot P. Case study: Fatal strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(5), 650-1.
- Agape P, Copin MC, Cavois M, Panelatti G, Plumelle Y, Ossondo-Landeau M, Quist D, Grossat N, Gosselin B, Fenaux P, Wattel E. Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(4), 394-402.
- Ahmad A, Wang CH, Bell RG. A role for IgE in intestinal immunity. Expression of rapid expulsion of *Trichinella spiralis* in rats transfused with IgE and thoracic duct lymphocytes. *J Immunol* 1991; 146(10), 3563-70.
- Aisenberg AC, Krontiris TG, Mak TW, Wilkes BM. Rearrangement of the gene for the beta chain of the T-cell receptor in T-cell chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *N Engl J Med* 1985;313:529-533.
- Akisuki S., Nakazato, O., Higuchi Y., et al. *Lancet.* v.1 1987; p.156.
- Akizuki S, Setoguchi M, Nakazato O. An autopsy case of human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Hum Pathol* 1988; 19: 988-990.
- Alamy AH, Menezes FB, Leite ACB, Nascimento OM, Araújo AQ. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 2001; 50: 681-685.
- Alcantara LCJ, Oliveira T, Gordon M, Marcarenhas RE, Cassol S and Galvão-Castro B. Investigating the Origin of the Brazilian HTLV-1 using Host Virus Genetic Data. *AIDS* 2005. In press.
- Alcantara LCJ, Shindo N, Costa MCR, Kashima S, Van Dooren S, Salemi M, Covas DT, Vandamme A-M and Galvão-Castro B. 2003b. Brazilian HTLV-1 strains from IDUs could have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 19(6):519-523.
- Alcantara LCJ, Van Dooren S, Gonçalves M, Kashima S, Costa MCR, Santos FLN, Bittencourt A, Dourado I, Andrade Filho A, Covas DT, Vandamme A-M and Galvão-Castro B. 2003a. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil suggest a postcolumbian African origin of this virus. *Journal of AIDS,* 33:536-542.
- Almeida MS, Tsuchiya L, Raboni SM, Tulio S, Teive AGH, Werneck CL. Paraparesia espástica tropical (PET) relacionada com o vírus HTLV-I; experiência do Hospital de Clínicas da UFPR. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52 (supl): O-041.
- Alexandre, C. & Verrier, B. Four regulatory elements in the human c-fos promoter mediate transactivation by HTLV-I Tax protein. *Oncogene* 1991; 6: 543.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para o diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000 ; 22 :106-15.

Andersson, S., Dias, F., Mendez, P.J., Rodrigues, A. & Biberfeld, G. HTLV-I and II infections in a nationwide survey of pregnant women in Guinea Bissau-, West Africa. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15, 320-2.

Andersson S, Thorstensson R, Ramirez KG, Krook A, von Sydow M, Dias F, Biberfeld G. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. *Transfusion*. 1999;39(8):845-51.

Andrade-Filho AS, Brites C, Santos SRS, Harrington Jr W, Reinhardt ICB, Freitas FMS, Silva MC, Badaró R – HTLV-I/II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 757-761.

Andrade-Filho AS, Brites C, Santos SRS, Harrington Jr W, Reinhardt ICB, Freitas FMS, Silva MC, Badaró R. HTLV-I/II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 757-761.

Aquije M, Ballona R. Dermatitis infectiva asociada a HTLV-I en el Servicio de Dermatología del instituto de la Salud del Niño. *Folia Dermatol* 2002; 1-8.

Araújo AQC. Diagnóstico diferencial das mielopatias associadas ao protovírus T-linfotrópico humano (HTLV-I). *Rev Bras Neurol* 1992; 28: 159-164.

Araújo AQC. Diagnóstico diferencial pré-sorológico entre as paraplegias espásticas tropicais HTLV-I positivas e negativas. In: Machado LR, Nóbrega JPS, Livramento JA, Spina-França A (ed). *Neuroinfecção-94*, Academia Brasileira de Neurologia, São Paulo 1994; p. 193-198.

Araújo AQC. Tratamento da Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I. In: Machado LR, Livramento JA, Nóbrega JPS, Gomes HR, Spina-França A (ed). *Neuroinfecção-98*. Clínica Neurológica HC/FMUSP - Academia Brasileira de Neurologia, São Paulo 1998; p. 157-162.

Araújo AQC, Afonso CR, Leite ACB, Dultra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Arq Neuropsiquiatr* 1993 (a); 51: 325-328.

Araújo AQC, Afonso CR, Shor D, Andrada-Serpa MJ. Spastic paraparesis of obscure origin; a case-control study of HTLV-I positive patients from Rio de Janeiro, Brazil. *J Neurol Sci* 1993 (b); 116: 165-169.

Araújo AQC, Afonso CR, Shor D, Leite AC, Andrada-Serpa MJ. Clinical and demographic features of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand* 1993 (c);88:59-62.

Araújo AQC, Ali A, Newell A, Dagleish AG, Rudge P. HTLV-I infection and neurological disease in Rio de Janeiro. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 153-155.

Araújo AQC, Ali A, Newell A, Dagleish AG, Rudge P - HTLV-I infection and neurological disease in Rio de Janeiro. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 153-155.

Araújo AQC, Andrada-Serpa MJ – Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 13 (suppl 1): S33-S37, 1996.

Araújo AQC, Andrada-Serpa MJ, Paulo-Filho TA, Rodrigues MT, Prado LAF. Folliculitis decalvans and human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 696-699.

Araújo AP, Fontenelle LM, Pádua PA, Maia Filho HS, Araújo AQ. Juvenile human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 201-204.

Araújo AQC, Leite ACCB, Dultra S, Andrada-Serpa MJ. Progression of neurological disability in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci* 1995; 129: 147-151.

- Araújo A, Silva MTT. Neurologic manifestations of HTLV-I infection. In: Roos KL (ed.) – Principles of Neurologic Infectious Diseases. McGraw-Hill, New York, 2005; p. 137-149.
- Araujo MI, Bacellar O, Ribeiro-de-Jesus A, Carvalho EM. The absence of gamma-interferon production of *S. mansoni* antigens in patients with schistosomiasis. *Braz J Med Biol Res.* 1994; 27(7), 1619-25.
- Arimura, Y; Arimura K; Osame M; Igata A - Neuro-ophthalmological abnormalities in HTLV-I associated myelopathy. *Neuro-ophthalmology* 1987; 7: 243-248.
- Asquith B, Mosley AJ, Heaps A, Taylor GP, McLean AR, Bangham CR. Quantification of the virus-host interaction in human T lymphotropic virus type I infection. *Retrovirology* 2005; 2: 75.
- Atkinson JH, Grant I, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan A. Prevalence of psychiatric disorders among men infected with human immunodeficiency virus. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:859-64.
- Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, Yamanaka H, Isashiki Y, Osame M, Izumo S. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100: 245-252.
- Baltimore D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature (Lond.)* 1970; 226:1209-1211.
- Bangham CRM. The immune response to HTLV-I. *Current Opinion in Immunology* 2000; 12:397-402.
- Bangham CRM. The immune response to HTLV-1. *Current Opinion in Immunol* 2000a; 12: 397-402,.
- Bangham CRM. HTLV-1 infections. *J. Clin. Pathol* 2000b; 53: 581-586.
- Bangham CRM. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J. Gen. Virol* 2003; 84: 3177-3189.
- Bankik, Colombo E, SIA F et al. *Jorn. Exp. Méd.* 1994; 1;180(5):1649-63.
- Barbosa HS, Bittencourt AL, Pereira Filho C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol* 1999; 21:65-71.
- Barmak K., Harhaj E., Grant C., Alefantis T., Wigdahl B. Human T-cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308:1-12.
- Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B. Human T-cell lymphotropic virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308: 1-12.
- Barmak K, Harhaj EW, Wigdahl B. Mediators of central nervous system damage during the progression of human T-cell leukemia type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2003; 9: 522-529.
- Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HTLV-1 in Trinidad. *Lancet* 1989, 2: 1469.
- Bartholomew C, Jack N, Edwards J, Charles W, Corbin D, Cleghorn FR, Blattner WA. HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Hum Virol.* 1998 May-Jun;1(4):302-5.
- Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, et al. Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA* 1987; 257:2604-8.
- Basmajian, J.V.; Wolf, S. L. Therapeutic exercise. 5.ed. Baltimore : Willians and Wilkins, 1990; 460 p.
- Bastian I., J. Gardner, D. Webb and I. Gardner. Isolation of a human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *Journal of Virology* 1993; 67:843-51.

Bazarbachi A, El-Sabban M, Nasr R, et al. Arsenic trioxide and interferon- α synergize to induce cell cycle arrest and apoptosis in HTLV-I transformed cells. *Blood*. 1999;93:278-283.

Barzabachi, A., Saal, F., Laroche, L., Lasneret, J., Gessain, A., Danieil, M-T., and Périès, J. HIV-I-like particles and HTLV-I related DNA sequences in an unambiguous case of Sézary syndrome. *Leukemia* 1994; 8: 201- 207.

Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y. et al. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *The Lancet Oncology* , November 2004; Vol 5.

Beilke MA, Bessinger R, Kissinger P, et al. Retroviral co-infections at a New Orleans HIV outpatient clinic. *J of Acq Immunodef Syndrome and Hum Retrovirology* 1997; 13:391-397.

Beilke MA, Japa S, Moeller-Hadi C, Martin-Schild S. Tropical spastic paraparesis/human T leukemia virus type 1-associated myelopathy in HIV type 1-coinfected patients. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2005; 41(6):e57-63.

Beilke, M.A., S. Japa, and D.G. Vinson, HTLV-I and HTLV-II Virus Expression Increase with HIV-1 Coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(5): p. 391-7.

Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, Kissinger PJ. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfectd with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2004; 39(2):256-63.

Beilke, M.A., Traina-Dorge, V., England, J.D. & Blanchard, J.L. Polymyositis, arthritis, and uveitis in a macaque experimentally infected with HTLV-I. *Arthritis Rheum* 1996; 39, 610-615.

Belza, M.J. (2004). Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain. *Eur J Epidemiol*, 2000-2001; 19, 279-82.

Bennet R.M. The fibromyalgia syndrome. In: Rudy S., Harrys E.D., Sledge C.B. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 1997; 5th ed, Pennsylvania: WB Saunders.

Béraud, C. & Greene, W. C. Interaction of HTLV-I Tax with the human proteasome: 1): S76-S84, implications for NF- κ B induction. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol* 1996; 13 (suppl.).

Bertness V, Kirsch I, Hollis G, Johnson B, Bunn PA Jr. T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. *N Engl J Med* 1985; 313:534–538.

Bica I, Hamer DH, Stadelcker MJ. Hepatic schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14(3), 583-604, viii.

Biddson W, Kubota R, Kawanishi T, Taub D, Cruikshank W, Center D, Connor E, UTZ U & Jacobson S. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-specific CD8+ CTL clones from patients with HTLV-1-associated neurologic disease secrete proinflammatory cytokines, chemokines, and matrix metalloproteinase. *J. Immunol* 1997; 159: 2018-2025.

Biggar, R.J., M.E. Taylor, J.V. Neel, B. Hjelle, P.H. Levine, F.L. Black, G.M. Shaw, P.M. Sharp and B.H. Hahn. Genetic variants of human T-lymphotropic virus type II in American indian groups. *Virology* 1996; 216:165-173.

Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón H, Berría M. A Cluster of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I- Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir. Immune Defic Syndr* 2003; 32:442-5.

Biglione M, Vidan O, Mahieux R, de Colombo M, de los Angeles de Basualdo M, Bonnet M, Pankow G, De Efron MA, Zorilla A, Tekaiia F, Murphy E, de The G, Gessain A. Seroepidemiological and molecular studies of human T-cell lymphotropic virus type IIb, in isolated groups of Mataco and Toba Indians of northern Argentina. *AIDS Res Hum Retrovir* 1999; 15(5):407-17.

Billiau A., Dijkmans R. *Biochem. Pharmacol*, 1990; v.40, p.1433-1439.

Bittencourt AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2005b; 9:437-8.

- Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1998; 40:245-51.
- Bittencourt AL, Dourado I, Bastos Filho P et al. Human T-Cell lymphotropic virus type I infection among pregnant women in Northeastern Brazil. *J AIDS* 2001a; 26:490-4.
- Bittencourt AL, Brites C, Pereira Filho C, Dias N, Vieira M. Linfoma/leukemia de células T associado ao HTLV-I (ATL) em criança e adolescente. *An Bras Dermatol* 2001b; 76 (Supl.2):88.
- Bittencourt, A., Barbosa, H.S., Brites, C., Ferraz, N., Pereira-Filho, C.S., and Harrington, W. Clinocopathological aspects of HTLV-I positive and negative cutaneous T-cell lymphoma. *Eur. J Dermatol* 1997; 7:283-289.
- Bittencourt AL, Barbosa HS, Carvalho BAC, Ferraz N, Brites C. Linfomas primários da pele associados ao HTLV-I na Bahia. Achados clínico-patológicos e imuno-histoquímicos. *An Bras Dermatol* 2005c; 80:S246-77.
- Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Ferraz N, Vieira MG, Muniz A, Brites C. Adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-I. Clinical and immunopathological aspects of two cases. *Eur J Dermatol* 2006; 16:62-66.
- Bittencourt AL, Oliveira MF, Brites C, Weyenbergh JV, Vieira MGS, Iguaracyra Araújo: I. Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol* 2005a; 15:26-30.
- Blank A, Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet*. 1996;346:710
- Blank A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Southwest Colombia. HTLV, Truths and Questions. Edit Zaninovic 1996; 266-71.
- Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia / lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 1993; 9:407-412.
- Blattner, WA, Textbook of Aids Medicine. 1994; Baltimore: In Broder S, Merigan TC, Bolognesi D. 887-908. 1992; 165: p. 920-4.
- Blattner, W.A.. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Blattner, W.A (ed) *Human Retrovirology: HTLV*, pp.251-265, Raven Press 1990; New York.
- Blattner, W.A. *Human Retrovirology: HTLV*. Blattner, W. A. (ed.). Raven Press: New York 1990; pp 251-263.
- Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Gurof M, Lister TA, Galton DAG, Sarin PS, Crawford MH, Catovsky D, Greaves M, Gallo R. The human Type C Retrovirus HTLV in blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer* 1982; 30:257-264.
- Blattner WA, Nomura A, Clark JW et al. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of Human T-cell Lymphotropic Virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Procedures National Academy Science USA* 1986; 83: 4895-8.
- Blattner, W.A. *Human Retrovirology: HTLV*. Blattner, W. A. (ed.). Raven Press: New York 1990; pp 251-263.
- Bouhnik A, Préau M, Vincent E, Carrieri MP, Gallais H, Lepeu G et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Ther* 2005; 10:53-61.
- Bownes P., Davies K.A.A., Tosswill J. *et al.* Autoimmune disease and HTLV-I infection. *Br J Rheumatol* 1991; 30:141-3.
- Brady J, Jeang KT, Duvall J, Khoury G. Identification of p40x-Responsive Regulatory sequences within the Human T-Cell Leukemia Virus Type I Long Terminal Repeat. *J. Virol.* 1987; 61 (7): 2175-2181.

Brauweiler A, Garrus JE, Reed JC & Nyborg JK. Repression of Bax gene expression by the HTLV-1 Tax protein: implications for suppression of apoptosis in viral-infected cells. *Virology* 1997; 231: 135-140.

Brites C, Alencar R, Gusmão R, Pedroso C, Pedral-Sampaio D, Netto EM, Badaró R. Co-infection by HTLV-I is associated with a shorter survival among HIV-infected patients, in Bahia, Brazil. *AIDS* Oct 19 2001; 15(15):2053-5).

Brites C, Goyanna F, França LG, Netto EM, Pedral-Sampaio D, Badaró R, Harrington Jr. W. Co-infection by HTLV-I/II increases the risk of strongyloidiasis and may lead to a delayed introduction of antiretroviral therapy for HIV infected patients. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 8-11, 2004; San Francisco, CA (Abst. O-38).

Brites C, Harrington W Jr., Pedroso C, et al. Epidemiological characteristics of HTLV-1 and II co-infection in Brazilian subjects infected by HIV-1. *Braz J Infect Dis*. 1998; 2:70-77.

Brites C, Harrington W Jr., Pedroso C, Netto E, Badaró R. HIV1 and HTLV/II co-infection in Brazil: IV drug use is the major route of transmission. *AIDS Res Human Retroviruses* (abstract) 1994; 10(4):490.

Brites C, Harrington W Jr., Pedroso C, Netto E, Badaró R. Increased risk of AIDS in HIV1 infected women co-infected with the HTLV-I or HTLV-II in Brazil. *AIDS Res Human Retroviruses* (abstract) 1994;10(4):488.

Brites C, Oliveira AS, Netto EM. Co-infection HIV-HTLV-1: what is the real impact on HIV disease? *Clin Infect Dis* 2005; 40:329-30.

Brites C, Weyl M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS*. 2002; 16:1292-3.

Brito-Melo GEA. Tese de Doutorado – ICB/UFMG 2002.

Brito-Melo GEA et al. *Clin Diagn Lab Immuno* 2004; v.11(6), p.1105-10.

Brodal, A. *Anatomia neurológica com correlações clínicas*. 3. ed. São Paulo: Roca 2000; 888p.

Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV et al. An adolescent with HTLV-I associated adult T-cell leukemia treated with interferon alfa and ziduvudine. *Leukemia* 1996; 10:1244-54.

Bruce-Jones WDA, White PD, Thomas JM, Clare AW. The effect of social adversity on the fatigue syndrome, psychiatric disorders and physical recovery, following glandular fever. *Psychol Med* 1994; 24:651-9.

Buckle, G. J.; Hafler, D. A. & Höllsberg, P. HTLV-I-induced T-cell activation. *J. Acquir. Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13 (suppl. 1): S107-S113.

Buggage RR, Levy-Clarke GA, Smith JA. New corneal findings in Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 309-313.

Buggage RR. Ocular manifestations of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 420-425.

Bunn PA, Schechter GP, Jaffe E, Blayney D, Young RC, Mathews MT et al. Clinical courses of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *N Engl J Med* 1983; 309: 257-64.

Burton JL, Holden CA. Eczema, Lichenification and Prurigo. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, ed. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology*, 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1998; 629-80.

Butterworth AE, Sturrock RF, Houba V, Rees PH. Antibody-dependent T-cell-mediated damage to schistosome *in vitro*. *Nature* 1974; 252(5483), 503-5.

Cabrera, M.E., Gray, A.M., Cartier, L., Araya, F., Hirsh, T., Ford, A.M., Greaves, M.F. Simultaneous adult T-cell leukemia/lymphoma and sub-acute polyneuropathy in a patient from Chile. *Leukemia* 1991; 5, 350-353.

Calattini S, Chevalier AS, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005;2:31-4.

Caldas IR, Correa-Oliveira R, Colosimo E, Carvalho OS, Massara CL, Colley DG, Gazzinelli G. Susceptibility and resistance to *Schistosoma mansoni* reinfection: parallel cellular and isotypic immunologic assessment. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62(1), 57-64.

Cann, A. J. & Chen, I.S.Y. Human T-cell leukemia virus types I and II. In *Fields Virology* (ed. B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, R.M. Chanock, J.L. Melnick, T.P. Monath, B. Roizman, S.E. Straus), Raven Publishers, Philadelphia, PA 1996; p.1849-1880.

Cann AJ & Chen ISY. Human T-cell leukemia virus types I and II. In *Fields Virology 3rd edition* (ed. B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley et al), Philadelphia: Raven Publishers 1996; v 2, pp. 1849-1879.

Capron M, Rousseaux J, Mazingue C, Bazin H, Capron A. Rat mastT-cell-eosinophil interaction in antibody-dependent eosinophil cytotoxicity to *Schistosoma mansoni* schistosomula. *J Immunol* 1978; 121(6), 2518-25.

Coral LC, Queiroz LP, Grzesiuk AK – Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I: relato de dois casos diagnosticados em Florianópolis, Santa Catarina. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 120-122.

Carnaúba Jr D, Braga Jr JWR, Oliveira LDP, Canuto CPB, Diegues JF, Moraes AL. Manifestações dermatológicas em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-1. In: *Simpósio Internacional sobre HTLV I/II no Brasil*, 4, Belo Horizonte. Resumo dos trabalhos apresentados. Belo Horizonte: [s/n] 1996, p 49.

Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares, B; Proietti, FA: Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci* 2002; 9: 587-95.

Carneiro-Proietti ABF, Ribas JGR, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GEA, Martins-Filho OA, et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;(35):499-508.

Carvalho Filho E. Strongyloidiasis. *Clin Gastroenterol* 1978; 7(1), 179-200.

Carvalho, S.M.F., Pombo de Oliveira, M.S., Thuler, L.C.S., Rios, M., Coelho, R.C.A., Rubim, L.C., Silva, E.M., Reis, A.M, and Catovsky, D. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir. Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15, 238-242.

Carvalho SMF, Pombo de Oliveira MS, Thuler LCS, Leite NP, Santos AO, Nogueira RMP, Schatzmayr HG. Cross-reactivity between Human T-cell Leukemia/lymphoma Virus indeterminate Western Blot and Dengue Virus in individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acq Immune Defic Syndr Human Retrovirology* 1999; 20:4 April (P094).

Casseb J, Hong MA, Salomao S, Duarte AJ, Gallo D, Hendry RM. Coinfection with human immunodeficiency virus and human T-cell lymphotropic virus type I: reciprocal activation with clinical and immunologic consequences. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1259-1260.

Castillo, L.C., Gracia, F., Roman, G.C., Levine, P., Reeves, W.C. & Kaplan, J. Spinocerebellar syndrome in patients infected with HTLV-I and II: report of 3 cases from Panama. *Acta Neurol Scand* 2000; 101, 405-12.

Castro-Costa CM. A preliminary analysis of an experimental long-term study of motor behavior and clinical aspects of Wistar rats inoculated with blood from HTLV-I positive TSP patients from Ceará (northeastern Brazil). In: Zaninovic V. HTLV, Truths and Questions. Fundación MAR, Cali 1996; p. 89-95.

Castro-Costa CM, Carton H, Goubau P, D'Almeida JAC. Brazilian studies on tropical spastic paraparesis: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 585-591.

Castro-Costa CM, Carton H, Goubau P, Figueiredo EG, Giffoni SD. Paraparesia espástica tropical nos trópicos e Brasil; análise histórica. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52:106-109.

Castro-Costa CM, Dom R, Carton H, Goubau P, Santos TJT, Ferreira MVP, Silva Neto FU. Neuropathology of two Brazilian autopsied cases of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM) of long evolution. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 531-536.

Castro-Costa CM, Figueiredo EG, Santos TJT, Frota CH, Lobo CCG, Santos FJC, Alcântara RN, Ramos RSN, Rocha TTS, Nogueira TF. Experimental HTLV-I infection and associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 494-497.

Castro-Costa CM, Goubau P, Liu HF, Vandamme AM, Cunha FMB, Santos TJT, Desmyter J, Carton H. HTLV-negative and HTLV-positive tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *AIDS Res Hum Retrov* 1995; 11: 315- 318.

Castro-Costa CM, Salgueiro MR, Carton H, Vale OC, Arruda AM. Tropical spastic paraparesis in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 134-138.

Castro-Costa CM, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern-Brazil). *J Trop Geogr Neurol* 1991; 1: 45-48.

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; 17: 364-369.

Catalan-Soares BC, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA et al. HTLV-I/II seroindeterminate blood donors: epidemiologic features in 20 cases of seroconversion. P20 in The 11th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related viruses. San Francisco, CA, June 2003.

Catalan-Soares, B., Carneiro-Proietti, A.B. & Proietti, F.A. Vírus T linfotrófico humano em familiares de candidatos a doação de sangue: disseminação silenciosa. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16, 387-94.

Catalan-Soares, B., Carneiro-Proietti, A.B. & Proietti, F.A. Heterogeneous geographic distribution of HTLV-I/II: serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21, 926-931.

Catalan-Soares, B; Proietti, FA; Carneiro Proietti, ABF. Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) na última década (1990-2000). Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2001; 4:81-95.

Catalan-Soares, B.C., Carneiro-Proietti, A.B.F. & Proietti, F.A. HTLV-I/II and blood donors: determinants associated with seropositivity in a low risk population. *Rev Saúde Publica* 2003b; 37, 470-476.

Catovsky D, Greaves MF, Rose M, Galton DAG, Goolden AWG, McCluskey DR et al. Adult T-cell lymphoma leukaemia in blacks from West Indies. *Lancet* 1982; i: 639-43.

Catovsky, D., O'Brien, C., Lampert, I., Crockard, A., Johnson, S.E., Francis, G.E., Sharp, J. and Galton, D.A.G. Diagnostic features of adult T-cell lymphoma-leukemia. In: I.T.Magrath, G.T.O Connor and B.Ramot (eds), *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences* 1984; pp.105-117, RavenPress, NY.

Cavalcanti M, Ferreira-Júnior O, Puccioni M, Novis S, Schechter M. HTLV-I-associated neurologic manifestation in four generations of a Brazilian family. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 213-217.

Cavrois M, Gessain A, Gout O, Wain-Hobson S & Wattel E. Common human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) integration sites in cerebrospinal fluid and blood lymphocytes of patients with HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis indicate that HTLV-1 crosses the blood-brain barrier via clonal HTLV-1-infected cells. *J. Infec.Dis.*, 2000; 82: 1044-1050.

Cavalcanti, M., Ferreira, O., Puccioni, M., Novis, S., and Schechter, M. HTLV-I associated neurologic manifestation in four generations of a Brazilian family. *J Acq Immune Defic Syndr* 1993; 6, 213-217.

Cavalli-Sforza, L.L., P. Menozzi and A. Piazza. The history and geography of human genes. Princeton University Press, New jersey, USA; 1994.

Centers for Disease Control and Prevention and the U.S.P.H.S. Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). Ann Intern Med 1993; 118: 448-454.

Cereseto A, Diella F, Mulloy JC, Cara A, Michieli P, Grassmann R, Franchini G & Klotman ME. p53 functional impairment and high p21^{waf1/cip1} expression in human T-cell lymphotropic/leukemia virus type I-transformed T-cells. Blood 1996a 88 (5): 1551-1560.

Cereseto A, Mulloy JC & Franchini G. Insights on the pathogenicity of human T-lymphotropic/leukemia virus types I and II. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol 1996b;13 (suppl. 1): S69-S75.

Cereseto, A., Dicola, F., Mulloy, J.C., and Franchini, G. p53 functional impairment and high p21^{waf1} expression in human T-cell lymphotropic/leukemia virus type I-transformed T-cells. Blood 1996; 88, 1551-1560.

Cesaire R, Bera O, Maier H, Lezin A, Martial J, Ouka M, Kerob-Bauchet B, Ould Amar AK, Vernant JC. Seroindeterminate patterns and seroconversions to human T-lymphotropic virus type-I positivity in blood donors from Martinique, French West Indies. Transfusion 1999 Oct; 39(10):1145-9.

Césaire R, Dehée A, Lézin A, Désiré N, Bourdonné O, Dantin F, Béra O, Smadja D, Abel S, Cabié A, Sobesky G, Nicolas JC. Quantification of HTLV type I and HIV type I DNA load in coinfecting patients: HIV type 1 infection does not alter HTLV type I proviral amount in the peripheral blood compartment. AIDS Res Hum Retroviruses 2001; 17: 799-805.

Chandra PS, Desai G, Ranjan S. HIV & psychiatric disorders. Indian J Med Res 2005 ; 121:451-67.

Chavance M, Frery N, Valette I, Schaffar-Deshayes L, Monplaisir N. Sex ratio of HTLV-I infection and blood transfusion. American Journal Epidemiology 1990;131: 395-9.

Cheever AW, Williams ME, Wynn TA, Finkelman FD, Seder RA, Cox TM, Hieny S, Caspar P, Sher A. Anti-IL-4 treatment of *Schistosoma mansoni*-infected mice inhibits development of T-cells and non-B, non-T-cells expressing Th2 cytokines while decreasing egg-induced hepatic fibrosis. J Immunol 1994; 153(2), 753-9.

Chen IS, Quan SG, Golde DW. HTLV-I transforms normal human lymphocytes. Proc. Natl. Acad. Sci 1983; 80: 7006-7009.

Chen ISY, Quan SG, Golde DW. Human T-cell leukemia Virus type II transforms normal human lymphocytes. Procedures National Academy Sciences USA 1993; 80, 7006-7009.

Chen, J., L. Zekeng, M. Yamashita, J. Takeisha, T. Miura, E. Ido, I. Mboudjeka, J.M. Tsague, M. Hayami and L. Kaptue. HTLV isolated from a Pygmy in Cameroon is related but distinct from the known Central African type. AIDS Research and Human Retroviruses 1995; 11:1529-1531.

Chiaromonte MG, Cheever AW, Malley JD, Donaldson DD, Wynn TA. Studies of murine schistosomiasis reveal interleukin-13 blockade as a treatment for established and progressive liver fibrosis. Hepatology 2001; 34(2), 273-82.

Chiaromonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. J Clin Invest 1999a. 104(6), 777-85.

Chiaromonte MG, Mentink-Kane M, Jacobson BA, Cheever AW, Whitters MJ, Goad ME, Wong A, Collins M, Donaldson DD, Grusby MJ, Wynn TA. Regulation and function of the interleukin 13 receptor alpha 2 during a T helper cell type 2-dominant immune response. J Exp Med 2003; 197(6), 687-701.



Chiaramonte MG, Schopf LR, Neben TY, Cheever AW, Donaldson DD, Wynn TA. IL-13 is a key regulatory cytokine for Th2 cell-mediated pulmonary granuloma formation and IgE responses induced by *Schistosoma mansoni* eggs. J Immunol 1999b; 162(2), 920-30.

Chieffi PP, Chiattoni CS, Feltrim EN, Alves RC, Paschoalotti MA. Coinfection by *Strongyloides stercoralis* in blood donors infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 in Sao Paulo City, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2000; 95(5), 711-2.

Chlichlia K, Moldenhauer G, Daniel PT et al. Immediate effects of reversible HTLV-I tax function: T-cell activation and apoptosis. Oncogene, 1995; 10:269-277.

Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. Am J Psychiatry 2001; 158:725-30.

Cleghorn F, Manns A., Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N., White F., Bartholomew C, and Blattner W. A. Effect of Human T-Lymphotropic Virus type-I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. J Natl Cancer Inst 1995; 87, 1009-1014.

Coffin, J. M. Retroviridae: the viruses and their replication. In: Fields, B. N.; Knipe, D. M.; Howley, P. M. et al (Ed.). Fields Virology, 3rd edition. Philadelphia: Raven Publishers 1996; V. 2, p. 1767-1847.

Coffin, J. M.; Haase, A.; Levy, J. A. et al. Human immunodeficiency viruses [letter]. Science 1986; 232: 697.

Constantine, N. T.; Callahan, J. D. & Watts, D. M. Retroviral Testing. Essentials for Quality Control and Laboratory Diagnosis. CRC Press 1992; 105-107.

Compton J: Nucleic acid sequence-based amplification. Nature 1991; 350:91-92.

Cooke A, Tonks P, Jones FM, O'Shea H, Hutchings P, Fulford AJ, Dunne DW. Infection with *Schistosoma mansoni* prevents insulin dependent diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. Parasite Immunol 1999; 21(4), 169-76.

Coral LC, Queiroz LP, Grzesiuk AK. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-I: relato de dois casos diagnosticados em Florianópolis, Santa Catarina. Arq Neuropsiquiatr 1998; 56: 120-122.

Cordoliani F, Gessain A, Vignon-Pennamen MD, Mouly F, Moulong, Flageul B, Laglenne S, Akerman C, Morel P. Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-I: a familial form. Ann Dermatol Venereol 1998; 125:708-10.

Correa-Oliveira R, Golgher DB, Oliveira GC, Carvalho OS, Massara CL, Caldas IR, Colley DG, Gazzinelli G. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. Acta Trop. 2002; 83(2), 123-32.

Corrêa RB, Vaz BP, Costa MM, Schechter M, Novis S. Prevalência da infecção por HTLV-1/2 em pacientes neurológicos. Arq Neuropsiquiatr 1994; 52 (supl): O-046.

Correia J, Primo J, Barroso U, Oliveira MF, Brites C, Bittencourt AL. Bladder dysfunction in juvenil HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis: A report on three cases. AIDS Res Hum Retroviruses 2005; 21:464.

Cortes E; Detels R; Aboulafia D et al. – HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. N Engl J Med 1989; 320: 953-958.

Costa, C. M. de C. et al. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV: aspectos neurológicos. Arquivos de neuropsiquiatria 2005; v. 63, n. 2-B, p. 548-551.

Costa, C. M. de C. e Santos, T. de J. T. Paraparesia espástica tropical (ou mielopatia associada ao retrovirus HTLV-I PET / MAH). Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas> . Acesso em 14 dez. 2005.



Costa CMC, Vale OC, Goubau P, Desmyter J, Carton H. Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (northeastern Brazil). *Journal Tropical Geographical Neurology* 1991; 1:45. (JUST IN CASE).

Courouble G, Rouet F, Hermann-Storck C, Nicolas M, Candolfi E, Strobel M, Carme B. Human T-cell lymphotropic virus Type I association with *Strongyloides stercoralis*: a case control study among Caribbean blood donors from Guadeloupe (French West Indies). *J Clin Microbiol* 2000; 38(10), 3903-4.

Courouble G, Rouet F, Hermann-Storck C, Nicolas M, Candolfi E, Deloumeaux J, Carme B. Epidemiologic study of the association between human T-cell lymphotropic virus type 1 and *Strongyloides stercoralis* infection in female blood donors (Guadeloupe, French West Indies). *West Indian Med J* 2004; 53(1), 3-6.

Courouze, A.M., Pilonel, J., Lemaire, J.M., Maniez, M. & Brunet, J.B. Sex Ratio of Human T-Lymphotropic Virus type I infection and blood transfusion *Aids* 1993; 7, 841-7.

Cruikshank, E.K. A neuropathic syndrome of uncertain origin; review of 100 cases *West Indian Med J* 1956; 5, 147-158.

Cruz T, Reboucas G, Rocha H. Fatal strongyloidiasis in patients receiving corticosteroids. *N Engl J Med* 1966; 275(20), 1093-6.

C Sousa, F Grassi, J Clarencio, G Bernardo, WJ Harrington, C Brites. Co-infection by HIV and HTLV-I associated with a decreased frequency of naïve CD4+ and CD8+ naïve lymphocytes. 12th. Intl. Conference on Human retroviruses: HTLV and related viruses. Montego Bay, Jamaica, June 22-25 (Abst. P63).

Daenke S, Nightingale S, Cruikshank JK, Bangham CRM. Sequence variants of human T-cell lymphotropic virus type I from patients with tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia do not distinguish neurological from leukemic isolates. *J Virol* 1990; 64: 1278-1282.

d'Auriol L, Vernant JC, Ouka M, Nérienet E, Buisson G, Neisson-Vernant C, Galibert F, Monplaisir N. Diagnosis of HTLV-I infected seronegative neurological patients by polymerase chain reaction amplification in Martinique. *Nouv Rev Fr Hématol* 1990; 32: 113-116.

Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 340-350.

Del Giudice P, Sainte Marie D, Gerard Y, Couppie P, Pradinaud R. Is crusteed scabies a marker of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T lymphotropic virus type 1-seropositive patients? *J Infect Dis* 1997; 176(4): 1096-2

De Jesus AR, Magalhaes A, Miranda DG, Miranda RG, Araujo MI, de Jesus AA, Silva A, Santana LB, Pearce E, Carvalho EM. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infect Immun.* 2004; 72(6), 3391-7.

De Jesus AR, Miranda DG, Miranda RG, Araujo I, Magalhaes A, Bacellar M, Carvalho EM. Morbidity associated with *Schistosoma mansoni* infection determined by ultrasound in an endemic area of Brazil, Caatinga do Moura. *Am J Trop Med Hyg.*2000; 63(1-2), 1-4.

De La Fuente C, Santiago F, Chong SY, Deng L, Mayhood T, FU P, Steins D, Denny T, Coffman F, Azimi N, Mahieux R & Kashanchi F. Overexpression of p21^{wafl} in human T-cell lymphotropic virus type 1-infected cells and its association with cyclin A/cdk2. *J. Virol.* 2000; 74 (16): 7270-7283.

Delamarre, L.; Rosenberg, A. R.; Pique, C.; Pham, D.; Callebaut, I. & Dokhélar, M-C. The HTLV-I envelope glycoproteins: structure and functions. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 13 (suppl. 1): S85-S91.

de Oliveira MF, Bittencourt AL, Brites C, Soares G, Hermes C, Almeida FO. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a 7-year-old boy associated with infective dermatitis. *J Neurol Sci* 2004; 222: 35-38.

de Thé G, Kazanji M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 (suppl 1): S 191- S198.

DiCaudo DJ, Perniciaro C, Worrell JT, White JW, Cockerell CJ. Clinical and histologic spectrum of human T-cell lymphotropic virus type I-associated lymphoma involving the skin. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:69-76.

Dixon AC, Yanagihara ET, Kwock DW, Nakamura JM. Strongyloidiasis associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection in a nonendemic area. *West J Med.* 1989; 151(4), 410-3.

Domingues RB, Muniz MR, Jorge ML, Mayo MS, Saez-Alquezar A, Chamone DE, Scaff M, Marchiori PE. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in São Paulo, Brazil: association with blood transfusion. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 56-59.

Domingues RB, Muniz MR, Pinho JRR, Bassit L, Jorge MLC, Saez-Alquezar A, Marchiori PE, Chamone DE, Scaff M. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1540-1542.

Donegan, E., Busch, M.P., Galleshaw, J.A., Shaw, G.M. & Mosley, J.W. Transfusion of blood components from a donor with HTLV-II infection. The Transfusion Safety Study Group. *Ann Intern Med* 1990; 113, 555-6.

Douen AG, Pringle E, Guberman A. Human T-cell lymphotropic virus type 1 myositis, peripheral neuropathy, and cerebral white matter lesions in the absence of spastic paraparesis. *Arch Neurol* 1997; 54: 896-900.

Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML, Teixeira MG, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil. A city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr* . 2003; 34:527-31.

Dumas, M., Houinato, D., Verdier, M., Zohoun, T., Josse, R., Bonis, J., Zohoun, I., Massougbedji, A. & Denis, F. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Benin, West Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7, 447-51.

Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53:173-174.

Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Ouma JH, Sturrock RF. Human IgE responses to *Schistosoma mansoni* and resistance to reinfection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87 Suppl 4 99-103.

Eguchi K., Matsuoka N., Ida H. *et al.* Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:769-76.

Eguchi, K., Nakamura, T., Mine, M., Ida, H., Kawakami, A., Migita, K., Nagasato, K., Kurata, A., Fukuda, T. & Nagataki, S. HTLV-I associated arthritis: characteristics of an HTLV-I virus infected T-cell line from sinovial fluid. *Ann Rheum Dis* 1992; 51, 673-7.

Eguchi K., Origuchi T, Takashima H., Iwata K., Katamine S., Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-1 antibody in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 463-466.

Ehrlich, G.D., Andrews, J., Sherman, M.P., Greenberg, S.J. & Poiesz, B.J. DNA sequence analysis of the gene encoding the HTLV-I p21e transmembrane protein reveals inter and intrainolate genetic heterogeneity. *Virology* 1992; 186, 619-627.

Ehrlich GD, Greenberg S, Abbott MA. Detection of human T-cell lymphoma/leukemia viruses. In Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ (eds.) *PCR protocols: A guide to methods and applications*, San Diego, California, Academic Press, 1990, pp. 324-36.

Ehrlich, G.D. & Poiesz, B.J. (1988). Clinical and molecular parameters of HTLV-I infection. *Clin Lab Med* 1988; 8, 65-84.

- Erlich HA, Gelfand D, Sninsky JJ. Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science* 1991; 252:1643-1651.
- Eiraku, N., C. Monken, T. Kubo, S.W. Zhu, M. Rios, C. Bianco, B. Hjelle, K. Nagashima and W.W. Hall. Nucleotide sequence and restriction fragment length polymorphism analysis of the long terminal repeat of human T-cell leukemia virus type II. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1995; 11:625-636.
- Eiraku, N., Novoa, P., da Costa Ferreira, M., Monken, C., Ishak, R., da Costa Ferreira, O., Zhu, S.W., Lorengo, R., Ishak, M., Azvedo, V., Guerreiro, J., de Oliveira, M.P., Loureiro, P., Hammerschlag, N., Ijichi, S. & Hall, W.M. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2J *Virology* 1996; 70, 1481-92.
- Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF, Jr., Weinstock JV. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284(3), G385-91.
- Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B, Lowe J, Roberts GW, Vinters HV. *Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology* 1998; Mosby, London.
- Endo K, Tsukamoto T. Experimental bystander encephalitis induced by immunization with HTLV-I-producing T-cells in mice. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 106-113.
- Engel WK, Hanna CJ, Misra AK. HTLV-I associated myelopathy. *N Engl J Med* 1990; 323: 552.
- El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterol* 2002; 123:476-82.
- Ethan, K. D. et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *Journal of spinal cord medicine* 2004; v. 27 n. 3 p. 214-218.
- Etzel, A., et al., HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.*; 2001. 26(2): p. 185-90.
- Evans DI, Have TRT, Douglas SD, Gettes DR, Morrison M, Chiappini MS et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1752-1759.
- Feigal, E., Murphy, E., Vranizan, K., Bacchetti, P., Chaisson, R., Drummond, J.E. & Blattner, W.A. HTLV-I and HTLV-II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. *J Infect Dis* 1991; 164, 36-42.
- Feng J, Misu T, Fujihara K, Saito H, Takahashi T, Kohnosu T, Shiga Y, Takeda A, Sato S, Takase S, Itoyama Y. Interferon- α significantly reduces cerebrospinal fluid CD4 cell subsets in HAM/TSP. *J Neuroimmunol* 2003; 141: 170-173.
- Ferraz AC, Gabbai AA, Abdala N, Nogueira RG. Ressonância magnética na mielopatia associada ao HTLV-I; leucoencefalopatia e atrofia medular. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 728-736.
- Ferreira, O.C., Jr., Planelles, V. & Rosenblatt, J.D. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis *Blood Rev* 1997; 11, 91-104.
- Ferreira OC; Vaz RS; Carvalho MB et al. – Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. *Transfusion* 1995 35: 258-263.
- Finkelman FD, Shea-Donohue T, Goldhill J, Sullivan CA, Morris SC, Madden KB, Gause WC, Urban JF, Jr. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models 1997; *Annu Rev Immunol.* 15 505-33.
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989; 170(6), 2081-95.
- Fireman M, Indest DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis*, 40 suppl 2005; 5:S286-91.

Fisher RI; Mauch PM; Harris NL; Friedberg JA. Non-Hodgkin's Lymphomas. IN: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. Cancer – Principles and Practice of Oncology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; (7th ed.). pp 1957-97.

Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type I seropositivity. Med. Pediatr Oncol. 1989; 17:236-238.

Foucar K, Carol TJ, Tannous R et al. Non endemic adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States. Am J Clin Pathol. 1985; 83:18-26.

Fouchard, N., Mahe, A., Huerre, M., Fraïtag, S., Valensi, F., Macintyre, E., Sanou, F., de The, G. & Gessain, A. Cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, Sezary syndrome and ATL in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. Leukemia 1998; 12, 578-85.

Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. Blood 1995; 86: 3619-1639.

Franchini, G. Review: molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. Blood 1995; 86: 3619-3639.

Franchini G & Streicher H. Human T-cell leukemia virus. Baillière's Clinical Haematology 1995; 8: 131-148.

Frank, C. et al. Physiology and therapeutic value of passive joint motion. Clinical Orthopaedics and Related Research maio1984; n.185, p.114-125.

Franzoi AC, Araújo AQ. Disability profile of patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM). Spinal Cord 2005; 43: 236-240.

Freitas V, Gomes I, Bittencourt A, Fernandes D, Melo A. Adult T-cell leukemia-lymphoma in a patient with HTLV-I/II associated myelopathy. Arq Neuropsiquiatr 1997; 55: 325-328.

Friedenberg F, Wongpraparut N, Fischer RA, Gubernick J, Zaeri N, Eiger G, Ozden Z. Duodenal obstruction caused by *Strongyloides stercoralis* enteritis in an HTLV-1-infected host. Dig Dis Sci. 1999; 44(6), 1184-8.

Fritzen R, Dressel A. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypothyroidism. Neurology 2001; 57: 1349-1350.

Fujino, T. & Nagata, Y. HTLV-I transmission from mother to child. J Reprod Immunol 2000; 47, 197-206.

Fujino R, Kawato K, Ikeda M, Miyakoshi H, Mizukoshi M, Imai J. Improvement of gelatin particle agglutination test for detection of anti-HTLV-I antibody. Jpn J Cancer Res 1991; 82: 367-70.

Fukui T, Sugita K, Ichikawa H, Negishi A, Kasai H, Tsukagoshi H. Human T lymphotropic virus type I associated myelopathy and myasthenia gravis: a possible association? Eur Neurol 1994; 34: 158-161.

Fukunishi I, Matsumoto T, Negishi M, Hayashi M, Hosaka T, Moriya H. Somatic complaints associated with depressive symptoms in HIV-positive patients. Psychother Psychosom 1997; 66:248-51.

Fukushima, Y., M.J. Lewis, C. Monken, K. Komuro, S. Kusagawa, H. Sato, Y. Takebe, S. Yamazaki, N. Tran Hien, H. Anh, H. Thuy Long, M. Honda and W.W. Hall. Identification and molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus type II infections in intravenous drug abusers in the former South Vietnam. AIDS Research and Human Retroviruses 1998; 14:537-540.

Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia 01-may-2005; 19(5): 829-34.

Fulk LJ, Kane BE, Phillips KD, Bopp CM, Hand GA. Depression in HIV-infected patients: allopathic, complementary, and alternative treatments. J Psychosom Res 2004; 57:339-51.

Furihata M, Ido E, Iwata J, Sonobe H, et al. Adult T-cell leukemia/Lymphoma with massive involvement of cardiac muscle and valves. Pathology International 1998; 48:221-224.

- Furukawa Y, Fujisawa J, Osame M, et al. Frequent clonal proliferation of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-infected T-cells in HTLV-I-associated myelopathy (HAM-TSP). *Blood* 1992; 80(4):1012–1016.
- Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, Osame M. Different cytokine production in tax-expressing cells between patients with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic HTLV-I carriers. *J Infect Dis* 2003; 187: 1116–1125.
- Furuya T, Nakamura T, Goto H, Shirabe S, Nomata K, Kitaoka T, Kohno S, Nakamura H, Yoshimura T, Eguchi K. HTLV-I-associated myelopathy associated with multi-organ inflammatory disease: a case report. *J Neurol Sci* 1998; 157: 109–112.
- Gabbai, A.A., Bordini, R.J., Vieira-Filho J.P.B., Kurada A., Rosario J., and Roman G.C. Selectivity of human T lymphotropic virus type-I (HTLV-I) and HTLV-II infection among different populations in Brazil. *J Trop. Hyg.* 1993; 49, 664–671.
- Gabbai AA, Wiley CA, Oliveira ASB, Smith R, Schmidt B, Nobrega JAM, Bordin JO, Román GC. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. *Muscle & Nerve* 1994; 17: 923–930.
- Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, Gessain A, Clity E, Joubert M, Wattel E. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T-cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* 2000; 19(43), 4954–60.
- Gabet AS, Kazanji M, Couppie P et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma-like human T-cell leukemia virus-1 replication in infective dermatitis. *Br J Haematol* 2003; 123:406–12.
- Gaidano G and Dalla-Favera R. Pathobiology of Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Hoffman R et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4.ed Churchill. Livingstone; 2005, Chap. 73, pp: 1307–24.
- Gallo, R.C. Summary of recent observations on the molecular biology of RNA tumor viruses and attempts at application to human leukemia. *Am J Clin Pathol* 1973; 60, 80–7.
- Gallo, R. C.; Salahuddin, S. Z.; Popovic, M.; Shearer, G. M.; Kaplan, M.; Haynes, B. F.; Palker, T. J.; Redfield, R.; Oleske, J.; Safai, B. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 500–503.
- Gallo, R. C.; Wong-Staal, F.; Montagnier, L.; Haseltine, W. A. & Yoshida, M. HIV-HTLV gene nomenclature. *Nature* 1987; 333: 504.
- Galvao-Castro, B., Loures, L., Rodrigues, L.G., Sereno, A., Ferreira Junior, O.C., Franco, L.G., Muller, M., Sampaio, D.A., Santana, A., Passos, L.M. & Proietti, F. Distribution of HTLV- I Human T-cell Lymphotropic Virus among blood donors a nationwide Brazilian Study *Transfusion* 1997; 37, 242–3.
- Garcia-Vallejo F, Dominguez MC, Tamayo O. Autoimmunity and molecular mimicry in tropical spastic paraparesis/human T-lymphotropic virus-associated myelopathy. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 241–250.
- Gasmi, M., B. Farouqi, M. d'Incan, C. Desgranges. 1994. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four north African patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 10:1313–15.
- Gastaldello, R., Hall, W.W. & Gallego, S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35, 301–308.
- Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis: critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis*. 1989; 11(5), 755–67.
- Gerard, Y., Lepere, J.F., Pradinaud, R., Joly, F., Lepelletier, L., Joubert, M., Sainte Marie, D., Mahieux, R., Vidal, A.U., Larregain-Fournier, D. & et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/ lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer* 1995; 60, 773–6.

German JC, Flores JH, Chiesura G, Ruiz EM, Flores SS, Laudanna AA. [Fatal strongyloidiasis in an immunodepressed patient following renal transplantation]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1992; 47(1), 31-3.

Gessain A, Yanagihara R, Franchini G, Garruto RM, Jenkins CL, Ajdukiewicz AB, Gallo RC, Gadjusek DC: Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:7694-7698.

Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs A, Calender A, De Thé G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-409.

Gessain, A. & de The, G. What is the situation of HTLV-II in Africa? Origin and dissemination of genomic subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1, S228-35.

Gessain A, Gallo R, Franchini G: Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virology* 1992; 66:2288-2295.

Gessain, A.; Gallo, R.C. & De Thé, G. Genetic variability and molecular epidemiology of human and simian T-cell leukemia/lymphoma virus type I. *J Acq Imm Def Synd and Hum Retrov.* 1992; 13 (Suppl.1): 132-145.

Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virology* 1992; 66:2288-2295.

Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992; 117: 933-946.

Gessain, A., E. Boeri, R. Yanagihara, R.C. Gallo and G. Francini. Complete nucleotide sequence of a highly divergent human T-cell leukemia (lymphotropic) virus type I (HTLV-1) variant from Melanesia: genetic and phylogenetic relationship to HTLV-1 strains from other geographical regions. *Journal of Virology* 1993; 67:1015-1023.

Gessain, A., R. Yanagihara, G. Francini, R.M. Garruto, C.L. Jenkins, A.B. Ajdukiewicz, R.C. Gallo and D.C. Gadjusek. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type from isolated populations in Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1991; 88:7694-7698.

Gibbs, W.N., Lofters, W.S., Campbell, M., Hanchard, B., LaGrenade, L., Cranston, B. & Hedriks, J. Non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and its relation to ATLL. *Ann Intern Med* 1987; 106, 361-368.

Gill P, Harrington W, Kaplan M, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alpha and zidovudine. *New England J Med* 1995; 332: 1744-48.

Gilman, A.G.; Rall, T.W.; Taylor, P. Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 8.ed. New York: Pergamon 1990; 1811p.

Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo HD. Leucemia-linfoma T del adulto HTLV-I positiva en Argentina. *Sangre* 1995; 40: 421-4.

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; 135: 102-111.

Goldhill J, Morris SC, Maliszewski C, Urban JF, Jr., Funk CD, Finkelman FD, Shea-Donohue T. Interleukin-4 modulates cholinergic neural control of mouse small intestinal longitudinal muscle. *Am J Physiol.* 1997; 272(5 Pt 1), G1135-40.

Gomes I, Nascimento MHC, Moreno-Carvalho OA, Melo A. Lymphomatous meningoencephalitis in a patient with HAM/TSP. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 123-125.

Gonçalves DU. Manifestações dermatológicas em doadores de sangue com sorologia alterada para o vírus linfotrópico humano de células T- tipo 1 em Minas Gerais, Brasil. Tese. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2000.

Gonçalves, D.U., Guedes, A.C., Carneiro-Proietti, A.B., Pinheiro, S.R., Catalan-Soares, B., Proietti, F.A. & Lambertucci, J.R. Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T-cell leukaemia Int J STD AIDS 1999; 10, 336-7.

Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti ABF, Lambertucci JR. HTLV-I Associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. Braz J Infect Dis 2000; 4:100-2.

Gonçalves DU, Guedes ACM, Carneiro-Proietti ABF, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR, Interdisciplinary HTLV-1/2 research group. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T-cell lymphotropic virus type-1. Am J Trop Med Hyg. 2003;(68):562-5.

Gonçalves, DU; Guedes, AC; Carneiro-Proietti ABF; Pinheiro SRAA; Catalan-Soares B; Proietti FA; Lambertucci JR and GIPH. – Simultaneous occurrence of HTLV-I associated myelopathy, uveitis and smouldering adult T-cell leukaemia. Int J STD & AIDS 1999; 10: 336-337.

Goon PK, Bangham CR. Interference with immune function by HTLV-1. Clin Exp Immunol 2004; 137: 234-236.

Goon PK, Igakura T, Hanon E, Mosley AJ, Asquith B, Gould KG, Taylor GP, Weber JN, Bangham CR. High circulating frequencies of tumor necrosis alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T-cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. J Virol 2003; 77: 9716-9722.

Goto, K.; Saeki, K.; Kurita, M.; Lijima, Y.; Miyake, A; Ohno, S. HTLV-I seroprevalence in patients with undefined uveitis in Central Japan. Jpn J Ophthalmol 1994; 38: 175-177.

Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, Freedman DO. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T-cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. Am J Trop Med Hyg. 1999; 60(1), 146-9.

Goubau, P.; Vandamme, A-M. & Desmyter, J. Questions on the evolution of primate T-lymphotropic viruses raised by molecular and epidemiological studies of divergent strains. J. Acquir. Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 13 (suppl. 1) 1996; S242-S247.

Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13:507-11.

Gout O, Baulac M, Gessain A, Semah F, Saal F, Périès J, Cabrol C, Foucault-Fretz C, Laplane D, Sigaux, de Thé G. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection during cardiac transplantation. N Engl J Med 1990; 322: 383-388.

Gout O, Gessain A, Bolgert F, Saal F, Tournier-Lasserre E, Lasneret J, Caudie C, Brunet P, De-Thé G, Lhermitte F, Lyon-Caen O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type-I: a clinical, serologic, and immunovirologic study of ten patients in France. Arch Neurol 1989; 46: 255-260.

Gout O, Gessain A, Iba-Zizen M, Kouzan S, Bolgert F, De-Thé G, Lyon-Caen O. The effect of zidovudine on chronic myelopathy associated with HTLV-I. J Neurol 1991; 238: 108-109.

Gout, O., Baulac, M., Gessain, A., Semah, F., Saal, F., Peries, J., Cabrol, C., Foucault-Fretz, C., Laplane, D., Sigaux, F. & et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection during cardiac transplantation. N Engl J Méd 1990; 322, 383-8.

Grant C., Barmak K., Alefantis T., et al, J. Cell Physiol. 2002; v.190(2), p. 133-59.

Grant C, Barmak K, Alefantis T, Yao J, Jacobson S, Wigdahl B. Human T-cell leukemia virus type I and neurologic disease: events in bone marrow, peripheral blood, and central nervous system during normal immune surveillance and neuroinflammation. *J. Cell Physiol.* 2002; 190: 133-159.

Grassmann, R.; Berchtold, S.; Radant, I.; Alt, M.; Fleckensteins, B.; Sodroski, J. G.; Haseltine, W. A. & Ramstedt, U. Role of human T-cell leukemia virus type 1 X region proteins in immortalization of primary human lymphocytes in culture. *J. Virol* 1992; 66: 4570-4575.

Grassi F, Souza C, Brodskin C, Clartencio J, Barbosa G, Galvão-Castro B, Brites C. Decrease of myeloid and plasmacytoid DC subsets from HIV/HTLV co-infected patients are not correlated to HIV viral load. 12th. Intl. Conference on Human retroviruses: HTLV and related viruses. Montego Bay, Jamaica; June 22-25. (Abst. P64).

Gray, G.S., M. White, T. Bartman and D. Mann. Envelope gene sequence of HTLV-1 isolate MT-2 and its comparison with other HTLV-1 isolates. *Virology* 1990; . 177:391-395.

Greenberg SJ, Jacobson S, Waldmann TA, McFarlin DE. Molecular analysis of HTLV-I proviral integration and T-cell receptor arrangement indicates that T-cells in tropical spastic paraparesis are polyclonal. *J Infect Dis.* 1989; 159: 741-744.

Greenberg SJ, Tendler CL, Manns A, et al. Altered cellular expression in human retroviral-associated leukemogenesis. In: Blattner W, ed. Human retrovirology: HLTV. New York: Raven Press 1990; 87-104.

Greeten T.F., Slasky J.E., Kubota R., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; v.95.

Greve, J. M. A.; Casalis, M. E. P.; Barros Filho, T.E.P. de. Diagnóstico e tratamento da lesão da medula espinhal. São Paulo: Roca, 2001. 400 p.

Grossman WJ, Ratner L. Transgenic mouse models for HTLV-I infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 (suppl 1): S162- S169.

Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, Lewis F, Sher A. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol.* 1991; 146(4), 1322-7.

Guimaraes, M.L., et al., Retrovirus infections in a sample of injecting drug users in Rio de Janeiro City, Brazil: prevalence of HIV-1 subtypes, and co-infection with HTLV-I/II. *J Clin Virol* 2001; 21(2): p. 143-51.

Guiltinan, A.M., Murphy, E.L., Horton, J.A., Nass, C.C., McEntire, R.L. & Watanabe, K. Psychological distress in blood donors notified of HTLV-I/II infection. *Transfusion* 1998; 38, 1056-62.

Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991; 349(6306), 243-5.

Hahn, B.H., G.M. Shaw, M. Popovic, A. Lo-Monico, R.C. Gallo and F. Staal-Wong. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-1b) from an African patient with adult T-cell Leukemia-lymphoma. *International Journal of Cancer* 1984; 34(5):613-618.

Hajjar C, Sainte-foie S., Savin J., Lacave J., Berlet F., Teron-Aboud B., Batelier L., Guillemin B. Infection à HTLV1 et syndrome sec. *J. Fr. Ophtalmol.* 1995; 18 (10): 597-602.

Hall, W.W., H. Takahashi, C. Liu, M.H. Kaplan, O. Scheewind, S. Ijichi, K. Nagashima and R.C. Gallo. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. *Journal of Virology* 1992; 66:2456-2463.

Hall WW, Kubo T, Ijichi S, Takahashi H, Zhu SW: Human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. *Sem. Virol* 1994; 5:165-178.

Hall WW, Kubo T, Iijichi S, Takahashi H, Zhu SW. HTLV-II: emergence of an important newly recognized pathogen. *Seminars Virology* 1994; 5, 165-178.

Hanchard B. Outcomes of Early Life Exposure to Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1. *Clin Infect Dis* 2005; 41:542-3.

Hanchard, B., Gibbs, W.N., Lofters, W., Campbell, M., Williams, E., Williams, N., Jaffe, E., Cranston, B., Panchoosingh, L.D., LaGrenade, L., Wilks, R., Murphy, E., Blattner, W. & Manns, A. *Human Retrovirology: HTLV*. Blattner, W. A. (ed.). Raven Press: New York 1990; pp 173-183.

Hanchard B, La Grenade L, Carberry C et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet* 1991; 338:1593-4.

Hanchard, B. ATLL in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1, S20-5.

Hanon E, Hall S, Taylor GP, Saito M, Davis R, Usuku K, Osame M, Weber JN & Bangham CRM. Abundant Tax protein expression in CD4+ T-cells infected with human T-cell leukaemia virus type I (HTLV-1) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2000; 95: 1386-1392.

Hanon E., Stinchcombe J.C., Saito M., et al. *Immunity* 2000; v.13(5), p.657-64.

Hamasaki S, Nakamura T, Furuya T, Kawakami A, Ichinose K, Nakashima T, Nishiura Y, Shirabe S, Eguchi K. Resistance of CD4-positive T lymphocytes to etoposide-induced apoptosis mediated by upregulation of Bcl-xL expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol*. 2001; 117: 143-148.

Hardaman, J. G.; Limbird, L. E. (Ed.). *Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 1647 p.

Harrington WJ Jr, Sheremata WA, Snodgrass SR, Emerson S, Phillips S, Berger JR. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. *AIDS Res Hum Retrov*. 1991; 7:1031-1034.

Harrison, L.H., T.C. Quinn, and M. Schechter, Human T-cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load *in vivo*. *J Infect Dis*; 1997. 175(2): p. 438-40.

Harrison LH, Vaz B, Taveira DM, Quinn TC, Gibbs CJ, Souza SH, McArthur JC, Schechter M. Myelopathy among Brazilians coinfectd with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV. *Neurology* 1997; 48: 13-18.

Hashiguchi T, Osame M, Arimura K. Skin manifestations in HTLV 1 associated myelopathy(HAM): xerosis and erythema.In: Róman CG, Vernant JC, Osame M (eds) *HTLV-1 and the nervous system*. New York:Allan R Liss 1989. p 443-448.

Hashimoto F, Kellner R, Kapsner CO. Upper respiratoty tract infections increase self-rated hostility and distress. *Int J Psychiatry Med*, Abstract 1987; 17:41-7.

Hashimoto K, Higuchil I, Osame M et al. Quantitative in situ PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J. Neurol. Sci* 1998; 159: 67-72.

Hatta, Y., Hirama, T., Miller, C.W., Tomonaga, M., and Koeffler, P. Homozygous deletions of the p15 (MTS2) and p16 (CDKN2/MTS1) genes in adult T-cell leukemia. *Blood* 1995; 85, 2699-2704.

Hatta Y, Yamada Y, Tomonaga M, Koeffler HP. Extensive analysis of the retinoblastoma gene in adult T-cell leukemia/lymphoma (LLcTA). *Leukemia* 1997; 11: 984-989.

Hattori T, Asou N, Suzushima H et al. Leukemia novel gastrointestinal T-Lymphocyte population infected with HTLV-I. *Lancet* 1991;337:76-77.

Hattori T, Koito A, Takatsuki K. Frequent infection with human T-cell lymphotropic virus type 1 in patients with AIDS, but not carriers of human immunodeficiency virus type 1. *JAIDS* 1989; 2:272-276.

Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furusyo N, Yamaji K, Kawakami Y, Murakami H, Kashiwagi S. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 56(1), 71-5.



Hayashi, J., Kishihara, Y., Yoshimura, E., Furusyo, N., Yamaji, K., Kawakami, Y., Murakami, H. & Kashiwagi, S. Correlation between HTLV-I and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan Am J Trop Med Hyg 1997; 56, 71-5.

Haussen AR, Vecino MA. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: report of the first cases in Rio Grande do Sul, Brazil. Arq Neuropsiquiatr 1995; 53: 608-612.

Hendler N, Leahy W. Psychiatric and neurologic sequelae of infectious mononucleosis. Am J Psychiatry 1978; 135:842-844.

Hering, F. L. O.; SROUGI, M. Urologia: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Roca, 1998; 556 p.

Hermine O, BouscarY D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. N Engl J Med. 1995; 332: 1749-1751.

Higuchi I, Hasimoto K, ashio N, Izumo S, Inose M, Izumi K, Ohkubo R, Nakagawa M, Arimura K, Osame M. Detection of HTLV-I provirus by in situ polymerase chain reaction in mononuclear inflammatory cells in skeletal muscle of viral carriers with polymyositis. Muscle & Nerve 1995; 18: 854-858.

Hill SA, Lloyd PA, McDonald S, Wykoff J, Derse D. Susceptibility of human T-cell leukemia virus type I to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Infect Dis 2003; 188(3):424-7.

Hino, S., Katamine, S., Miyata, H., Tsuji, Y., Yamabe, T. & Miyamoto, T. (1997). Primary prevention of HTLV-I in Japan. Leukemia Leukemia 1997; 11 Suppl 3, 57-9.

Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., Nakai M., Matsumoto T., Kinoshita K. I., Shirakawa S., Miyoshi I. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera.. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1981; 78: 6476-6480.

Hira H, Morita M, Iwaki T, Hatae T, Itoyama Y, Kitamoto T, Akizuki S, Goto I, Watanabe T. Detection of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA and analysis of T-cell receptor VB CDR3 sequences in spinal cord lesions of THLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Exp Med 1994; 180: 831-839.

Hirata, C.E.; Olivalves, E.; Kalil, J.; Caldeira, J.A F. HTLV-I and uveitis. A seroepidemiological study in a brazilian population. Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. Recife. Setembro de 1994.

Hisada M, Okayama A, Tachibana N, Stuver SO, Spiegelman DL, Tsubouchi H, Mueller NE. Predictors of level of circulating abnormal lymphocytes among human T-lymphotropic virus type I carriers in Japan. Int J Cancer 1998; 77(2), 188-92.

Hishizawa M, Imada K, Ishikawa T, Uchiyama T. Kinetics of proviral DNA load, soluble interleukin-2 receptor level and tax expression in patients with adult T-cell leukemia receiving allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 2004; 18(1):167-169.

Holden CA, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, ed. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1998; 681-708.

Hölsberg P, Hafler DA. What is the pathogenesis of HAM/TSP? Ann Neurol. 1995; 37: 143-145.

Hölsberg P, Hafler DA. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. N Engl J Med. 1993Apr 22; 328 (16):1173-82. Review.

Hölsberg P. Mechanisms of T-cell activation by human T-cell lymphotropic virus type I. Microbiol Mol Biol. 1999; Rev 63: 308-333.

Hölsberg P. Pathogenesis of chronic progressive myelopathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I. Acta Neurol Scan 95 (suppl. 169) 1997; : 86-93.

Hölsberg, P.; Wucherpfennig, K. W.; Ausubel, L. J.; Calvo, V.; Bierer, B. E. & Hafler, D. A. Characterization of HTLV-I *in vivo* infected T-cell clones. IL-2-independent growth of nontransformed T-cells. J. Immunol 1992; 148: 3256-3263.

- Honda S, Yamaguchi K, Miyake Y, Hayashi N, Adachi N, Kinoshita K, Ikehara O, Kimura S, Kinoshita T, Shimotohno K, et al. Production of parathyroid hormone-related protein in adult T-cell leukemia cells. *Jpn J Cancer Res*. 1988 Dec; 79(12):1264-8
- Horai, S., K. Hayasaka, R. Kondo, K. Tsugane and N. Takahata. Recent African origin of modern humans revealed by complete sequences of hominoid mitochondrial DNAs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1995; 92:532-536.
- Horwitz M.S., Evans C.F., McGavern D.B. et al. *Nat. Med.* 1997; v.3, p.1037-1041.
- 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.
- Hotopf MH, Wessely S. Viruses, neurosis and fatigue. *J Psychosom Res* 1994; 38:499-514.
- Hurwitz S. Eczematous Eruptions in childhood. In: *Clinical Pediatric Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1993; 45-81.
- Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D, Schoenbaum EE, Schuman P, Boland RJ et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV epidemiology research study. *JAMA* 2001; 285:1466-1474.
- Igakura T., Kawahigashi Y., Kanazawa H., Nakagawa M., Osame M. HTLV-I and Behçet's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 2175-6.
- Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-1 between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299: 1713.
- Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sanchez-Sanchez P, Matogo-Oyana J, Rodriguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(12), 2615-9.
- Ijichi S., Eiraku M., Osame M., et al. *J. Neuroimmunol.* 1989; v.25, p.251.
- Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, Machigashira K, Kubota R, Nagaim, Ikegami N, Kashio N, Umehara F, Maruyama I, Osame M. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Medical Hypotheses* 1993; 41: 542-547.
- Ijichi, S., Matsuda, T., Maruyama, I., Izumihara, T., Kojima, K., Niimura, T., Maruyama, Y., Sonoda, S., Yoshida, A. & Osame, M. Arthritis in a human HTLV-I carrier. *Ann Rheum Dis* 1990; 49, 718-21.
- Ijichi S, Nakagawa M, Umehara F, Higuchi I, Arimura K, Izumo S, Osame M. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1996; 13 (suppl 1): S26-S32.
- Ijichi S, Osame M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. *Intern Med.* 1995; 34: 713-721.
- Ijichi S, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type I and systemic lupus erythematosus. *Internal Med.* 1999; 38:459-460.
- Ijichi, S., V. Zaninovic, F.E. Leon, Y. Katahira, S. Sonoda, T. Miura, M. Hayami and W.W. Hall. Identification of human T-cell leukemia virus type IIb infection in the Wayu, an aboriginal population of Colombia. *Japanese Journal of Cancer Research* 1993; 84:1215-1218.
- Ikai K, Uchiyama T, Maeda M, Takigawa M. Sezary-like syndrome in a 10-year-old girl with serologic evidence of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Arch Dermatol* 1987; 123:1351-5.
- Ikeda E, Kihara K, Ono A, Hikita N, Mochizuki M, Miyata N. HTLV-1 uveitis in children. *Anais da Eight International Conference on Human Retrovirology: HTLV*. Rio de Janeiro, 9-13 junho 1997; CS25.

Ikeda, S., Momita, S., Kinoshita, K-i., Karnihira, S., Moriuchi, Y., Tsukasaki K., Ito, M., Kanda, T., Moriuchi, R., Nakamura, T., and Tomonaga, M. Clinical course of Human T- lymphotropic virus Type 1 carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: defining a low- and high-risk population. *Blood* 1997; 82, 2017-2024.

Imamura A, Kitagawa T, Ohi Y, Osame M. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urol Int* 1991; 46:149-53.

Inose M, Higuchi I, Yoshimine K, Suehara M, Izumo S, Arimura K, Osame M. Pathological changes in skeletal muscles in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1992; 101: 73-78.

International Continence Society Standardisation Comitee: The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Scandinavian journal of urology and nephrology* 1988; 114:5.

Isaacs R. Chronic Infectious Mononucleosis. *Blood* 1948; 3:858-861.

Ishak R, Harrington WJ Jr, Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MO, Guerreiro JF, Santos SB, Kubo T, Monken C, Alexander S. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11(7):813-21.

Ishak, R., Vallinoto, A.C., Azevedo, V.N. & Ishak Mde, O. (2003). Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian population in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saude Publica* 2003; 19, 901-14.

Ito H, Saito T. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated neurologic disorder without spastic paraparesis. *Arch Neurol* 1999; 56: 1167.

Iwanaga M, Imaizumi Y, Tsukasaki K; Hata T; Tomonaga M. Ikeda S. Natural course of HTLV-I carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ('pre-ATL') in a 20-year follow-up study. *Blood*, 15 January 2005; vol. 105; number 2; 903-904.

Iwakura Y., Saijo S., Kioka Y. et al. Autoimmunity induction by human T-cell leukemia virus type 1 in transgenic mice that develop chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in humans. *J Immunol* 1995; 155:1588-1598.

Iwakura, Y., Tosu, M., Yoshida, E., Takiguchi, M., Sato, K., Kitajima, I., Nishioka, K., Yamamoto, K., Takeda, T., Hatanaka, M. & et al. (1991). Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science* 1991; 253, 1026-8.

Iwasaki Y. Human T-cell leukemia virus type I infection and chronic myelopathy. *Brain Path* 1993; 3: 1-10.

Iwasaki Y, Sawada K, Aiba I, Mukai E, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Widespread active inflammatory lesions in a case of HTLV-I-associated myelopathy lasting 29 years. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 108: 546-551.

Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; 46(4):1016-21.

Izumo S., Usuku K., Osame M., et al. In HTLV-I and the Nervous System 1988; p.261.

Jacobson S. Cellular Immune Responses to HTLV-I: Immunopathogenic Role in HTLV-I-Associated Neurologic Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 (suppl. 1): S100-S106.

Jacobson S. Immunopathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J. Infect. Dis.* 2002; 186 (2): 187-192.

Jacobson S., Shida H., McFarlin E., et al. *Nature* 1990; v.384, p.245.

- Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, Fauci AS & Koenig S. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-1 pX in patients with HTLV-1 associated neurological disease. *Nature*, 348: 245-248, 1990. Jacobson S., Zaninovic V., MORA C., et al. *Ann. Neurol*, 1988; v.23(suppl 1), p.S196.
- Jainulabdeen J, Ifthikharuddin, Rosenblatt JD. HTLV types I and II. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth Ed. London, Churchill Livingstone 2000; p1862-73.
- Jankovic D, Kullberg MC, Noben-Trauth N, Caspar P, Ward JM, Cheever AW, Paul WE, Sher A. Schistosoma-infected IL-4 receptor knockout (KO) mice, in contrast to IL-4 KO mice, fail to develop granulomatous pathology while maintaining the same lymphokine expression profile. *J Immunol* 1999; 163(1), 337-42.
- Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. *Journal of spinal cord medicine* 2004; v. 27, n. 2, p. 102-105.
- Jeang K-T, Widen SG, Semmes OJ, Wilson SH. HTLV-1 trans-activator protein, Tax, is a transrepressor of the human b-polymerase gene. *Science* 1990; 247: 1082-1084.
- Jeang K-T, Majone F. Aneuploidogenic and clastogenic DNA damages induced by the HTLV-1 Tax protein. In: Molecular Pathogenesis of HTLV-1 (Ed. Semmes OJ & Hammarström M-L). ABI Professional Publications, Arlington, USA 1999; pp: 43-48.
- Jeffery KJM, Siddiqui AA, Bunce M, Lloyd AL, Vine AM, Wiikover AD, Izumo S, Usuku K, Welsh KI, Osame M, Bangham CRM. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on outcome of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J. Immunol* 2000; 165: 7278-7284.
- Jeffery KJM, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, Bunce M, Ogg SG, Welsh KI, Weber JN, Lloyd AL, Nowak MA, Nagai M, Kodama D, Izumo S, Osame M, Bangham CRM. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1999; 96:3848-3853.
- Jeffery KJM, Usuku K, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, Bunce M, Ogg GS, Welsh KI, Weber J, Lloyd AL et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-1) proviral load and the risk of HTLV-1-associated myelopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1990; USA, 96: 3848-3853.
- Jernigan M, Morcos Y, Lee SM, Dohan FC Jr, Raine C, Levin MC. IgG in brain correlates with clinicopathological damage in HTLV-1 associated neurologic disease. *Neurology* 2003; 60: 1320-1327.
- Jin D-Y, Spencer F, Jeang K-T. Human T-cell leukemia virus type 1 oncoprotein Tax targets the human mitotic checkpoint protein MAD1. *Cell* 1998; 93: 81-91.
- Johnson RT. Viral infections of the nervous system. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
- Kajiyama W, Kashiwagi S - Seroepidemiology of HTLV-I in Japan. In: Roman GC, Vernant J-C, Osame M (ed). HTLV-I and the nervous system. Alan R. Liss, New York 1989; p. 505-516.
- Kajiyama, W., Kashiwagi, S., Ikematsu, H., Hayashi, J., Nomura, H. & Okochi, K. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus *J Infect Dis* 1986; 154, 851-857.
- Kalume F, Lee SM, Morcos Y, Callaway JC, Levin MC. Molecular mimicry: cross-reactivity antibodies from patients with immune-mediated neurologic disease inhibit neuronal firing. *J Neurosci Res* 2004; 77: 82-89.
- Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert Guroffm et al. A new subtype of HTLV-II associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218, 571-573.
- Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, et al. Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: a karyotype review committee report. *Cancer Res* 1992; 52:1481-1493.
- Kamal SM, Rasenack JW, Bianchi L, Al Tawil A, El Sayed Khalifa K, Peter T, Mansour H, Ezzat W, Koziel M. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology* 2001; 121(3), 646-56.



Kamihira S, Dateki N, Sugahara K, Hayashi T, Harasawa H, Minami S, Hirakata Y, Yamada Y. Significance of HTLV-1 proviral load quantification by real-time PCR as a surrogate marker for HTLV-1-infected cell count. *Clin. Lab. Haematol* 2003; 25 (2):111-117.

Kanazawa H; Ijichi S; Eiraku N; Igakura T; Higuchi I; Nakagawa M; Kuriyama M; Tanaka S; Osame M. – Behçet's disease and Sjögren syndrome in a patient with HTLV-I associated myelopathy [letter]. *J Neurol. Sci* 1993; 119: 121-122.

Kandel, E. R.; Schwartz, J. H.; Jessell, T. M. (Ed.). *Princípios da neurociência*. 4. ed. São Paulo: Manole 2003; 1412 p.

Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends Microbiol* 2004; 12:346-352.

Kao S-Y, Marriott SJ. Disruption of nucleotide excision repair by the human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *J. Virol* 1999; 73 (5): 4299-4304.

Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus type I and II: association with viral load. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr* 1996; 12: 193-201.

Kasahata, N., Kawamura, M., Shiota, J., Miyazawa, Y., Suzuki, Y. & Sugita, K. A case of acute type adult T-cell leukemia and HTLV-I associated myelopathy who presented meningitis and polyradiculoneuropathy and improved with steroid treatment. *No To Shinkei* 2000; 52, 1003-6.

Kashanchi A F, Brady JN. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. *Oncogene* 2005; 24 (39): 5938-5951.

Katakura S, Iijima Y, Imagawa T, Tokuhiro E, Nakamura S, Yabuki K, Yonemoto J, Ohno S, Yokota S. Human T-cell lymphotropic virus type I associated uveitis in a child. *Brit J Ophthalmol* 1997; 81:1016.

Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1213-1216.

Katon W, Russo J, Ashley RL, Buchwald D. Infectious mononucleosis: psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:21-29.

Katzung, B. G. (Ed.). *Farmacologia: básica e clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1998; 854 p.

Kayembe K, Goubau P, Desmyter J, Vlietinck R, Carton H. A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaire): ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:4-10.

Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, Niki S, Iwasa M, Saito S. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol* 1992; 38: 138-141.

Kawai, H., Nishida, Y., Takagi, M., Nakamura, S. & Saito, S. HTLV-I associated myelopathy (HAM) with adult T-cell leukemia (ATL) *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 588-92.

Kawai, H., Nishida T., Takagi, M., Masuda, K., Saito, S., and Shirakami, A. HTLV-I associated myelopathy with adult T-cell leukemia. *Neurology* 1989; 39, 1129-1131.

Kawamoto, K. & Hayasaka, S. Elevated anti-human T-cell lymphotropic virus type antibody in serum of patients with retinal vasculitis and uveitis living in Izumo area. *Jpn J Ophthalmol* 1994; 38: 62-66.

Kawano F, Yamaguchi K, Nishimura H, Tsuda H, Takatsuki K. Variation in the clinical course of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; 55: 851-856.

Kazanji, M. & Gessain, A. HTLV-I/II in French Guiana: clinical and molecular epidemiology. *Cad Saude Publica* 2003; 19, 1227-40.

Khabbaz RF, Fukuda K, Kaplan JE. Guidelines for counseling human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)- and HTLV type II-infected persons. *Transfusion* 1993; Aug;33(8):694.

- Khabbaz, R.F., Onorato, I.M., Cannon, R.O., Hartley, T.M., Roberts, B., Hosein, B. & Kaplan, J.E. HTLV- I and II prevalence among intravenous drug users and persons in clinics for sexual transmitted diseases. *N Engl J Med* 1992; 326, 375-380.
- Kihara K, Tsuruda M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Miyata N, Mochizuki M. Human T-lymphotropic virus type 1 uveitis in children. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997; 101:538-43.
- Kramer, A., Maloney, E.M., Morgan, O.S., Rodgers-Johnson, P., Manns, A., Murphy, E.L., Larsen, S., Cranston, B., Murphy, J., Benichou, J. & et al. Risk factors and cofactors for HTLV-I associated HAM/TSP in Jamaica. *Am J Epidemiol* 1995;142, 1212-20.
- Kim SJ, Kehrl JH, Burton J, Tendler CL, Jeang K-T, Danielpour SD, Thevenin C, Kim KY, Sporn MB, Roberts AB. Transactivation of the transforming growth factor b1 (TGF- b1) gene by human T lymphotropic virus type 1 Tax: a potential mechanism for the increased production of TGF-b1 in adult T-cell leukemia. *J. Exp. Med* 1990; 172: 121-129.
- Kimura, I. HABA – HTLV-I associated bronchiolo-alveolar disorder. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30, 787-795.
- Kinoshita, K., Hino, S., Amagaski, T., Ikeda, S., Yamada, Y., Suzuyama, J., Momita, S., Toriya, K., Kamihira, S. & Ichimaru, M. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three seropositive mothers. *Gann* 1984; 75,103-5.
- King CL, Nutman TB. Biological role of helper T-cell subsets in helminth infections. *Chem Immunol* 1992; 54 136-65.
- Kira J, Fujihara K, Itoyama Y, Goto I, Hasuo K. Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci* 1991;106(1):41-9.
- Kira J, Hamada T, Kawano Y, Okayama M, Yamasaki K. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1997; 96: 305-309.
- Kira J, Koyanagi Y, Yamada T, Itoyama Y, Goto I, Yamamoto N, Sasaki Y. Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol* 1991-b; 29:194-201.
- Kirshblum, S.; Campagnolo, D. I.; DeLisa, J. A. (Ed.). *Spinal cord medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 655 p.
- Kisner, C.; Colby, L. A. *Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas*; 2. ed. São Paulo: Manole, 1992.
- Khan RB, Bertorini TE, Levin MC. HTLV-1 and its neurological complications. *Neurologist* 2001; 7: 271-278.
- Kitajima I., Maruyama K., Sato K., *et al.* Detection of human T-cell leukemia virus type I proviral DNA and gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy. *J Clin Invest* 1991; 88:1315-22.
- Kiwaki T, Umehara F, Arimura Y, Izumo S, Arimura K, Itoh K, Osame M. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 2003; 206: 17-21.
- Klaphajone, J.; Kitisomprayoonkul, W.; Sriplakit, S. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. Nov 2005; v. 86, n. 11, p. 2114-2118.
- Koenig S., Woods R.M., Brewah Y.A., et al. *J. Immunol* 1993; v. 156, p.3874.
- Kompoliti A., Gage B., Sharma L., Daniels J.C. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, Sjögren syndrome, and lymphocytic pneumonitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 940-2.
- Komurian, F.; Pelloquin, F.; De Thé G. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography tha upon pathologies. *J Virol*, Washington 1991; v. 65, p. 3770-3778.

Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, Hara M, Inoue H, Inatsuki A, Funatsu T, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 1989 Jun; 15;43(6):1061-4.

Koralnik, I.J., Boeri, E., Saxinger, W.C., Monico, A.L., Fullen, J., Gessain, A. & Guo, H.G. Phylogenetic associations of human and simian T-cell Leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol.* 1994; 68, 2693-2707.

Kawamoto, K. & Hayasaka, S. Elevated anti-human T-cell lymphotropic virus type antibody in serum of patients with retinal vasculitis and uveitis living in Izumo area. *Jpn J Ophthalmol* 1994; 38: 62-66.

Kramer A, Maloney E, Morgan O, Roders-Johnson, Manns Ângela, Murphy E, Larsen S, Cranston B, Murphy J, Benichou J, Blattner W. Risk Factors and Cofactors for Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I)-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1212-20.

Krause A., Kamrad T., Burmeister G.R. Potencial infectious agents in the induction of arthritides. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:203-209.

Kwok S, Higuchi R: Avoiding false positives with PCR. *Nature* 1989; 339:237-238.

Kubota R, Fujiyoshi T, Izumo S et al. Fluctuation of HTLV-1 proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1-associated myelopathy. *J. Neuroimmunol.* 1993; 42: 147-154.

Kubota, T., Ikezoe, T., Hakoda, E., Taguchi, H., and Miyoshi, I., HTLV-I seronegative, genome-positive adult T-cell leukemia: report of a case. *Am. Journ. of Hematol* 1996; 53, 133-136.

Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-I-specific CD8+ T-cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2003; 101: 3074-3081.

Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A & Jacobson S. HTLV-1 specific IFN-gamma+ CD8+ lymphocytes correlate with the proviral load in peripheral blood of infected individuals. *J. Neuroimmunol.* 2000; 102: 208-215.

Kubota R, Umehara F, Izumo S, Ijichi S, Matsumuro K, Yashiki S, Fujiyoshi T, Sonoda S, Osame M. HTLV-I proviral DNA correlates with infiltrating CD4+ lymphocytes in the spinal cord from patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neuroimmunol.* 1994; 53: 23-29.

Kuroda Y, Kurohara K, Fujiyama F, Takashima H, Endo C, Matsui M, Neshige R, Kakigi R. Systemic interferon-alpha in the treatment of HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 82-86.

Kuroda Y, Matsui M, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Takashima Y, Endo C, Kato A, Mihara F. Assessment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP. *Neurology* 1995; 45: 30-33.

Kuroda Y, Sugihara H. Autopsy report of HTLV-I-associated myelopathy presenting with ALS-like manifestations. *J Neurol Sci* 1991; 106: 199-205.

Kuroda Y, Takashima H, Endo C, Neshige R, Kakigi R. [Treatment of HTLV-I-associated myelopathy with alpha-interferon and high-dose of gamma-globulin]. *Rinsho Shinkeigaku* 1990; 30(6):594-8.

Kuroda Y, Takashima H, Ikeda A, Endo C, Neshige R, Kakigi R, Shibasaki H. Treatment of HTLV-I-associated myelopathy with high-dose intravenous gammaglobulin. *J Neurol*, 1991; 238: 309-314.

Kuroda Y, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Matsui M. A follow-up study on spastic paraparesis in Japanese HAM/TSP. *J Neurol Sci* 1995b; 132: 174-176.

La Flamme AC, Ruddenklau K, Backstrom BT. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003; 71(9), 4996-5004.

- La Grenade, L. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 13 Suppl 1, S46-9.
- La Grenade L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present and future. J AIDS Human Retrovirol 1996a; 13:46-49.
- La Grenade L. Manifestações dermatológicas do HTLV-1. In: Carneiro-Proietti ABF,ed.. HTLV-I / HTLV-II Cadernos Hemominas vol XI.:3ª ed.Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais 2000; p 139-146.
- La Grenade L. HTLV-1 associated infective dermatitis: past, present and future. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;13Suppl 1:46-49.
- La Grenade L. Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. Lancet 1990; 336:1345-7.
- La Grenade L, Manns A, Fletcher V et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. Arch Dermatol 1998;(134):439-44.
- La Grenade L, Morgan C, Carberry C, et al. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis: report of two cases. West Indian Med J 1995; 44:34-5.
- La Grenade L, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infection with human T-cell leukemia virus-1. Pediatr Dermatol 1996b; 58:115-18.
- La Grenade L, Sonoda S, Miller W, et al. HLA DRB1* DQB1* Haplotype in HTLV-I-Associated Familial Infective Dermatitis may predict development of HTLV-I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. Am J Med Genetics 1996c; 61:37-41.
- Lairmore, M.D., S. Jacobson, F. Gracia, L. De, B. K. Castillo, M. Larreategui, B.D. Roberts, P.H. Levine, W.A. Blattner and J.E. Kaplan. Isolation of human T-cell lymphotropic virus type II from Guaymí Indians in Panama. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1990; 87:8840-8844.
- Lal RB, Brodine S, Kazura J, Mbiddekatonka E, Yanagihara R, Roberts C. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp21)-spiked western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type-I and type-II infections. J Clin Microbiol 1992a ; 30: 296-99.
- Lam CS, Tong MK, Chan KM, Siu YP. Disseminated strongyloidiasis: a retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006; 25(1), 14-8.
- Lambertucci JR, Leao FC, Barbosa AJ. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T- cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36(4), 541-2.
- Lambertucci JR, Rayes AA, Gerspacher-Lara R. *Salmonella*-*S. mansoni* association in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1998; 40(4), 233-5.
- Lal R.B., et al. Clin Immunol Immunopathol. 1993; 67(1):40-9.
- Lapides, L. D, Diokno, A; Silber, S. J. Clean Intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. The journal of urology 1972; 107:458.
- Larsen, O., Andersson, S., da Silva, Z., Hedegaard, K., Sandstrom, A., Naucler, A., Dias, F., Melbye, M. & Aaby, P. Prevalences of HTLV-1 infection and associated risk determinants in an urban population in Guinea-Bissau, West Africa. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 25, 157-63.
- Lau A, Nightingale S, Taylor G, et al. Enhanced MDR1 gene expression in Human T-cell Leukemia Virus-I-infected patients offers new prospects for therapy. Blood April 1 1998; Vol 91, N° 7, pp: 2467-74.
- Lauer S.A; Fischer J; Jones J; Gartner S; Dutcher J; Hoxie JA- Orbital T – cell lymphoma in human t-cell leukemia virus-I infection. Ophthalmology 1988; 95: 110-115.
- Lee H, Idler KB, Swanson P, Aparicio JJ, Chen KK, Lax JP, Nguyen M, Mann T, Leckie G, Zenetti A, Marinucci G, Chen ISY, Rosenblatt JD. Complete nucleotide sequence of HTLV-II isolate NRA: comparison of envelope sequence variation of HTLV-II isolates from US blood donors and US and Italian IV drug users. Virology 1993; 196:57-69.

Lee, H., Swanson, P., Shorty, V.S., Zack, J.A., Rosenblatt, J.D. & Chen, I.S. High rate of HTLV-2 infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans Science 1989; 244, 471-475.

Lee, H.H., Weiss, S.H., Brown, L.S., Mildvan, D., Shorty, V., Saravolatz, L. & Chu, A. Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in drug abusers from the middle Atlantic and Central regions of the USA. J Infect Dis 1990;162, 347-352.

Lee SM, Morcos Y, Jang H, Stuart JM, Levin MC. HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2005; 296: 125-136.

Lee TH, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. J Clin Virol. 2004 Dec; 31(4):275-82.

Lee TH, Coligan JE, Sodroski JG, Haseltine WA, Salahuddin SZ, Staal FW, Gallo RC, Essex M. Antigens encoded by the 3'-terminal region of human T-cell leukemia virus: evidence for a functional gene. Science 1984; 226: 57- 61.

Leite ACCB, Brandão CO, Dutra SV, Araújo AQC. Alterações líquóricas na mielopatia associada ao HTLV-I (MAH). Arq Neuropsiquiatr 1994; 52 (supl): P-039.

Leite ACC, Mendonça GAS, Andrada-Serpa MJ, Nascimento OJM, Araújo AQ. Neurological manifestations in HTLV-I-infected blood donors. J Neurol Sci 2003; 214: 49-56.

Leite ACC, Silva MTT, Alamy AH, Afonso CRA, Lima MAD, Andrada-Serpa MJ, Nascimento OJM, Araújo AQ. Peripheral neuropathy in HTLV-I infected individuals without tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy. J Neurol 2004; 251: 877-881.

Leon, G., Quiros, A.M., Lopez, J.L., Hung, M., Diaz, A.M., Goncalves, J., Da Costa, O., Hernandez, T., Chirinos, M. & Gomez, R. Seropositivity for HTLV types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. Rev Panam Salud Publica 2003; 13, 117-23.

Lemasson I, Robert-Hebmann V, Hamaia S, Duc Dodon M, Gazzolo L & Devaux C. Transrepression of *Ick* gene expression by human T-cell leukemia virus type I-encoded p40^{tax}. J. Virol. 1997; 71: 1975-1983.

Lenzi MER, Cuzzi-Maya T, Oliveira ALA, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQ. Dermatological findings of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Clin Infect Dis. 2003; 36: 507-513.

Leptak CL, McKerrow JH. Schistosome egg granulomas and hepatic expression of TNF-alpha are dependent on immune priming during parasite maturation. J Immunol. 1997; 158(1), 301-7.

Leserman J, Jackson ED, Petitto JM, Golden RN, Silva SG, Perkins D et al. Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support. Psychosom Med 1999; 61:397-406.

Lessa I, Moraes D, Moura L, Melo A. HTLV-I and myelopathy in Salvador (northeastern Brazil); a case control study. Arq Neuropsiquiatr 1993; 51: 447-451.

Levin MC, Jacobson S. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. J Neurovirol. 1997; 3: 126-140.

Levin MC, Lee SM, Kalume F, Morcos Y, Dohan Jr FC, Hasty KA, Callaway JC, Zunt J, Desiderio DM, Stuart JM. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. Nat Med. 2002; 8: 509-513.

Levine PH, Cleghorn F, Manns A, Jaff E, Romain L, Battner WA. Adult T-cell leukemia/lymphoma a working point-score classification for epidemiologic studies. Int J Cancer 1994; 491-493.

Levy-Clarke GA, Buggage RR, Shen D, Vaughn LO, Chan CC, Davis JL. Human T-cell lymphotropic virus type 1 associated t-cell leukemia/lymphoma masquerading as necrotizing retinal vasculitis. Ophthalmology 2002; 109: 1717-1722.

Lezin A, Olindo S, Olié S, Varrin-Doyer M, Cabre P, Smadja D, Cesaire R. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? J Infect Dis 2005; 191: 1830-1834.

- Lewis JM, Vasef MA, Seabury Stone M. HTLV-I-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:525-9.
- Lima, C.L.M. et al. Urodynamic alterations in patients with htlv-1 infection. *International brazilian journal urology Set-Out*. 2002; v. 28, n. 5, p. 452-457.
- Lima MA, Bica RB, Araújo AQ. Gender influence on the progression of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:294-296.
- Lin, B.; Musset, M.; Székely, A.M. et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 1282-6.
- Linhares MI, Malagueno E, Carvalho LB, Jr., de Oliveira VF, Minamishima Y. No relationship between HTLV-1 infection and filariasis—Serological study on patients with filariasis in Recife, Brazil. *Microbiol Immunol*. 1995; 39(11), 917-9.
- Liu, H.F., P.Goubau, M. Van Brussel, K. Van Laethem, Y.C. Chen, J. Desmyter and A.-M. Vandamme. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose from three geographically distinct simian reservoirs. *Journal General Virology* 1996; 77:359-368.
- Liu, H., Leung, P., Glynn, S. & Murphy, E.L. HTLV-II RFLP subtypes a0 and b4/b5 are associated with different demographic and geographic characteristics in the United States. *Virology* 2001; 279, 90-6.
- Liu H, Shah M, Stramer SL, Chen W, Weiblen BJ, Murphy EL. Sensitivity and specificity of human T-lymphotropic virus (HTLV) type-I and II polymerase chain reaction and several serological assays in screening a population with a high prevalence of HTLV-II. *Transfusion* 1999 Nov-Dez; 39 (11-12):1185-93.
- Liu, H.F., Vandamme A-M, van Brussel M, Desmyter J, Goubou P: New retroviruses in human and simian T-lymphotropic viruses. *Lancet* 1994; 344:265-266.
- Liu, Z, Sakakibara, Odaka T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ito T, Hattori T. Mechanism of abdominal massage for difficult defecation in a patient with myelopathy (HAM/TSP). *J Neurol*. 2005; 252: 1280-1282.
- Lonzetti, L. S.; Menna-Barreto, M.; Schoeler, M.; Cichoski, L.; Antonini, E.; Staub, H. High prevalence of HTLV-I infection among patients with rheumatoid arthritis living in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 20: p A54.
- Low spirits after virus infections [editorial]. *Br Med J* 1976; 2:440.
- Lu SC, Chen BH. Seroindeterminate HTLV-1 prevalence and characteristics in blood donors in Taiwan. *Int J Hematol* 2003 May; 77(4):412-3.
- Lugovic L, Lipozenovic J, Jakic-Razumovic J: Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol*. 2001; 40:489-94.
- Lymphoma Study Group. Major prognostic Factors of Patients with Adult T-cell Leukemia/Lymphoma: a cooperative Study. *Leukemia Research* 1991; vol15, n 213, p81 –90.
- Machigashira N, Yoshida Y, Wang S, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypoparathyroidism. *Neurology* 2001; 56:104-6.
- Machuca A, Rodés B, Soriano V. The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection. *Virus Res* 2001; 78: 93-100.
- Machuca A, Soriano V. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II proviral load in patients receiving antiretroviral drugs. *J. Acquir. Immune Defic Syndr* 2000; 24 (2):189-193.
- Mahé A, Meertens L, Ly F et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Brit J Dermatol* 2004; 150:958-65.

Mahieux, R., C. VChappey, M.C. Georges-Courbot, G. Dubreuil, P. Mauciere, A. Georges and A. Gessain. Simian T-cell lymphotropic virus type I from *Mandrillus sphinx* as a simian counterpart of human T-cell lymphotropic virus type I subtype D. *Journal of Virology* 1998; 72:10316-10322.

Mahieux R, Pise-Masison CA, Lambert PF, Nicot C, Marchis L, Gessain A, Green P, Hall W & Brady JN. Differences in the ability of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Tax to inhibit p53 function. *J. Virol* 2000; 74 (15): 6866-6874.

Maj M, Janssen R, Starace F, Zaudig M, Satz P, Sughondhabirom B et al. WHO neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:39-49.

Malbergier A, Schöeffel AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23:160-7.

Malik, K.T.A., J. Even and A. Karpas. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of an adult T-cell leukemia virus/ human T-cell leukemia virus type I (ATLV/ HTLV-1) isolate of Caribbean origin: Relationship to other members of the ATL/ HTLV-1 subgroup. *Journal of General Virology* 1988; 69:1695-1710.

Maloney, E.M., Biggar, R.J., Neci, J.V., Taylor, M.E., Haim, B.H., Shaw, G.M., and Blattner, W.A. Endemic human T cell lymphotropic virus type 11 infection among isolated.

Maloney, E.M., Cleghorn, F.R., Morgan, O.S., Rodgers-Johnson, P., Cranston, B., Jack, N., Blattner, W.A., Bartholomew, C. & Manns, A. Incidence of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17, 167-70.

Maloney EM, Hisada M, Palmer P et al. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in Jamaica: A case report of clinical and biologic correlates. *Pediatr Infect Dis. J* 2000; 19:456-61.

Maloney, E.M., Murphy, E.L., Figueroa, J.P., Gibbs, W.N., Cranston, B., Hanchard, B. & Holding-Cobham, M. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. II. Geographic and ecological determinants *Am J Epid* 1991; 133, 1125-1134.

Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, Sawada T, Brennan MB, Cranston B, Hanchard B, Jacobson S. Prediagnostic human T lymphotropic virus type I provirus loads were highest in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia. *J Infect Dis* 2004; 189:41-5.

Manel N, Kinet S, Kim FJ, Taylor N, Sitbon M, Battini JL. GLUT-1 is the receptor of retrovirus HTLV. *Med Sci* 2004; 20 (3):277-279.

Manel N, Battini JL, Taylor N, Sitbon M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene* 2005; 24 (39): 6016-6025.

Manns, A. & Blattner, W.A. The epidemiology of the Human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease *Transfusion* 1991; 31, 67-75.

Manns, A., Cleghorn, F.R., Faik R.T., Hanchard, B., Jaffe, E.S., Bartholomew, C., Hartge, P., Benichou, J., and Blattner, W.A. Role of HTLV-I in development of non-Hodgkin lymphoma in Jamaica and Trinidad and Tobago. *Lancet* 1993; 342, 1448-1450.

Manns, A., Hanchard, B., Morgan, O.S.C., Wilks, R., Nam, J-M., Biank, M., Kuwayama, M., Yashiki, S., Fujiyoshi, T., Blattner, W., Sonoda, S. Human leukocyte antigen class II alleles associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma in a black population. *J Natl. Cancer Inst* 1998; 90, 617-622.

Manns, A., M. Hisada, and L. La Grenade, Human T-Lymphotropic Virus Type I Infection. *The Lancet* 1999; 353: p. 1951-6.

Manns A, Miley JW, Wilks JR, Morgan OC, Hanchard B, Warfe G, Cranston B, Maloney E, Welles LS, Blattner AW & Waters D. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 180: 1487-1493.

Manns A, Murphy EL, Wilks R, Haynes G, Figueroa JP, Hanchard B, Barnett M, Drummond J, Waters D, Cerney M et al. Detections of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. *Blood* 1991; 77: 896-905.

- Manns, A., Wilks, R.J., Murphy, E.L., Haynes, G., Figueroa, J.P., Barnett, M. & Hanchard, B. (1992). A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer* 1992; 51, 886-891.
- Mariette X., Agbalika F., Daneial M.T., et al. Detection of human T lymphotropic virus type I tax gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1423-8.
- Marsh, B.J. Infectious complications of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I infection *Clin Infect Dis* 1996; 23, 138-45.
- Martins-Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nóbrega JPS, Scaff M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil; a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 501-502.
- Martins ML. Avaliação de fatores virais como marcadores do status clínico do portador do HTLV-I (vírus linfotrófico da célula T humana): um estudo prospectivo. Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-graduação do Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG. Ano 2003.
- Mathieux, R. & Gessain, A. HTLV-I and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Review in clinical and experimental hematology 2003; 7, 336-361.
- Mathieux, R., Horal, P., Mauciere, P., Mercereau-Puijalon, O., Guillotte, M., Meertens L, Murphy E, Gessain A. HTLV-I gag indeterminate western blot patterns in Central Africa: relationship to *Plasmodium falciparum* infection. *J Clin Microbiol* 2000; 38, 4049-57.
- Mathieux, R., Pecon-Slaterry, J. & Gessain, A. Molecular characterization and phylogenetic analyses of a new, highly divergent simian T-cell lymphotropic virus type 1 (STLV-I marc1) in *Macaca arctoides*. *J Virol* 1997; 71, 6253-8.
- Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, Konishita I, Satoh A, Tomita I, Shirabe S, Shibayama K, Nagataki S. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet* 1988; 2: 1109-1113.
- Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Higuchi I, Arimura K, Kubota H, Izumo S, Akiba S & Osame M. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J. Neurovirol* 2001; 7: 228-234.
- Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Nobuhara Y, Usuku K, Higuchi I, Takahashi K, Moritoyo T, Arimura K, Izumo S, Akiba S, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP) with amyotrophic lateral sclerosis-like manifestations. *J Neurovirol.* 2000; 6: 544-548.
- Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Neurol Sci* 2005; 237(1-2):75-81.
- Mattos K, Queiroz C, Peçanha-Martins AC, Publio L, Vinhas V, Melo A. Lymphocyte alveolitis in HAM/TSP patients; a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 134-136.
- Mattos K, Melo A, Queiroz C, Peçanha-Martins AC, Publio L, Freitas V, Gomes I. Pulmonary involvement in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 766-770.
- Matutes, E. and Catovsky, D., Adult T-cell leukaemia/lymphoma. In: J.A. @ttaker (ed) *Leukemia* (2 edition) pp. 416-433, Blackwell scientific Publications, Oxford 1992.
- Matutes E., Schulz, T., Serpa, M.J., de Queiroz-Campos-Araujo, A. & de Oliveira, M.S. Report of the Second International Symposium on HTLV in Brazil. *Leukemia* 1994; 8, 1092-4.
- Mauciere, P., Le Hesran, J.Y., Mahieux, R., Salla, R., Mfoupouendoun, J., Abada, E.T., Millan, J., de The, G. & Gessain, A. Demographic, ethnic, and geographic differences between HTLV-I-seropositive carriers and persons with HTLV-I Gag-indeterminate Western blots in Central Africa. *J Infect Dis* 1997; 176, 505-9.

McCallum RM, Patel DD, Moore JO, Haynes BF. Arthritis syndromes associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Med Clin North Am.* 1997 Jan;81(1):261-76. Review.

Mbanya, D.N., Takam, D. & Ndumbe, P.M. Serological findings amongst first-time blood donors in Yaounde, Cameroon: is safe donation a reality or a myth? *Transfus Med* 2003; 13, 267-73.

Mckhann G, Gibbs CJ Jr, Mora C A, et al. Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-1 Encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis* 1989; 160:371-9.

Meireles A, Moreira ED Jr, Moreno-Carvalho OA, Badaro R, Melo A. HTLV-I associated myelopathy in Salvador (northeastern Brazil). *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 189-190.

Mariette X., Cherot P., Cazals D., Brocheriou C., Brouet J.C., Agbalika F. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1995; 345:71.

Meijer A, Zakay-Rones Z, Morag A. Post-influenzal psychiatric disorder in adolescents. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:176-81.

Melo A, Gomes I, Mattos K. Mielopatias por HTLV-I na cidade de Salvador, Bahia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 320-325.

Melo A, Gomes I, Mattos K. Mielopatia por HTLV-I: uma doença sistêmica. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 443-444.

Melo A, Moura L, Meireles A, Costa G. Danazol: a new perspective in the treatment of HTLV-I associated myelopathy (preliminary report). *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 402-403.

Melo A, Moura L, Rios S, Machado M, Costa G. Magnetic resonance imaging in HTLV-I associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 329-332.

Melo-Souza, Sebastião Eurico de. Tratamento das doenças neurológicas 2000; Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 849 p.

Menna-Barreto M, Bianchini O, Rabolini G, Doval A. Mielopatia associada ao HTLV-I (Paraparesia espástica tropical). In: Veronesi R, Focaccia R (eds). *Tratado de Infectologia*. Atheneu, São Paulo 1997; p. 415-421.

Merle H, Cabre P, Merle S, Gerard M, Smadja D. A description of human T-lymphotropic virus type I-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. *Am J. Ophthalmol* 2001; 131: 305-308.

Merle H., Cabre P., Olindo S., Merle S., Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 190-5.

Merle H, Donnio A, Gonin C, Jean-Charles A, Panelatti G, Plumelle Y. Retinal vasculitis caused by adult T-cell leukemia/lymphoma. *Jpn J ophthalmol.* 2005; 49: 41-45.

Merle, H.; Smadja, D.; Le Hoang, P.; Bera, A; Cabre, P.; Landau, M.; Vernant, J.C. Ocular Manifestations in patients with HTLV-I associated infection – a clinical study of 93 cases. *Jpn J. Ophthalmol* 1996; 40: 260-270.

Mesnard J-M & Devaux C. Multiple control levels of cell proliferation by human T-cell leukemia virus type 1 Tax protein. *Virology* 1999; 257: 277-284.

Migoni, T. S.; Lin, J-X; Cereseto, A.; Mulloy, J. C.; O'Shea, J. J.; Franchini, G. & Leonard, W. J. Constitutively activated JAK-STAT pathway in T-cells transformed with HTLV-I. *Science* 1995; 269: 79-81.

Milagres SP, Sanchez JA Jr, Milagres AC, Valente NY. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Br J Dermatol* 2003; 149: 776-781.

- Miley WJ, Suryanarayana K, Manns A, Kubota R, Jacobson S, Lifson JD, Waters D. Real-time polymerase chain reaction assay for cell-associated HTLV type I DNA viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000 May 1;16(7):665-75.
- Miller, R.G. Role of fatigue in limiting physical activities in humans with neuromuscular diseases (review). *American journal of physical medicine & rehabilitation*, november 2002; v. 81, n. 11 (supplement S99-S107).
- Mills KH. *Regulatory T-cells: friend or foe in immunity to infection?* *Nat Rev Immunol* 2004; 4(11), 841-55.
- Ministério da saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico 2005.
- Misawa, T. Et al. Neurogenic bladder in patients with cervical compressive myelopathy. *Journal of spinal disorders & techniques* Ago. 2005; v. 18 n. 4, p. 315-320.
- Misra AK, Mishra SK, Eigen AC, Tourtellotte WW. Successful immunosuppressive therapy for HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1994; 122: 155-156.
- Miura, T., M. Yamashita, V. Zaninovic, L. Cartier, J. Takehisa, T. Igarashi, E. Ido, T. Fujiyoshi, S. Sonoda, K. Tajima and M. Hayami. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *Journal of Molecular Evolution* 1997; 44:S76-S82.
- Miura, T., T. Fukunaga and T. Igarashi. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America* 1994; 91:1124-1127.
- Mizuno, K. Et. al. Twenty-seven years of complication-free life with clean intermittent self-catheterization in a patient with spinal cord injury: a case report. *Archives of physical medicine and rehabilitation* Out. 2004; v. 85 n. 10, p. 1705-1707.
- Ministério da Saúde. Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV. Brasília: Editora MS, 2004. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BFB156CC1-F83A-4EB9-91A4-FB674A5808EC%7D/0613%202003%20Manejo%20Clinico%20HTLV-a.pdf> (Acessado em 24 de março de 2006).
- Miwa M. Mechanism of oncogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hemat Reviews* 1990; 3:247-255.
- Miyazaki, T.; Kawahara, A.; Fujii, H.; Nakagawa, Y.; Minami, Y.; Liu, Z-J.; Oishi, I.; Silvennoinen, O.; Wittuhn, B. A.; Ihle, J. N. & Taniguchi, T. Functional activation of JAK 1 and JAK 3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science* 1994; 266: 1045-1047..
- Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, Akagi T, Ohtsuki Y, Shiraishi Y, Nagata K, Hinuma Y. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T-cells. *Nature* 1981 Dec 24; 294 (5843): 770-771.
- Mochizuki, M.; Ono, A.; Ikeda, E.; Hikita, N.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Yoshimura, K.; Sagawa, K.; Ito, K.. HTLV-I Uveitis. *J Acq Imm Def Synd and Hum Retrov* 1996; 13: S50-S56.
- Mochizuki M., Nakamura H., Kawakami A. *et al.* Relationship between Sjogren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: Follow-up study of 83 patients. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 2000; 135:139-144.
- Mochizuki, M.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Yoshimura, K.; Nakashima, S.; Shirao, M.; Araki, S.; Takatsuki, K.; Mori, S.; Miyata, M. - Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 123-129.
- Mochizuki, M., Watanabe, T., Yamaguchi, K., Tajima, K., Yoshimura, K., Nakashima, S., Shirao, M., Araki, S., Miyata, N., Mori, S. & et al. Uveitis associated with HTLV-I: seroepidemiological, clinical and virologic studies. *J Infect Dis* 1992; 166, 943-944.
- Mochizuki, M; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Yoshimura, K.. - HTLV-I Uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J. Cancer Res.* 1992; 83: 236-239.

Mochizuki M; Yamaguchi K; Takatsuki K; Watanabe T; Mori S; Tajima K. – HTLV-I and uveitis [letter]. *Lancet* 1992; 339: 1110.

Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65(1):131-150.

Montanheiro PA, Oliveira AC, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, Marchiori PE, Duarte AJ, Casseb J. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005; 38 (11):1643-1647.

Mora C, Osame M, Jacobson L. Human T-lymphotropic Virus Type I-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Therapeutic Approach. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003;5:443-55.

Moraes JR HV; Pinto CMS; Santos CCC; Branco RL; Fiszman R. Uveíte e HTLV-I. *Anais do XXVIII Congresso Brasileiro de Oftalmologia*. Salvador, 05 – 08 setembro de 1995; Tema livre 20. Pg. 90.

Moraes JR., HV; Soares, RMG Ocular manifestations observed in HTLV-I seropositive patients in Rio de Janeiro. *Arq Brás Oftalmol* 1999; 63(4).

Moreira, E.D., Ribeiro, T.P., Swanson P., Sampaio, C., Meio A., Brites, C., Badaro, R., Toedter, G., Lec, H., and Harrington, W. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type III in Northeastern Brazil. *J Acq Immune Defic Syndr* 1993; 6, 959-963.

Moreno-Carvalho AO, Nascimento-Carvalho CMC, Galvão-Castro B. HTLV-I associated tropical spastic paraparesis: cerebral spinal fluid evolutive aspects in 128 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 604-607.

Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Gredico G, Galvão-Castro B. Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 183-188.

Moreira ED, Ribeiro TT, Swanson P, Filho CS, Melo A, Brites C, Badaró R, Toedter G, Lee H, Harrington Jr.W. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Northeastern Brazil. *Journal Acquired Immuno Deficiency Syndromes* 1993; 6:959.

Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC. Selective *in vitro* growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. *Science (Wash. DC)* 1976;193:1007–1008.

Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica *Lancet* 1989; 2:1184. –1187.

Mori N. Gill PS. Moudgil T. Murakami S. Eto S. Prager D. Interleukin-10 gene expression in adult T-cell leukemia. *Blood* 1996; 88:1035-1045.

Moriuchi, H., M. Moriuchi, and A.S. Fauci, Factors Secreted by Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I)-infected Cells Can Enhance or Inhibit Replication of HIV-1 in HTLV-I Uninfected Cells: Implication for In Vivo Coinfection with HTLV-I and HIV-1. *J Exp Med* 1998; 187(10): p. 1689-97.

Morozov A, Shiyonov P, Barr E, Leiden JM & Raychaudhuri P. Accumulation of human papillomavirus type 16 E7 protein bypasses G1 arrest induced by serum deprivation and by the cell cycle inhibitor p21. *J. Virol* 1997; 71: 3451-3457.

Morrison MF, Petitto JM, Have TT, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159:789-96.

Mosley AJ, Asquith B, Bangham CR. Cell-mediated immune response to human T-lymphotropic virus type I. *Viral Immunol* 2005; 18: 293-305.

Mosmann TR, Schumacher JH, Street NF, Budd R, O'Garra A, Fong TA, Bond MW, Moore KW, Sher A, Fiorentino DF. Diversity of cytokine synthesis and function of mouse CD4+ T-cells. *Immunol Rev* 1991; 123 209-29.

- Motokawa S., Hasunuma T., Tajima K. *et al.* High prevalence of arthropathy in HTLV-1 carriers on a Japanese island. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:193-195.
- Moutsopoulos H.M., Chused T.M., Mann D.L. *et al.* Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980; 92:212-26.
- Mueller, N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control* 1991; 2, 37-52.
- Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from Miyazaki cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13 (suppl 1): S2-S7.
- Mueller, N., Okayama, A., Stuver, S. & Tachibana, N. Findings from Miyazaki cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1, S2-7.
- Mueller NE, Blattner WA: Retroviruses: HTLV-I. In: *Viral infections of humans: Epidemiology and Control.* Evans AS, Kaslow R (eds). New York: Plenum Medical Press 1997; p.785-813.
- Mulloy, J. C.; Crowley, R. W.; Fullen, J.; Leonard, W. J. & Franchini, G. The human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I p12^l protein binds the interleukin-2 receptor β and γ_c chains and affects their expression on the cell surface. *J. Virol* 1996; 70: 3599-3605.
- Mulloy JC, Kislyakova T, Cereseto A, Casareto L, Lomonico A, Fullen J, Lorenzi MV, Cara A, Nicot C, Giam C-Z & Franchini G. Human T-cell lymphotropic/leukemia virus type 1 Tax abrogates p53-induced cell cycle arrest and apoptosis through its CREB/ATF functional domain. *J. Virol* 1998; 72 (11): 8852-8860.
- Muniz LA, Rodrigues Jr W, Jesus AR, Braga S, Porto A, Bacellar A *et al.* Juvenile HAM/TSP of subacute evolution: Case Report and literature Review. *Ciência e Saúde.* 2002; 2:59-65.
- Murphy EL, Figueroa JP, Gibbis WN *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). Seroprevalence in Jamaica. *Am J Epidemiol* 1991; 133:1114-24.
- Murphy, E.L., Figueroa, J.P., Gibbs, W.N., Brathwaite, A., Holding-Cobham, M., Waters, D. & Cranston, B. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) *Ann Intern Med* 1989a; 111, 555-560.
- Murphy, E.L., Figueroa, J.P., Gibbs, W.N., Holding-Cobham, M., Cranston, B., Malley, K. & Bodner, A.J. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica.I. Demographic determinants *Am J Epid* 1991;133, 1114-1124.
- Murphy EL, Frider J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K, Gible J, Stevens J, Thomson R, Hansma D, Kaplan J, Khabbaz R, Nemo G, and the REDS investigators. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. *Neurology* 1997; 48: 315-320.
- Murphy EL, Glynn SA, Frider Joy, Smith JN, Sacer RA Nass CC *et al.* Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of HTLV-I and II- infected blood donors. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159, 1485-1491.
- Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS & Blattner WA. Modeling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *International Journal Cancer* 1989; 43: 250-3.
- Murphy, E.L., Mahieux, R., de The, G., Tekiaia, F., Ameti, D., Horton, J. & Gessain, A. Molecular epidemiology of HTLV-II among United States blood donors and intravenous drug users: an age-cohort effect for HTLV-II RFLP type a *O Virology* 1998; 242, 425-34.
- Murphy E.L., Wang B., Sacher R.A. *et al.* Respiratory and Urinary Tract Infections, Arthritis, and Asthma Associated with HTLV-I and HTLV-II Infection. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10:109-16.
- Nagai M. *Ann Neurol* Dec 2001; 50 (6):807-12.

Nagai M, Brennan MB, Sakai JA, Mora CA, Jacobson S. CD8+ T-cells are an *in vivo* reservoir for human T-cell lymphotropic virus type I. *Blood* 2000; 98 (6): 1858-1861.

Nagai M, Kubota R, Greten TF, Schneck JP, Leist TP & Jacobson S. Increased activated human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) tax 11-19-specific memory and effector CD8+ cells in patients with HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-1 provirus load. *J. Infect Dis* 2001; 183: 197-205.

Nagai M, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type-I and neurological diseases. *J Neurovirol* 2003; 9:228-235.

Nagai M, Osame M. Pathogenesis and treatment of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy. *Exp Rev Neurotherap* 2002; 2: 89-97.

Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, Hashiguchi S, Ichinose M, Bangham CRM, Izumo S, Osame M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4: 586-593.

Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T-cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol* 2001; 50: 807-812.

Nagasato K, Nakamura T, Ichinose K, Nishiura Y, Ohishi K, Shibayama K, Watanabe H, Tsujihata M, Nagataki S. Heparin treatment in patients with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy: a preliminary study. *J Neurol Sci* 1993; 115:161-168.

Nagatani T, Miyazawa M, Matsuzaki T, Iemoto G, Kim S, baba n, Miyakawa K, Miyamoto H, Nakajima H, Hirai Y. Successful treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MACOP-B, M-FEPA and VEPP-B combination chemotherapy. *J Dermatol Oct* 1993; 20(10):623-9.

Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1984; 1(8377), 633.

Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y, Kohakura M, Hinuma Y, Seiki M, Yoshida M, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer* 1987; 40(2), 145-8.

Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1: 50-61.

Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, Kawabata M, Higuchi I, Kubota H, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2(5):345-55.

Nakagawa M, Maruyama Y, Osame M. Therapy for HAM/TSP and AIDS. *Nippon Rinsho* 1994; 52: 3019-3025.

Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, Kawabata M, Higuchi I, Kubota H, Izumo S, Arimura K, Osame M. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2: 345-355.

Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, Kawabe Y, Nakamura T, Eguchi K. Relationship between Sjögren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 139-144.

Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med* 2000; 32: 600-607.

Nakao KM; Ohba N; Matsumoto M. – Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol* 1989; 33: 472-481.

- Nakao K, Ohba N. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated retinal vasculitis in children. *Retina*. 2003; 23:197-201.
- Nakao K; Ohba N; Isashiki M; Isashiki Y; Unoki K; Osame M. – Pigmentary retinal degeneration in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 383-391.
- Nakatsuji Y, Sugai F, Watanabe S, Kaido M, Koguchi K, Abe K, Sakoda S. HTLV-I-associated myelopathy manifested after renal transplantation. *J Neurol Sci*. 2000; 177: 154-156.
- Narukawa N, Shiizaki K, Kitabata Y, Abe T, Kobata H, Akizawa T. Plasma exchange for the treatment of human T-cell lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Ther Apher* 2001; 5: 491-493.
- Nascimento OJM, Araújo AQC, Freitas MRG, Escada TM, Andrada-Serpa MJ. Peripheral nerve involvement in HTLV-I-associated myelopathy (abstract 67). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 10: 230.
- Nascimento OJM, Freitas MRG, Araújo AQC, Escada T, Nevares T, Leite AC, Andrada-Serpa MJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in HTLV-I-infected patients. *Neurology* 50 (suppl 4) 1998; : P03.130.
- Neel. J.V., R.J. Biggar and R.I. Sukernik. Virologic and genetic studies related Amerindian origins to the indigenous people of the Mongolia/ Manchuria/ southeastern Siberia region. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1994; 91:10737-10741.
- Neva FA, Filho JO, Gam AA, Thompson R, Freitas V, Melo A, Carvalho EM. Interferon-gamma and interleukin-4 responses in relation to serum IgE levels in persons infected with human T lymphotropic virus type I and *Strongyloides stercoralis*. *J Infect Dis* 1998; 178(6), 1856-9.
- Neva FA, Murphy EL, Gam A, Hanchard B, Figueroa JP, Blattner WA. Antibodies to *Strongyloides stercoralis* in healthy Jamaican carriers of HTLV-1. *N Engl J Med* 1989; 320(4), 252-3.
- Neves ES, Araújo AQC, Leite ACCB, Benchimol E, Lenzi MER, Andrada-Serpa MJ. Espectro clínico da infecção pelo HTLV-I. *Arq Bras Med*. 1996; 70: 137-141.
- Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam A, Neva FA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med* 1992; 92(2), 202-8.
- Nicot C, Harrod RL, Ciminale V, Franchini G. - Human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. *Oncogene* 2005, 24:6026-34.
- Niewiesek S, Daenke S, Parker CE, Taylor G, Weber J, Nightingale S, Bangham CRM. The transactivator gene of human T-cell leukemia virus type I is more variable within and between healthy carriers than patients with tropical spastic paraparesis. *J Virol* 1994; 68: 6778-6781.
- Nishioka K., Sumida T., Hasunuma T. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1410-1418.
- Nishimura M, McFarlin DE, Jacobson S. Sequence comparisons of HTLV-I from HAM/TSP patients and their asymptomatic spouses. *Neurology* 1993; 43: 2621-2624.
- Nishimura M, Mingioli E, MacFarlin DE, Jacobson S. Demonstration of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from an HTLV-I seronegative south Indian patient with chronic, progressive spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 867-870.
- Nitti, V. W. Practical urodynamics. Philadelphia : W.B. Saunders 1998; 295 p.
- Nobre V; Guedes ACM; Proietti FA; Stancioli E; Martins ML; Serufo JC; Antunes CM; Grossi MA; Lambertucci JR E GIPH. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo I (HTLV-I). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* Jan-Fev. 2005; 38(1):43-52.

Nobuhara Y, Usuku K, Saito M, Izumo S, Arimura K, Bangham CRM, Osame M. Genetic variability in the extracellular matrix protein as a determinant of risk for developing HTLV-I-associated neurological disease. *Immunogenetics* 2006; 57: 944-952.

O'Doherty MJ, Van de Pette JE, Nunan TO, Croft DN. Recurrent *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with T-cell lymphoma-leukaemia. *Lancet* 1984; 1(8381), 858.

Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman J, Dambrosia J, Leist TP, McFarland H, Jacobson S. Interferon- α 1a therapy in human T-lymphotropic virus type-I-associated neurological disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 526-534.

Ohba N; Matsumoto M; Sameshima M et al. – Ocular manifestations in patients infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989; 33: 1-12.

Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, Osame M. Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. Study Group for HTLV-I Associated Ocular Diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 1994; 38:168-74.

Ohya Y., Nakamura S., Hara H. et al. Accumulation of human T lymphotropic virus type I-associated Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1972-8.

Okochi, K., Sato, H. & Hinuma, Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients *Vox Sang* 1984; 46, 245-253.

Olindo S, Lezin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, Edimorana Kaptue M, Signate A, Cesaire R, Smadja D. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci*. 2005; 237: 53-59.

Oliveira HA, Melo HA. Mielopatia Associada ao HTLV-II/Paraparesia Espástica Tropical: relato dos primeiros casos em Sergipe. *Arq Neuropsiquiatr* 1988; 56: 116-119.

Oliveira JT, Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MV, Martins ML, Proietti FA. Erectile insufficiency as first symptom of HTLV-II associated myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 123-125.

Oliveira MF, Bittencourt AL, Brites C, Soares G, Carrijo H, Almeida FO. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a 7-year-old boy associated with infective dermatitis. *J Neurol Sci* 2004; 222:35-8.

Oliveira MF, Brites C, Ferraz N, Magalhães P, Almeida F, Bittencourt AL: Infective dermatitis associated with the human T-cell lymphotropic virus type I HTLV-I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* 2005a; 40:90-6.

Oliveira MF, Primo JRL, Rebouças ATS, Ferraz N, Bittencourt AL. Forma inicial de linfoma em adolescente com mielopatia e dermatite infecciosa associadas ao HTLV-I. *An Bras Dermatol* 2005b; 80:S241-242.

Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* May 15 2005; Vol 105, Nº 10. pp: 4143-5.

Okuma K, Dalton KP, Buonocore L, Ramsburg E, Rose JK. Development of a novel surrogate virus for human T-cell leukemia virus type 1: inhibition of infection by osteoprotegerin. *J Virol* 2003; 77 (15): 8562-8569.

Ono A et al. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br. J. Ophthalmol* 1995; 79: 270-276.

Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 270-6.

Ono A et al. Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Gravees' disease and disease activities. *Jpn. J. Cancer Res* 1998; 89: 608-614.

Oranje AP, van Joost T, van Reede EC, Vuzevski VD, Dzoljic-Danilovic G, Kate FJ, Stolz E: Infantile seborrheic dermatitis. Morphological and immunopathological study. *Dermatologica* 1986; 172:191-5.

Orland JR, Engstrom J, Frider J, Sacher RA, Smith JW, Nass C, Garratty G, Newman B, Smith D, Wang B, Loughlin K, Murphy E. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology* 2003; 61:1588-1594.

Osame M. evening seminar 1999; p1-23.

Osame M. *Journal of Neurovirology* 2002; 8:359-364.

Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner, W. *Human retrovirology: HTLV*. New York 1990; Raven, p.191-197.

Osame M, Igata A, Matsumoto M, Kohka M, Usuku K, Izumo S. HTLV-I-associated myelopathy (HAM); treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* 1990; 3: 271-284.

Osame M, Igata A, Usuku K, Rosales R. Mother to child transmission in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1987; 10:106.

Osame, M., Izumo, S., Igata, A., Matsumoto, M., Matsumoto, T., Sonoda, S., Tara, M. & Shibata, Y. Blood transfusion and Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I Associated myelopathy. *Lancet* 1986a; 2, 104-5.

Osame M., Matsumoto M., Usuku K., et al. *Ann Neurol.* 1987; v.21, p.117, p.7568-7573.

Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM-TSP). *Journal neurovirology Out.* 2002; v. 8, n. 5, p. 359-364.

Osame M. The past, the present and the future of HAM/TSP research. IX *International Conference on Human Retrovirology: HTLV* 1999; Kagoshima, Japan.

Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1: 1031-1032.

Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I associated myelopathy, a new clinical entity (letter). *Lancet* 1986b;1:1031-2

Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* Feb.16, 2006; First Edition Paper. Prepublished Online.

Osman HK. Human T-cell lymphotropic virus type 1: is it time to screen organ donors and recipients? *Transplantation* 2003; 75: 1-2.

O' Sullivan, S. B.; Schmitz, T. J. *Physical reahabilitation: assessment and treatment*. 4. ed. Philadelphia: F.A. Davis 2001; 1152 p.

Ottesen EA, Stanley AM, Gelfand JA, Gadek JE, Frank MM, Nash TE, Cheever AW. Immunoglobulin and complement receptors on human eosinophils and their role in cellular adherence to schistosomules. *Am J Trop Med Hyg.* 1977; 26(6 Pt 2), 134-41.

Ozden S, Cocoy L, Gonzalez-Dunia D. HTLV-I transgenic models: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13 (suppl 1): S154- S161.

Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 510-514.

Palmer, S.; Kriegsman, K.H.; Palmer, J. B. *Spinal cord injury : a guide for living*. Baltimore: Johns Hopkins University 2000; 290 p.

Pardi D, Kaplan J, Coligan J et al: Identification and characterization of an extended tax protein in human T-cell lymphotropic virus type II subtype b isolates. *J Virol* 1993; 67:7663-7667.

Parker CE, Daenke SD, Nightingale S & Bangham CRM. Activated HTLV-1 specific cytotoxic T-cells are found in healthy seropositives as well as patients with tropical spastic paraparesis. *Virology* 1992; 188: 628-636.

Passos, V.M.A., Calazans FF., Carneiro-Proietti ABF. Counseling blood donors seropositive for HTLV-1 and 2 in a developing country. *Cad Saude Publ* 1988; 14, 109-118.

Patrick L. Green and, Irvin S. Y. Chen Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 In: Fields Virology editors-in-chief, David M. Knipe, Peter M. Howley ; associate editors, Diane E. Griffin . Fourth Edition LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS , USA 2001; chapter 58.

Pawson R, Mufti GJ, Pagliuca A. Management of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol.* 1998 Mar; 100(3):453-8. Review.

Pearce EJ, Caspar P, Grzych JM, Lewis FA, Sher A. Downregulation of Th1 cytokine production accompanies induction of Th2 responses by a parasitic helminth, *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med* 1991; 173(1), 159-66.

Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(7), 499-511.

Pedral-Sampaio DB, Netto EM, Pedroso C, Brites C, Duarte M, Harrington Jr. W. Co-infection of tuberculosis and HIV/HTLV retroviruses: frequency and prognosis among patients admitted in a Brazilian hospital. 1997; *BJID* 1:31-36.

Penzak SR, Reddy YS, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *Am J Health-System Pharmacy* 2000; 57:376-89.

Pergami A, Gala C, Burgess A, Durbano F, Zanello D, Riccio M et al. The psychosocial impact of HIV infection in women. *J Psychosom Res* 1993; 37:687-96.

Perry, J. Gait Analysis: normal and pathological function . Thorofare: Slack 1992; 524p.

Phelps KR. *Strongyloides* hyperinfection in patients coinfectd with HTLV-I and *S. stercoralis*. *Am J Med.* 1993; 94(4), 447-9.

Pinheiro, S.R.A.A.; Lana, M.A; Proietti A.B.F.C.; Oréface, F.; Martins, M.V.C.L.; Proietti, F.A. HTLV-I associated uveitis, myelopathy, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1995; 53 (4): 777-781.

Pinheiro, S.R.A.A.; Proietti A.B.F.C.; Martins, M.V.C.L.; Proietti, F.A; Oréface, F. Soroprevalência de HTLV-I/II em 53 pacientes com uveíte de causa indeterminada do Ambulatório de uveítes do Hospital São Geraldo (UFMG) – resultados preliminares. *Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil Set.* 1994; Recife.

Pinheiro SRAA & Oréface F. Manifestações oculares no paciente infectado pelo HTLV. In: Proietti ABFC (ed). HTLV-I/II. Belo Horizonte. Fundação Hemominas 1996; 45-49.

Plumelle Y, Edouard A. [*Strongyloides stercoralis* in T-cell leukemia/lymphoma in adults and acquired immunodeficiency syndrome]. *Rev Med Interne* 1996; 17(2), 125-9.

Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, Panelatti G. Effect of *Strongyloides stercoralis* infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* 1997; 107(1), 81-7.

Poiez BF, 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 (USA)* 1980; 77: 7415-9

Poiesz, B.J., Poiesz, M.J. & Choi, D. The human T-cell Lymphoma/leukemia viruses. *Cancer Invest* 2003; 21, 253-77.

Poiesz BJ, Dube S, Choi D, Esteban E, Ferrer J, Leon-Ponte M, de Perez GE, Glaser J, Devare SG, Vallari AS, Schoc G. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. *Transfusion* 2000 Aug; 40(8):924-30.

Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo RC -Detection and isolation of type C retroviruses from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419.

Pombo-de-Oliveira, MS, Carvalho, SM, Borducchi, D., Dobbin, J., Salvador, J., Correa, R.B., Moellman, A., Loureiro, P., Chiattonne, C. & Rios, M. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma* 2001; 42, 135-44.

Pombo-de-Oliveira, MS, Hamerschiack, N., Chiattonne, C. S., and Loureiro, P. HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview, *São Paulo Medical Journal/RPM* 1996; 114,1177-1185.

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Carvalho SMF. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL): características clínico-patológicas e apresentação no Brasil. In: Carneiro-Proietti ABF,ed.. HTLV-I / HTLV-II Cadernos Hemominas vol XI.:3ª ed.Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais 2000; p 76-107.

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiattonne C, Borducchi D, de Carvalho SM, Barbosa HS, Rios M, Sill A, Cleghorn F, Blattner W. Geographic diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer* Oct.1999; 29, 83(3):291-8.

Pombo-de-Oliveira MS, Matutes E, Fanadas LC, Schultz TF, Calabro ML, Nucci M et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet* 1990; 336:987.

Pombo de Oliveira MS, Matutes E, Schultz T, Carvalho SM, Noronha H, Reaves JD et al. T-cell malignancies in Brasil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I positive and negative cases. *Int J Cancer* 1995; 60: 823-7.

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiattonne C, Borduchi D, Carvalho SMF, Barbosa HS, Rios M, Sill A, Cleghorn F, Blattner W. Geographic diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil. *Int J Cancer* 1999;(83):291-298.

Porto AF, Oliveira Filho J, Neva FA, Orge G, Alcantara L, Gam A, Carvalho EM. Influence of human T-cell lymphocytotropic virus type 1 infection on serologic and skin tests for strongyloidiasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65(5), 610-3.

Porto AF, Santos SB, Alcantara L, Guerreiro JB, Passos J, Gonzalez T, Neva F, Gonzalez D, Ho JL, Carvalho EM. HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(2), 424-9.

Poltera, A. A. & Katsimbura, N. Granulomatous Hepatitis due to *Strongyloides stercoralis*. *J. Pathol* 1974; 113: 241-45.

Pombo de Oliveira MS, Carvalho SM, Borducchi D, Dobbin J, Salvador J, Correa RB, Moellman A, Loureiro P, Chiattonne C, Rios M. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. *Leuk Lymphoma.* Jun. 2001;42(1-2):135-44.

Pombo de Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, Cavalcanti Jr GB, Takemoto S, Franchini G. Genetic mutation and early onset of T-Cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leukemia Res* 2002; 26:155-61.

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, et al. I. geographic Diversity of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma in Brazil. *Int Journal of Cancer* 1998 (accepted for publication).

Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt AL, Chiattonne C, Borducci D, Carvalho SMF, Barbosa HS, Rios M, Sill A, Cleghorn F, Blattner W and The Brazilian ATLL Study Group. Geographic diversity of Adult T-cell Leukemia Lymphoma in Brazil. *Int J Cancer* 1999; 83:1-8.

Pombo de Olivera, MS; Loureiro,P; Carvalho,SMF. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATLL): Características Clinicopatológicas e Apresentação no Brasil. In Proietti ABFC ed. HTLV-I e HTLV-II, Cadernos Hemominas 2000; vol. XI. 76-107.

Pombo-de-Oliveira, M.S., Matutes, E., Schulz, T., Carvalho, S.M.F., Noronha, H., Reaves, J.D., Loureiro, P., Machado, C., and Catovsky, D. T-cell malignancies in Brazil. Clinico- pathological and molecular studies of HTLV-I positive and negative cases. *Int J. Cancer* 1995; 60, 823-827.

Pombo-de-Oliveira, M.S., Matutes, E., Famadas, L.C., Schulz, T., Calabro M.L., Nucci, M., Andrada-Serpa, M.J., Tedder, R.S., Weiss, R.A., and Catovsky, D. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brasil and its relation to HTLV-I. *Lancet* 1990; 336, 987-990.

Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W, Jr., Neva FA, Dutra WO, Gollob KJ, Jacobson S, Carvalho EM. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) carriers and is more prevalent in HTLV-1 carriers than in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis.* 2005a. 191(4), 612-8.

Porto MA, Alcantara LM, Leal M, Castro N, Carvalho EM. Atypical clinical presentation of strongyloidiasis in a patient co-infected with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Trop Med Hyg* 2005b; 72(2), 124-5.

Porto MA, Muniz A, Oliveira Junior J, Carvalho EM. [Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(6), 641-9.

Pouliquen, J.F., Hardy, L., Lavergne, A., Kafiludine, E. & Kazanji, M. High seroprevalence of HTLV-I in blood donors in Guyana and molecular and phylogenetic analysis of new strains in the Guyana shelf (Guyana, Suriname and French Guiana). *J Clin Microbiol* 2004; 42, 2020-6.

Primo JRL. Mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia tropical espástica(HAM/TSP) em pacientes com dermatite infecciosa na faixa etária infanto-juvenil. Tese de mestrado, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2005b; 109p.

Primo JRL, Bittencourt AL, Oliveira MFS, Moreno O, Machado M, Brites C: Infective dermatitis and juvenile HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin Infect Dis* 2005a; 41:535-41.

Primo JRL, Brites C, Oliveira MFSP, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective dermatitis and Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in childhood and adolescence. *Clin Infect Dis* 2005; 41:535-541.

Proietti ABCF. HTLV I/II. 3. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais 2000.

Proietti, A. B. de F. C. HTLV – I/II. 3.ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais 2000; 208p. (Cadernos Hemominas; V.XI).

Proietti FA, Caiaffa WT, Carneiro-Proietti ABF, Gonçalves VF, Eller R, Guimarães, MDC. Estudo soropidemiológico. In: Caiaffa, WT. Projeto AJUDE Brasil: Avaliação epidemiológica dos usuários de drogas injetáveis dos projetos de redução de danos (PRD) apoiados pela CN-DST/AIDS. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. (Brasília, Ministério da Saúde 2001.137 – 150).

Proietti, FA, Carneiro-Proietti, ABF, Catalan-Soares, B and Murphy, EL. Global Epidemiology of HTLV-I infection and associated Diseases. *Oncogene* 2005; 24, 6058-6068.

Proietti FA; Lima-Martins MVC; Passos VMA; BRENER S; Carneiro-Proietti ABF. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil [letter]. *Vox Sang* 1994; 67: 77.

Puccioni-Sohler M, Chimelli L, Merçon M, Gonçalves RR, Pimenta G, Bianco C, Rios M, Jacobson S. Pathological and virological assessment of acute HTLV-I-associated myelopathy complicated with encephalopathy and systemic inflammation. *J Neurol Sci*, 2003; 207:87-93.

Puccioni-Sohler M, Kitz B, Felgenhauer K. HTLV-I associated myelopathy in patients from Brazil and Iran: neurological manifestations and cerebrospinal fluid findings. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 213-217.

- Puccioni-Sohler M, Papais-Alvarenga R, de Souza PM, de Franca SC, Gonçalves RR, Jacobson S. Parkinsonism in the course of HTLV-I-associated myelopathy. *Mov Disord* 2005; 20: 613-615.
- Puccioni-Sohler M, Rios M, Bianco C, Zhu SW, Oliveira C, Novis SAP, Pombo-de-Oliveira MS. An inverse correlation of HTLV-I viral load in CSF and intrathecal synthesis of HTLV-I antibodies in TSP/HAM. *Neurology* 1999; 53:1335-1339.
- Puccioni-Sohler M, Rios M, Carvalho SMF, Gonçalves RR, Oliveira C, Correa RB, Novis SP, Pombo-de-Oliveira MS, Bianco C. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology* 2001; 57:725-727.
- Quintas S, Moreno T, Lobo-Antunes N, Levy-Gomes A. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy in infancy. A case report and review of the literature. *Rev Neurol* 2004; 39:1133-6.
- Ratner L, Haseltine W, Patarca R, et al. Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature (Lond.)* 1985; 313:277-284.
- Ratner L, Josephs SF, Jarrett R, Reitz MS JR, Wong-Staal F. Nucleotide sequence of transforming human c-sis cDNA clones with homology to platelet-derived growth factor. *Nucleic Acids Res.* Jul. 25 1985;13(14):5007-18.
- Ratner L, Poiesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a non-endemic region. *Medicine Baltimore* 1988; 67:401-22.
- Rehabilitation Institute Of Chicago. Spinal cord injury: medical management and rehabilitation. Maryland: Aspen 1994; 236 p.
- Rezende SA, Lambertucci JR, Goes AM. Role of immune complexes from patients with different clinical forms of schistosomiasis in the modulation of in vitro granuloma research. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1997; 92(5), 683-7.
- Ribas JGR, Melo GCN. Miopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35:377-384.
- Ribas JG, Melo GC, Catalan-Soares BC et al. HTLV-1 familiar infection: vertical transmission in three generations. P11 in The 11th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related viruses. San Francisco, CA, June 2003.
- Ribeiro Lenzi ME, de Quierez Aranja A, Cuzzi Maya T, et al. Dermatite Infectiva associada ao HTLV-1: relato de caso. *An Bras Derma.* 1996;71:115-118
- Rihet P, Demeure CE, Bourgois A, Prata A, Dessein AJ. Evidence for an association between human resistance to *Schistosoma mansoni* and high anti-larval IgE levels. *Eur J Immunol* 1991; 21(11), 2679-86.
- Rios, M., Khabbaz. R.F., Kaplan, J.E., Hali, W., Kessier, D., and Bianco, C. Transmission of human T-cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV-I screened blood products. *J Infect Dis* 1994; 170, 206-210.
- Ribas, J. G. R.; Melo, G. C. N. de. Miopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002; v.35, n. 4, p. 377-384.
- Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, Cooper ES. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis* 1994; 169(3), 692-6.
- Rodgers, P.E. The clinical features and etiology if the neuropathic syndrome in Jamaica. *West Indian Med J* 1965; 14, 36-47.
- Rodgers-Johnson, P., Gajdusek, D.C., Morgan, O.S., Zaninovic, V., Sarin, P.S. & Graham, D.S. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. (1985). *Lancet*, 2, 1247-1248.

Rodgers-Johnson PEB, Ono SG, Asher DM, Gibbs CJ. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I myelopathy: clinical features and pathogenesis. In: Walksman BH (ed). Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease. Raven Press, New York, 1990; p. 117-130.

Rodríguez W, Misad O, García J, Castro De La Matta, Vallejos C, Casanova L et al. Síndrome leucemia/linfoma T del adulto (ATL) en el Perú. Acta Cancerológica 1994; 3: 7-20.

Román GS, Osame M. Identity of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. Lancet 1988; 1: 651.

Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. Immunol Today. 1991; 12(8), 256-7.

Romero IA, Prevost MC, Perret E, Adamson P, Greenwood J, Couraud PO, Ozden S. Interactions between brain endothelial cells and human T-cell leukemia virus type 1-infected lymphocytes: mechanisms of viral entry into the central nervous system. J Virol 2000, 74 (13):6021-6030.

Roncarolo MG, Gregori S, Levings M. Type 1 T regulatory cells and their relationship with CD4+CD25+ T regulatory cells. Novartis Found Symp 2003; 252 115-27; discussion 27-31, 203-10.

Rosenblatt JD, Zack JA, Chen ISY, Lee H: Recent advances in detection of human T-cell leukemia viruses type I and II infection. Nat. Immun. Cell Growth Regul 1990; 9:143-149.

Rosenblum WI, Brew BJ, Hahn B. Human T-Lymphotropic virus type-I-associated myelopathy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 1992; 23: 513-519.

Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, Newman B, Lee TH, Chafets DM, Murphy EL; HTLV Outcomes Study Investigators. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. J. Infect Dis 2005; 191 (9):1490-1497.

Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. J Exp Med 1911;13:397.

Rudolph DL, Khabbaz RF, Folks TM, Lal RB. Detection of human T- lymphotropic virus type I-II env antibodies by immunoassays using recombinant fusion proteins. Diag Microbiol Infect Dis 1993; 17: 35-9.

Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM, Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. J Infect Dis1996; 173(1), 269-72..

Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Saez-Alquezar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. J Clin Microbiol 1999; 37(5):1324-8.

Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, Vine AM, Witkover AW, Furukawa Y, Izumo S, Arimura K, Marshall SE, Usuku K, Bangham CR, Osame M. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Infect Dis 2004; 190: 1279-1285.

Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Forughipour M, Sabouri Z, Abbaspour Z, Goharjoo ME, Khayami E, Hasani A, Izumo S, Arimura K, Farid R, Osame M. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. J Gen Virol 2005; 86: 773-781.

Sagawa K; Mochizuki M; Masuoka K; Katagiri K; Katayama T; Maeda T; Tanimoto A; Sugita S; Watanabe T; Itoh K. – Immunopathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. J Clin Invest 1995; 95: 852-858.

Said G, Goulon-Groean C, Lacroix C, Feve A, Descamps H, Fouchard, M. Inflammatory lesions of peripheral nerve in a patient with human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. Ann Neurol 1988; 24:275-277.

Saito M, Kondo A, Kato K, Gotoh M. Bladder dysfunction due to human T- lymphotropic virus type I associated myelopathy Urol Int. 1991; 1:69-71.

Saito M, Eiraku N, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, Izumo S, Arimura K, Osame M. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. J Neurol Sci 2005; 232: 29-35.

Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Uzumo S, Osame M. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T-cell phenotype after interferon- α therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Infect Dis 2004; 189: 29-40.

Sakai J. A., Nagaim. Blood 2001; n.1, v.98(5), p.1506-11.

Sakai JA, Nagai M, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. In vitro spontaneous lymphoproliferation in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease: predominant expansion of CD8+ T-cells. Blood 2001; 98: 1506-1511.

Sakamoto, K. M.; Nimer, S. D.; Rosenblatt, J. D.& Gasson, J. C. HTLV-I and HTLV-II tax trans-activate the human EGR-1 promoter through different cis-acting sequences. Oncogene 1992; 7: 2125-2130.

Sakashita A, Hattori T, Miller C, et al. Mutations of the p53 gene in adult T-cell leukemia. Blood 1992;79:477–480.

Sakashita A., Hattori, T., Miller, C.W., Suzushima, H., Asou, N., Takatsuki, K, and Koeffler, H.P. Mutations of the 53 gene in adult T-cell leukemia. Blood 1992; 79, 477-480.

Salemi, M., A.-M. Vandamme, C. Gradozzi, K. Van Laethem, E. Cattaneo, G. Taylor, C. Casoli, P. Goubau, J. Desmyter and U. Bertazzoni.1998a. Evolutionary rate and genetic heterogeneity of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) using new isolates from European injecting drug users. Journal of Molecular Evolution. 46:602-611.

Salemi, M., A.-M. Vandamme, F. Guano, C. Gradozzi, E. Cattaneo, C. Casoli and U. Bertazzoni. Complete nucleotide sequence of the Italian human T-cell lymphotropic virus type I isolate Gu and phylogenetic identification of a possible origin of South European epidemics. Journal of general Virology 1996; 77:1193-1201.

Salemi, M., E. Cattaneo, C. Casoli and U. Bertazzoni. Identification of IIa and IIb molecular subtypes of human T-cell lymphotropic virus type II among Italian injection drug users. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1995; 8:516-520.

Salemi, M., S. Van Dooren, E. Audenaert, E. Delaporte, P. Goubau, J. Desmyter and A.-M. Vandamme. Two new human T-lymphotropic virus type I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have close relatives among African STLV-I strains. Virology 1998b; 246:277-287.

Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF. [The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil] Rev Panam Salud Publica 2003 ;13(2-3):111-6.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:167-183.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:267-283.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:409-452.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:517-534.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:575-590.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 1ª ed. São Paulo; Artes Médicas, 1998:765-786.

Sanchez-Palacios, C., Gotuzzo, E., Vandamme, A.M. & Maldonado, Y. Seroprevalence and risk factors for HTLV-I infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003; 7, 132-7.

Santos TJT, Castro-costa CM, Goubau P et al. Western blot seroindeterminate individuals for HTLV-1/2 in Fortaleza (Brazil): a serological and molecular diagnostic and epidemiological approach. *BJID* 2003; 7:202-207.

Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G: Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:40-50.

Sara Calattini, Sébastien Alain Chevalier, Renan Duprez, Sylviane Bassot, Alain Froment, Renaud Mahieux, and Antoine Gessain Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa *Retrovirology* 2005; 2: 30.

Sarkar G, Sommer SS: Shedding light on PCR contamination. *Nature* 1990; 343:27.

Sarkodie, F., Adarkwa, M., Adu-Sarkodie, Y., Candotti, D., Acheampong, J.W. & Allain, J.P. Screening for viral markers in volunteer and replacement blood donors in West Africa. *Vox Sang* 2001; 80, 142-7.

Sasaki K; Morooka I; Inomata H; Kashio N; Akamine T; Osame M. – Retinal vasculitis in human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 812-815.

Sato K., Maruyama I., Maruyama Y. *et al.* Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I: clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* 1991; 34:714-721.

Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(1), 59.

Sato Y, Shiroma Y. Concurrent infections with *Strongyloides* and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 52(2), 214-24.

Satoh M, Kiyuna S, Shiroma Y, Toma H, Kokaze A, Sato Y. Predictive markers for development of strongyloidiasis in patients infected with both *Strongyloides stercoralis* and HTLV-1. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(3), 391-6.

Satoh M, Toma H, Sugahara K, Etoh K, Shiroma Y, Kiyuna S, Takara M, Matsuoka M, Yamaguchi K, Nakada K, Fujita K, Kojima S, Hori E, Tanaka Y, Kamihira S, Sato Y, Watanabe T. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. *Oncogene* 2002; 21(16), 2466-75.

Satoh M, Toma H, Sato Y, Takara M, Shiroma Y, Kiyuna S, Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 2002; 127(2), 354-9.

Schachter D, Cartier L, Borzutzky A. Osteoporosis in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Bone* 2003; 33: 192-196.

Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, Quinn TC. Coinfection with human T-cell lymphotropic virus type I and HIV in Brazil. Impact on markers of HIV disease progression. *JAMA* Feb 2 1994;271(5):353-7.

Schechter M, Moulton LH, Harrison LH. HIV viral load and CD4+ lymphocyte counts in subjects coinfecting with HTLV-I and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Aug 1 1997;15(4):308-11.

Schreiber, G.B., Murphy, E.L., Horton, J.A., Wright, D.J., Garfein, R., Chien, H.C. & Nass, C.C. Risk factors for Human T-cell Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/II) in Blood Donors: The Retrovirus Epidemiology Donor Study *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14, 263-71.

Schwartz J., Gonzalez J., Rosenberg R. *et al.* Cutaneous T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, cerebral vasculitis, and protein S deficiency in a patient with HTLV-I. *Southern Med J* 1996; 89:999-1000.

Sebastian D., Nayiager S., York D.Y., Mody G.M. Lack of association of Human T-cell lymphotropic virus type 1(HTLV-1) infection and rheumatoid arthritis in an endemic area. *Clin Rheumatol* 2003; 22:30-2.

Seed CR, Margaritis AR, Bolton WV, Kiely P, Parker S, Piscitelli L; Virology Subcommittee of the National Donor and Product Safety Committee, Australian Red Cross Blood Service. Improved efficiency of national HIV, HCV, and HTLV antibody testing algorithms based on sequential screening immunoassays. *Transfusion*. Feb. 2003; 43(2):226-34.

Segurado AA, Domingues RB, Muniz MR, Fink MC, Marchiori PE, Scaff M, Lal RB. Molecular detection and isolation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from patients with HAM/TSP in São Paulo, Brazil. *Clin Diagn Virol* 1998; 9: 17-23.

Seiki, M., S. Hattori, Y. Hyraima and M. Yoshida. Human adult T-cell leukemia virus: completed nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1983; 80:3618-3622.

Seiki, M., A. Hikikoshi, T. taniguchi, and M. Yoshida. Expression of the pX gene of HTLV-1: general splicing mechanism in the HTLV family. *Science* 1985; 228:1532-1534.

Seiki, M., Hattori, S. & Yoshida, M. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79, 6899-6902.

Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus: complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:3618–3622.

Semmes OJ, Burton M & Epperly CD. HTLV-1 Tax and loss of genetic integrity. In *Molecular Pathogenesis of HTLV-1*. (ed. Semmes, O. J. & Hammar skjöld, M-L.), ABI Professional Publications, Arlington, USA, 1999; pp.49-55.

Semmes OJ, Majone F, Cantemir C, Turchetto L, Hjelle B & Jeang K-T. HTLV-1 and HTLV-1I tax: differences in induction of micronuclei in cells and transcriptional activation of viral LTRs. *Virology* 1996; 217 (1): 373-379.

Setoyama M, Mizoguchi S, kanzaki T. Prurigo as a clinical prodrome to Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *British Journal of Dermatology* 1998;138:137-140.

Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T, Kerdel FA, Byrnes JJ. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with noninfectious epithelioid granuloma in the skin: a clinicopathologic study. *Am J Dermatopathol*. 1997; 19:591-5.

Setoyama M, Yamamoto S, Kanzaki T. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Presenting with Digital Ganfrene. *Dermatology* 1997;195:150-152.

Sheremata WA, Benedict D, Squilacote DC, Sazant A, DeFreitas E. High-dose zidovudine induction in HTLV-I-associated myelopathy: safety and possibble efficacy. *Neurology* 1993; 43: 2125-2129.

Sherman M, Driver HS, Devins G, Shapiro C. Assessment of quality of life in patients with chronic hepatitis C using a range of subjective fatigue assessment tools. *Hepatology* 1999; 30:204A.

Sherman, MP; Saksena, N.K.; Dube, D.K.; Yanagihara, R.; Poiesz, B.J. Evolutionary insights on the origin of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-1) derived from sequence analysis of a new HTLV-1 variant from Papua New Guinea. *J. Virol* 1992; 66: 2556-2563.

Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataki S. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy: studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci*. 1991; 106: 186-192.

Shikiya K, Zaha O, Niimura S, Uehara T, Ohshiro J, Kinjo F, Saito A, Asato R. [Clinical study on ivermectin against 125 strongyloidiasis patients]. *Kansenshogaku Zasshi* 1994; 68(1), 13-20.

Shimotohno, K.; Takahashi, Y.; Shimizu, N.; Gojobori, T.; Golde, D. W.; Chen, I. S. Y.; Miwa, M. & Sugimura, T. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82: 3101-3105.

Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79:428-437.

Shimoyama M, and members of the Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Hematol* 1991; 79:428-37.

Shimoyama M., Ota K., Kikuchi M., Yunoki K., Konda S., Takatsuki K., Ichimaru M., Ogawa M., Kimura I., Tominaga S., ET AL. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M.. *J. Clin. Oncol* 1988; 6: 128-141.

Shimoyama M., Ota K., Kikuchi M., Yunoki K., Konda S., Takatsuki K., Ichimaru M., Tominaga S., Tsugane S., Minato K., et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia.. *J. Clin Oncol* 1988; 6: 1088-1097.

Shindo N, Alcantara LC, Van Dooren S, Salemi M, Costa MC, Kashima S, Covas DT, Teva A, Pellegrini M, Brito I, Vandamme AM, Galvao-Castro B. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retrovir* 2002; 18(1):71-7.

Shinzato O, Kamihira S, Ikeda S, Kondo H, Kanda T, Nagata Y, Nakayama E, Shiku H. Relationship between the anti-HTLV-1 antibody level, the number of abnormal lymphocytes and the viral-genome dose in HTLV-1-infected individuals. *Int J Cancer*. 1993; 54:208-12.

Shirabe S, Nakamura T, Tsujino A, Nishiura Y, Furuya T, Goto H, Suenaga A, Nakane S, Yoshimura T, Nagataki S. Successful application of pentoxifylline in the treatment of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1997; 151: 97-101.

Shirono K, Hattori T, Takatsuki K. Prognostic usefulness of Ki-67 antigen expression of adult T-cell Leukemic. *Lancet* 1989; ii: 1044.

Shuh M, Beilke M. The human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): new insights into the clinical aspects and molecular pathogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and tropical spastic paraparesis/HTLV-associated myelopathy (TSP/HAM). *Microsc Res Tech* 2005; 68:176-196.

Silva EA, Otsuki K, Leite AC, Alamy AH, Sa-Carvalho D, Vicente AC. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol* 2002; 66(2):253-7.

Silva MTT. Complexo neurológico do HTLV-I: caracterização clínica e carga proviral nas diversas manifestações neurológicas associadas ao vírus. Tese de doutorado. Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2006.

Silva MTT, Araújo A. Spinal cord swelling in human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1134-1135.

Silva MTT, Leite ACC, Alamy AH, Chimelli L, Andrada-Serpa MJ, Araújo AQC. ALS syndrome in HTLV-I infection. *Neurology* 2005; 65: 1332-1333.

Silva MTT, Mattos P, Alfano A, Araújo AQ. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and health controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1085-1089.

Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus *Clin Transplantation* 1997 ; 11:406-411.

Slaterry JP, Franchini G, Gessain A. Genomic evolution, patterns of global dissemination, and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. *Genome Res*. 1999; 9:525-40.

Smadja D, Bellance R, Cabre P, Kerjean J, Lezin A, Vernant JC. Atteintes du système nerveux périphérique et du muscle squelettique au cours des paraplégies associées au virus HTLV-I; étude de 70 cas observés en Martinique. *Rev Neurol (Paris)* 1995; 151: 190-195.

Smith D, Lucas S, Jacewicz M. Multiple cerebral hemorrhages in HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1993; 43: 412-414.

- Sobesky, M., et al. Coinfection with HIV and HTLV-I and survival in AIDS stage. French Guiana Study. *Presse Med* 2000; 29(8): p. 413-6.
- Sommerfelt MA, Williams BP, Clapham PR, Solomon E, Goodfellow PN, Weiss RA. Human T-cell leukemia viruses use a receptor determined by human chromosome 17. *Science (Wash. DC)* 1988; 242:1557-1559.
- Sonoda J, Koriyama C, Yamamoto S, Kozako T, Li HC, Lema C, et al. HTLV-1 provirus load in peripheral blood lymphocytes of HTLV-1 carriers is diminished by green tea drinking. *Cancer Sci* 2004; 95(7):596-601.
- Sonoda, S. Human Retrovirology: HTLV. Blattner, W. (Ed.). Raven Press: New York; 1990.
- Sonoda S, Osame M, Matsumoto M. Immunological aspects of HTLV-I infections. In: Roman GC, Vernant J-C, Osame M (ed). HTLV-I and the nervous system. Alan R. Liss, New York 1989; p. 277-286.
- Sonoda, S., Yashiki S., Fujiyoshi, T., Arima, N., Tanaka, H., Eiraku, N., Izumo, S., and Osame, M. Immunogenetic factors involved in the pathogenesis of adult T-cell leukemia and HTLV-I associated myelopathy. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992; 39, 81-93.
- Sowa, J.M. Human T-lymphotropic virus I, myelopathy, polymyositis and synovitis: an expanding rheumatic spectrum. *J Rheumatol* 1992; 19, 316-318.
- Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Gomes HR, Vianna LS, Castro LHM, Nóbrega JPS, Bacheschi LA. HTLV-I antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; 48: 441-447.
- Stephen P. Goff -The Retroviruses and Their Replication In: Fields Virology editors-in-chief, David M. Knipe, Peter M. Howley ; associate editors, Diane E. Griffin Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins , USA 2001, chapter 57.
- Stranks G, Height S.E., Mitchell P., Jadayel D., Yuille M.A.R., et al. Deletions and rearrangement of CDKN2 in lymphoid malignancy. *Blood* 1995; 85:893-901..
- Stumpf BP, Proietti ABFC, Proietti FA, Rocha FL. Prevalence of major depression among individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1. Submetido ao Arch Gen Psiq.
- Stumpf BP, Rocha FL, Proietti ABFC. Infecções virais e depressão. Submetido ao J Bras Psiq.
- Suchi, T., Lennert, K., Tu, L.Y, Kikuchi, M., Sato, E., Standeld, A.G., and Feller, A.C. Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T-cell lymphomas : a proposal for their classification. *J Clin. Pathol* 1987; 40, 995-1015.
- Sukasaki K., Maeda T., Arimura K., Taguchi J., Fukushima T., Miyazaki Y., Moriuchi Y., Kuriyama K., Yamada Y., Tomonaga M. Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 87-89.
- Sugimoto M. Interstitial pneumonia in patients with human T-cell lymphotropic virus type-1 infection. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31 Suppl: 36-41.
- Suite M, Jack N, Basdeo-Maharaj K, Edwards J, White F, Blattner W, Bartholomew C. Infective Dermatitis In Trinidad and Tobago. *Aids Res Hum Retroviruses* 1994; 10:447.
- Sumida T., Yohana F., Maeda T., et al. Expression of sequences homologous to HTLV-I tax gene in the labial salivary glands of Japanese patients with Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 545-50.
- Suzumiya J, Sumiyoshi A, Kuroki Y, Inoue S. Crusted (Norwegian) Scabies with adult T-cell leukemia. *Arch Dermatol* 1985 July; 121(&): 903-4.
- Suzuki, t.; Fujisawa, J-I.; Toita, m. & Yoshida, m. the trans-activator tax of human t-cell leukemia virus type 1 (htlv-1) interacts with c-amp-responsive element (cre) binding and cre modulator proteins that bind to the 21-base-pair enhancer of htlv-1. . *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 610-614.
- Sweet, R.D. A pattern of eczema in Jamaica. *Brit J Dermatol* 1966; 78:93-100.

Switzer, W.M., D. Pieniazek, P. Swanson, H.H. Samdal, V. Soriano, R.F. Khabbaz, J.E. Kaplan, R.B. Lal and W. Heneine. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. *Journal of Virology* 1995a; 69:621-632.

Tachi N, Watanabe T, Wakai S, Sato T, Chiba S. Acute disseminated encephalomyelitis following HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1992; 110:234-235.

Tachibana N, Okayama A, Ishihara S, et al. High HTLV-I proviral DNA level associated with abnormal lymphocytes in peripheral blood from asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 1992;51:593-595.

Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-I/II in Japan and the world. In: Yoshida M (ed). *Gann Monograph on Cancer Research*. Japan Science Societies Press, Tokyo 1992; p. 129.

Tajima, K. and The T- and B-cell malignancy study group and co-authors. The 4, h nation- wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (LLcTA) in Japan: estimates of risk of LLcTA and its geographical and clinical features. *Int. J Cancer* 1990; 45, 237-243.

Tajima K, Tominaga S. Epidemiology of adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *Curr Top Microbiol Immunol* 1985;115:53-66.

Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol Jun.* 1985; 15(2):423-30.

Takahashi H, Zhu S, Ijichi S et al: Nucleotide sequence analysis of human T-cell leukemia virus, Type II (HTLV-II) isolates. *AIDS Res and Human Retroviruses* 1993; 9:721-732.

Takatsuki K. Adult T-cell leukemia (ATL): an overview. In: Roman GC, Vernant J-C, Osame M (ed). *HTLV-I and the nervous system*. Alan R. Liss, New York 1989; p. 57-63.

Takatsuki, K. Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir. Immune Defic Syndr. Hum.*

Takatsuki, K., Yamaguchi, K., Kawano, F., Hattori, T., Nishimura, H., Tsuda, H. & Sanada, I. Clinical diversity in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer Res* 1985a; 45, 4644s-4645s.

Takatsuki, K., Yamaguchi, K., Kawano, F., Nishimura, H., Seiki, M. & Yoshida, M. Clinical aspects of ATLL. *Microbiol Immunol* 1985b; 115, 89-97.

Takayanagui OM. Manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-I. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27 (supl IV): 474-477.

Takayanagui OM, Bísaro TA, Covas DT, Machado AA, Sato T, Odashima N, Rios SP, Moura LS, Jardim E. HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) in Ribeirão Preto-SP, Brazil; diagnosis confirmed by polymerase chain reaction. *International Symposium on Etiology and Pathogenesis of Infectious Diseases*. Institut Pasteur - Dakar, Senegal, April 1995; 10-13.

Takayanagui OM, Cantos JS, Jardim E. Tropical spastic paraparesis in Brazil. *Lancet* 1991; 337: 309.

Takayanagui OM, Moura LS, Marques SR, Dutra de Oliveira ALCR, Barreira AA, Marques Jr W. Sympathetic skin response in HTLV-I-associated myelopathy (abstract 71). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10: 231.

Takayanagui OM, Moura LS, Petean FC, Bísaro TA, Covas DT, Osame M. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1997; 48: 1469-1470.

Takayanagui OM, Odashima NS, Milagres ACP, Corrêa RB, Andrade Filho AS, Ferraz AC, Gabbai AA, Castro-Costa CM, Freitas MRG, Nascimento OJM, Almeida SM. Estudo multicêntrico de HAM/TSP no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56 (supl 1): 31.

Takayanagui OM, Odashima NS, Sato T, Bísaro TA, Covas DT, Rios SP, Moura LS, Jardim E. Mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) em Ribeirão Preto-SP; diagnóstico confirmado por polymerase chain reaction. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52 (supl): P-040.

Takayanagui OM, Petean FC, Moura LS, Nascimento MHC, Lira RF, Assis MR. Lack of evidence of HTLV-I and HTLV-II infection in patients with systemic lupus erithematosus. VIII International Conference on Human Retrovirology: HTLV, Rio de Janeiro 1997; Abstracts CS16.

Takemoto, S.; Mulloy, J. C.; Cereseto, A.; Migoni, T-S.; Patel, B. K. E. R.; Matsuoka, M.; Yamaguchi, K.; Takatsuki, K.; Kamihira, S.; White, J. D.; Leonard, W. J.; Waldmann, T. & Franchini, G. Proliferation of adult T-cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 13897-13902.

Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neurovirol. 2003; 9: 29-35.

Takenouchi N, Yao K, Jacobson S. Immunopathogenesis of HTLV-I associated neurologic disease: molecular, histopathologic, and immunologic approaches. Front Biosci 2004; 9: 2527-2539.

Tamiya, S., Matsuoka, M., Etoh, K., Watanabe, T., Kamihira, S., Yainaguchi, and Takatsuki K., Two types of defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in adult T-cell leukemia. Blood 1996; 88, 3065-3073.

Taniguchi A., Takenaka Y., Noda Y. et al. Adult T-cell leukemia presenting with proliferative sinovitis (letter) Arthritis Rheum 1988; 31:1076-1077.

Taruschio G, Santarini F, Sica G, Dragoni C, Migliorini S, Andreone CC et al. Psychiatric disorders in hepatitis C virus related chronic liver disease. Gastroenterol 1996; 110: A1.342.

Taylor GP. Pathogenesis and treatment of HTLV-1 associated myelopathy. Sex. Transm. Inf 1998; 74: 316-322.

Taylor, G.P. The epidemiology of Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I in Europe J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 13 Suppl 1, S8-14.

Taylor GP, Bangham CRM. The role of CTLs in persistent viral infection: cytolytic gene expression in CD8+ lymphocytes distinguishes between individuals with a high or low proviral load of human T-cell lymphotropic virus type 1. J. Immunol 2004; 173: 5121-5129.

Taylor, G.P., Bodeus, M., Courtois, F., Pauli, G., Del Mistro, A., Machuca, A., Padua, E., Andersson, S., Goubau, P., Chieco-Bianchi, L., Soriano, V., Coste, J., Ades, A.E. & Weber, J.N. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38, 104-9.

Taylor GP, Hall SE, Navarrete S, Michie CA, Davis R, Witkov AD, Rossor M, Nowak MA, Rudge P, Matutes E, Bangham CR, Weber JN. Effect of lamivudine on human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) DNA copy number, T-cell phenotype, and anti-tax cytotoxic T-cell frequency in patients with HTLV-1-associated myelopathy. J. Virol 1999; 73 (12):10289-10295.

Taylor GP, Matsuoka M, Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. Oncogene 2005 Sep 5;24(39):6047-57.

Temin TM, Mitzutani S. RNA-directed DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. Nature (Lond.) 1970;226:1211.

Tendler CL, Greenberg SJ, Burton JD, et al. Cytokine induction in HTLV-I associated myelopathy and adult T-cell leukemia: alternate molecular mechanisms underlying retroviral pathogenesis. J Cell Biochem 1991;46:302-311.

Terada K., Katamine S., Eguchi K. et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. Lancet 1994; 344:1116-9.

The association of crusted scabies with human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia/lymphoma. Fletcher V, LaGrenade L, Hanchard B, Carberry C, Cranston B, Blattner W. W.I Med J. 1992; 41 (suppl. I).

Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer* 1994;57:293.

Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion*. 2002; 42(6):780-91.

Tobinai K, Shimoyama M, Tajima K, Kozuru M, Tomonaga M, Araki K ET AL. Deoxycytosine-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study #9109 [Abstract]. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1995; 14:390.

Tohyama J, Kawahara H, Inagaki M, Ohno K, Takeshita K, Egi T. Clinical and neuroradiologic findings of congenital hydrocephalus in infant born to mother with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1992; 42: 1406-1408.

Toma H, Sato Y, Shiroma Y, Kobayashi J, Shimabukuro I, Takara M. Comparative studies on the efficacy of three anthelmintics on treatment of human strongyloidiasis in Okinawa, Japan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31(1), 147-51.

Tomaru U, Ikeda H, Ohya O, Abe M, Kasai T, Yamasita I, Morita K, Wakisaka A, Yoshiki T. Human T lymphocyte virus type I-induced myelopathy in rats: implication of local activation of the pX and tumor necrosis factor- α genes in pathogenesis. *J Infect Dis* 1996; 174: 318-323.

Toro C, Rodés B, Poveda E, Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003; 75: 102-104.

Tschachler E, Franchini G. Infective Dermatitis A Pabulum for Human T-Lymphotropic Virus Type I Leukemogenesis? *Arch Dermatol* 1998; 134:487-8.

Tosswill JH, Taylor GP, Clewley JP et al. Quantification of proviral DNA load in human T-cell leukemia virus type I infections. *J. Virol. Methods* 1998; 75: 21-26.

Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-I associated infective dermatitis: a report of two cases. LaGrenade L, Morgan O St C, Carberry C, Hanchard B, Fletcher V, Gray R, Cranston B, Rodgers- Johnson P and Manns A. *W I Med J*. 1995; 44: 34 – 35.

Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K, Maeda T, Atogami S, Sohda H, Momita S, Jubashi T, Yamada Y, Mine M, et al. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* Feb 1993; 17(2):157-66.

Tsukasaki, K.; Yamada, Y.; Ikeda, S. & Tomonaga, M. - Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer* 1994; 57:293.

Uchiyama T, Ishikawa T & Imura A. Cell adhesion molecules in HTLV-1 infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996; 13 (suppl. 1): S114-S118.

Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K. & Uchino, H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 1977; 50, 481-92.

Umehara F., Izumo S., Nakagawa A., et al. *J. Neuropathol Exp Neurol.* 1993; v.52, p.424.

Umphred, Darcy A. *Reabilitação Neurológica* 4.ed. Barueri, SP : Manole 2004; 1118 p.

United Nations. Disability statistics compendium. New York: United Nations Statistics Division,1990;344p. Disponível em: <http://unstats.un.org/unsd/demographic/sconcerns/disability/disab2.asp>. Acesso em: 11 abr. 2005.

University Hospital of the West Indies, Jamaica. LA Grenade L. *West Indian Medical Journal.* 1997; 46 (suppl. 2):15

Urban JF, Jr., Katona IM, Paul WE, Finkelman FD. Interleukin 4 is important in protective immunity to a gastrointestinal nematode infection in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(13), 5513-7.

Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, Murphy E, Lepère J-F, Buigues R-P, Jolly N, Joubert M, Carles G, Pouliquen J-F, de The G, Moreau J-P & Gessain A. Mother-to-child transmission of HTLV-1: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. Resumos da IX International Conference on Human Retrovirology 1999; Kagoshima, Japão.

Ureta-Vidal, A., Angelin-Duclos, C., Tortevoye, P., Murphy, E., Lepere, J.F., Buigues, R.P., Jolly, N., Joubert, M., Carles, G., Pouliquen, J.F., de The, G., Moreau, J.P. & Gessain, A. Mother-to-child transmission of HTLV-I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers *Int J Cancer* 1999; 82, 832-6.

Ureta-Vidal A, Pique C, Garcia Z, Dehé A, Tortevoye P, Désiré N, Gessain A, Chancerel B, Gout O, Lemonnier FA, Cochet M. Human T-cell leukemia virus Type I (HTLV-I) infection induces greater expansions of CD8 T lymphocytes in persons with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis than in asymptomatic carriers. *J Infect Dis* 2001; 183: 857-864.

Usuku K, Nishizawa M, Matsuki K, Tokunaga K, Takahashi K, Eiraku N, Suehara M, Juji T, Osame M, Tabira T. Association of a particular amino acid sequence of the HLA-DR β 1 chain with HTLV-I-associated myelopathy. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1603-1606.

Usuku K, Sonoda S, Osame M, Yashiki S, Takahashi K, Matsumoto M, Sawada T, Tsuji K, Tara M & Igata A (1988). HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Annals of Neurology* 1988; 23: 143-150.

Vahlne, A., Deleted HTLV-I provirus in blood and cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991; 253, 317-320.

Valle ACF, Galhardo MCG, Leite ACC, Araújo AQC, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, Dobbin JA. Adult T-cell leukaemia/lymphoma associated with HTLV-I infection in a Brazilian adolescent: Case Report. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001; 43:283-6.

Vallejo, A. and A. Garcia-Saiz. Isolation and nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type II in Spain. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1994; 7:517-519.

Vallinoto, A.C., M.O. Ishak, V.N. Azevedo, A.C. Vicente, K. Otsuki, W.W. Hall and R. Ishak. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. *Hum Biol* 2002; 74(5)633-44.

Vallinoto ACR, Santos DEM, Azevedo VN, Ishak MOG, Cavalcante F, Hall W, Ishak R. HTLV-I infection and neurological disease in Belém, Pará, Brazil. VIII International Conference on Human Retrovirology: HTLV, Rio de Janeiro. Abstracts 1997; ED62.

Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, Ellerbrok H, Grassmann R, Hagelberg E, Desmyter J, Vandamme A-M. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus in Latin America. *J Gen Virol* 1998; 79:2695-708.

Vandamme, A. M., M. Salemi, M. Van Brussel, H. F. Liu, K. Van Laethem, M. Van Ranst, L. Michels, J. Desmyter, and P. Goubau. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol* 1998; 72:4327-40.

Vandamme, A.-M. , M.Salemi, M. Van Brussel, H.-F. Liu, K. Van Laethem, M. Van Ranst, L. Michels, J. Desmyter and P. Goubau. African origin of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) supported by a new subtype HTLV-1Id in Zairean Bambuti Efe pygmies. *Journal of Virology*. 1998a.; 72:4327-4340.

Vandamme, A.-M., H.-F. Liu, P. Goubau and J. Desmyter. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology*. 1994; 202:212-223.

Vaz BP, Corrêa R, McArthur JC, Harrison LH, Schechter M. Manifestações neurológicas associadas com co-infecção HTLV-I/HIV-1: achados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52 (supl): O-047.

Vernant JC. HTLV-I. In: Shakir RA, Newman PK, Poser C (ed). Tropical Neurology. Saunders, London 1996; p. 19-35.

Vernant J.C., Buisson G., Magdeleine J. et al. T lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis and Sjögren's syndrome (letter). *Lancet* 1988; 1:177.

Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM, Sanhadji K, Buisson G, De-Thé G. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 1987; 21: 123-130.

Vernant J.C., Smadja D., Deforge-Lasseur C. et al. Vasculitis and neurologic manifestations related to HTLV-1. *Presse Medicale* 1994; 23:1421-5.

Veronesi, R.; Focaccia, R. retrovíruses humanas doenças associadas ao htlv: etiologia, patogenia, patologia clinica, tratamento e prevenção 2002; São Paulo: Atheneu,102 p.

Vidal, A.U., A. Gessain, M. Yoshida, F. Tekai, B. Garin, B. Guillermain, T. Schuls, R. Farid and G. De The. Phylogenetic classification of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *Journal of General Virology*. 1994; 75:3655-66.

Vieira VLF, Barros MR. Mielopatia associada ao HTLV-I: relato de dez casos no Espírito Santo. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52 (supl): P-041.

Vilmer E, Deist F Le, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, Prost Y, Prieur M. Smouldering T lymphoma related to HTLV-I in a Sicilian child. *Lancet* 1985; ii:1301-2. Yawalkar N, Schmid S, Braathen LR, Pichler WJ: Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis. *Brit J Dermatol* 2001; 144:1133-9.

Vine AM, Heaps AG, Kafantzi L, Mosley A, Asquith B, Witkover A, Thompson G, Saito M, Goon PKC, Carr L, Martinez-Murillo F, Wattel E, Mariotti M, Agis F, Gordien E, Le Coeur FF, Prin L, Rouger P, Chen ISY, Wain-Hobson S & Lefrere J-J. Quantification of HTLV-1 proviral copy number in peripheral blood of symptomless carriers from the French West Indies. *J. Acquir. Imm. Def. Synd. Hum. Retrovirol.* 1992; 5: 943-946.

Vogetseder W. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1995; 345:72.

Waclawik AJ, Fadic R, Lotz BP, Beinlich BR, Lewandoski PJ, Sanjak M, Brooks BR. CD8 and CD4 T-cell-mediated polymyositis complicating the HTLV-1 associated myelopathy; quantitative evaluation of corticosteroid treatment. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 115-119.

Wakui H, Masai R, Okuyama S, Ohtani H, Komatsuda A, Toyoshima I, Watanabe S, Sawada K. Development of lupus nephritis in a patient with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 25-29.

Waldmann TA, Goldman CK, Bongiovanni KF, Sharrow SO, Davey MP, Cease KB, Greenberg SJ, Longo DL. Therapy of patients with human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia with anti-Tac, a monoclonal antibody to the receptor for interleukin-2. *Blood* 1988 Nov;72(5):1805-16.

Waldmann TA, Longo DL, Leonard WJ, et al. Interleukin 2 receptor (Tac antigen) expression in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia. *Cancer Res* 1985; 45: 4559s-4562s.

Waldmann T, White J, Goldman C, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood* 1993;82:1701-1712

Walsh, P. C. (Ed.). Campbell's urology. 8. ed. Philadelphia: Saunders 2002; v. 4.

Walshe MM. Infective Dermatitis in Jamaican children. *Br J Dermatol* 1967; 79:229-236

Watanabe A, Kawajiri M, Inkezo K, Osoegawa M, Murai H, Ochi H, Taniwaki T, Kira J. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis accompanied with psoriasis. *J Neurol Sci* 2004; 221: 95-97.

- Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, et al. Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T-cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF-kappa B, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T-cell leukemia. *Blood*, Vol 106, N° 7 (Oct 1), 2005. pp: 2462-71.
- Watanabe T. HTLV-I-associated diseases. *Int J Hematol* 1997; 66: 257-278.
- Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Osame M, Yoshida M: Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein gene in human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carriers and adult T-cell leukemia patients that can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med* 1990, 172:759-765.
- Weiner, W. J.; Goetz, C. G. *Neurologia para o não-especialista*. 4. ed. São Paulo: Santos Ed. 2003; 501 p.
- Wessely S, Pariante C. Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med* 2002; 32:1-10.
- White PD. Do viruses cause depressive illness? *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21:18-20.
- White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry* 1998; 173 :475-481.
- Wielgosz MM, Rauch DA, Jones KS, Ruscetti FW, Ratner L. Cholesterol dependence of HTLV-I infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21 (1): 43-50.
- Williams CKO, Alexander SS, Bodner A, Levine A, Saxinger C, Gallo RC, Blattner WA. Frequency of adult T-cell leukaemia / lymphoma and HTLV-I in Ibadan Nigéria. *Brit J Cancer* 1993; 67:783-786.
- Willy, R.J., et al. Long-term non-progression of HIV-1 in a patient coinfectd with HTLV-II. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999; 35(4): p. 269-70.
- Wilks RJ, La Grenade L, Hanchard B, Campbell M, Murphy J, Cranston B, Blattner WA, Manns A. Sibling adult T-cell leukemia/lymphoma and clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in a Jamaican family. *Cancer* 1993; 72:2700-4.
- Wilks, R., Hanchard, B., Morgan, O., Williams, E., Cranston, B., Smith, M.L., Rodgers-Johnson, P. & Manns, A. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Cancer* 1996; 65, 272-3.
- Wolcott MJ: Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clin. Microbiol. Rev.* 1992; 5:370-386.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, Torimiro JN, Prosser AT, Lebreton M, Mpoudi-Ngole E, McCutchan FE, Birx DL, Folks TM, Burke DS, Switzer WM Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters.. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:7994-9.
- World Health Organization. Report of the scientific group on HTLV-I and associated diseases, Kagoshima, Japan, December 1988: Virus diseases. Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. *Wkly Epidem Rec*. 1989; 49: 382-383.
- Wu E, Dickson DW, Jacobson S, Raine CS. Neuroaxonal dystrophy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: neuropathologic and neuroimmunologic correlations. *Acta Neuropathol (Berl)* 1993; 86: 224-235.
- Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T-cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T-cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695-705.
- Wucherpfennig KW, Höllsberg P, Richardson JH, Benjamin D & Hafler DA. T-cell activation by autologous human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell clones. *Proc. Natl. Acad. Sci . USA*. 1992; 89: 2110-2114.
- Wynn TA, Eltoum I, Oswald IP, Cheever AW, Sher A. Endogenous interleukin 12 (IL-12) regulates granuloma formation induced by eggs of *Schistosoma mansoni* and exogenous IL-12 both inhibits and prophylactically immunizes against egg pathology. *J Exp Med*. 1994; 179(5), 1551-61.

Xu X, Heidenreich O, Nerenberg M. HAM/TSP and ATL: persistent paradoxes and new hypotheses. *J Neurovirol* 1996; 2: 60-69.

Xu X, Heidenrich O, Nerenberg M. Role of kinases in HTLV-I transformation. *Journal of Investigative Medicine* 1996; 44:113-123.

Yakova M, Lezin A, Dantin F, Lagathu G, Olindo S, Jean-Baptiste G, Arfis, Cesaire R. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Retrovirology* 2005; 2 (1): 4.

Yamada Y, Hatta Y, Murata K, et al. Deletions of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15:1778-85.

Yamada Y, Ohmoto Y, Hata T, et al. Features of the cytokines secreted by adult T-cell leukemia (LLcTA) cells. *Leukemia & Lymphoma* 1996 ; 21:443-447.

Yamaguchi, K. Leucemia e Linfoma de Linfócitos-T do adulto. Em Veronesi R ed *Retrovíruses Humanas. Doenças associadas ao HTLV*, Editora Atheneu 2000; 65-69.

Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet* 1994; 343: 213-216.

Yamaguchi K, Kiyokawa T, Nakada K, Yul LS, Asou N, Ishii T, Sanada I, Seiki M, Yoshida M, Matutes E, Catovsky D, Takatsuki K: Polyclonal integration of HTLV-I proviral DNA in lymphocytes from HTLV-I seropositive individuals: An intermediate state between the healthy carrier state and smoldering ATL. *Br J Haematol* 1988; 68:169.

Yamaguchi, K. & Watanabe, T. HTLV-I and adult T-cell leukemia in Japan. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 2, 240-5.

Yamamoto, J.H.; Segurado, A A C.; Cliquet, M. G.; Liacer, P.E.D.; Chamone, D.A F.; Moralez, M.O.S.; Bassit, L.; Saaéz-Alquézar, A; Hirata, C.E.; Olivalves, E.; Kalil, J.; Caldeira, J.A F. HTLV-I and uveitis. A seroepidemiological study in a brazilian population. *Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. Recife. Setembro de 1994.*

Yamamoto J.H.; Hirata CE; Sampaio MW; Souza EC; Nukui Y; Segurato AAC; Olivalves E. Alterações oculares em portadores assintomáticos de HTLV-I. XII Congresso Brasileiro de Prevenção da Cegueira e I Congresso Panamericano de Prevenção da Cegueira. *Arq. Bras. Oftal.*1996; 59(4): 379.

Yamamoto JH; Segurado AA; Hirata CE; Sampaio MW; Souza EC; Nukui Y; Cliquet M; Saéz-Alquézar A; Olivalves E; Mochizuki M. – Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 513-517.

Yamano Y, Chen CJ, Takenouchi N, Yao K, Tomaru U, Li HC, Reiter Y, Jacobson S. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes in CD4+CD25+ T-cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complex-restricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004; 199: 1367-1377.

Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, Takenouchi N, Izumo S, Osame M, Jacobson S. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T-cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2002 ;99(1):88-94.

Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, Tomaru U, Yao K, Grant CW, Maric DA, Jacobson S. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T-cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest.* 2005; 115: 1361-1368.

Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, Kawano Y, Miyano-Kurosaki N, Nakamura M, Baba E, Suzuki J, Yamamoto A, Yamamoto N, Kobayashi T. Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci.* 1997; 147: 135-144.

Yanagihara, R., C.L. Jenkins, A.B. Ajdukiewicz and R.B. Lal. Serological discrimination of HTLV I and II infection in Melanesia (letter). *Lancet* 1991; 337:617-618.

Yao K, Hisada M, Maloney E, Yamano Y, Hanchard B, Wilks R, Rios M, Jacobson S. Human T lymphotropic virus types I and II western blot seroindeterminate status and its association with exposure to prototype HTLV-I. *J Infect Dis* 2006 Feb 1;193(3):427-37.

Yasuda N. Considerations on HAM/TSP: rediscovering Tumaco. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 137-146.

Yasui, C., Kukaya, T., Kobayashi, H., Ohkawara, A. HTLV-I associated myelopathy in a patient with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24, 633-637.

Yin W., Hasunuma T., Kobata T., Sumida T., Nishioka K. Synovial hyperplasia in HTLV-I associated arthropathy is induced by tumor necrosis factor-alpha produced by HTLV-I infected CD68+ cells. *J Rheumatol* 2000; 27:874-881.

Yokoo NAV; Gomes JAP; Sabinelli MAMF; Ciattoni CS; da Silva CPT. Alterações oftalmológicas em pacientes portadores de leucemia (linfoma de células T do adulto (ATL) e paraparesia tropical espástica / mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM). *Arq. Bras. Oftal.* 1997; 60(4): 425.

Yoshida M. Molecular biology of HTLV-1: recent progress. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol* 1996; 13 (suppl. 1): S63-S68.

Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu. Rev. Immunol* 2001; 19: 475-495, 2001.

Yoshida M, Miyosshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 1982; 50:481-492.

Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* April 1984;81:2534-2537.

Yoshida Y, Saiga T, Takahashi H, Hara A. Optic neuritis and human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy: a case report. *Ophthalmologica* 1988; 212: 73-76.

Yoshida Y, Sakamoto Y, Yoshimine A, Maruyama Y, Ikegami N, Inose M, Imamura H, Nakahara K, Nakagawa M, Osame M. Three cases of juvenile onset HTLV-I-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. *J Neurol Sci* 1993; 118: 145-149.

Yoshinaga M, Yashiki S, Oki T et al. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *Jpn. J. Cancer Res* 1995; 86: 649-654.

Yoshimura, K.; Mochizuki, M.; Araki, S.; Miyata, M.; Yamaguchi, K.; Tajima, K.; Watanabe, T. Clinical and immunologic features of human T- cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am J Ophthalmol* 116: 156-163, 1993.

Yoshimura, N.; Chancellor, M.B. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *The Journal of Urology* 2002; v. 168, p. 1897-1913.

Yoshioka A, Hirose G, Ueda Y, Nishimura Y, Sakai K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage of HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1004-1007.

Yasui, C., Kukaya, T., Kobayashi, H., and Ohkawara, A., HTLV-I associated myelopathy in a patient with adult T-cell leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1991;24, 633-637.

Younis I, Green PL. The human T-cell leukemia virus Rex protein. *Front Biosci.* 2005; 10: 431-445.

Zaidi Z, Wahid Z, Cochinala R, Soomro M, Qureishi A. Correlation of the density of yeast *Malassezia* with the clinical severity of seborrheic dermatitis. *J Pak Med Assoc* 2002; 52:504-6.

Zaha O, Hirata T, Uchima N, Kinjo F, Saito A. Comparison of anthelmintic effects of two doses of ivermectin on intestinal strongyloidiasis in patients negative or positive for anti-HTLV-1 antibody *J Infect Chemother.* 2004; 10(6), 348-51.



Zhao LJ & Giam CZ. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) transcriptional activator, Tax, enhances CREB binding to HTLV-I 21-base-pair repeats by protein-protein interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 7070-7074.

Zahidunnabi D, Uchiara J, Terashima K, et al. Efficient intervention of growth and infiltration of primary leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood* 2006; Vol 107, pp: 716-24.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000; 31:1.207-11.

Zella, D., A. Cavicchini, M. Salemi, C. Casoli, F. Lori, G. Achilli, E. Cattaneo, V. Landini and U. Bertazzoni.. Molecular characterization of two isolates of human T-cell leukaemia virus type II from Italian drug abusers and comparison of genome structure with other isolates. *Journal of General Virology* 1993; 74:437-444.

Zhang, H., HIV/HTLV-II Coinfection and CD4+ cell count controlling for plasma HIV viral load in injection drug users in Baltimore. . *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(4): p. 397-8.

Zucker-Franklin D. Non-HIV retroviral associations with rheumatic disease. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:156-162.

Zucker-Franklin D., Pancake B.A., Brown W.H. Prevalence of HTLV-I Tax in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:161-9.

Editoração e Execução Gráfica:
Santa Clara Editora e Produção de Livros Ltda.
Rua Simão Antônio, 1.088 - Cincão
CEP: 32.371-610 - Contagem - MG
Telefax: (31) 3391-0644
Tiragem: 2.000 exemplares.

*Este livro foi impresso em papel reciclado
(miolo em Reciclato 90g e capa em Reciclato 240g)*

