RENATA MIE OYAMA OKAJIMA

**Avaliação da correlação da carga proviral do HTLV-1 e da
quantificação das células CD4⁺ e CD8⁺ entre pacientes
soropositivos assintomáticos, pacientes soropositivos
com dermatoses e pacientes com HAM/TSP**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título
de Doutor em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Sanches Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Simão do Rosário Casseb

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Okajima, Renata Mie Oyama

Avaliação da correlação da carga proviral do HTLV-1 e da quantificação das células CD4⁺ e CD8⁺ entre pacientes soropositivos assintomáticos, pacientes soropositivos com dermatoses e pacientes com HAM/TSP / Renata Mie Oyama Okajima. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.

Orientador: José Antonio Sanches Júnior.

Co-orientador: Jorge Simão do Rosário Casseb.

Descritores: 1.Infecções por HTLV-I 2.Carga viral 3.Paraparesia espástica tropical 4.Dermatite

USP/FM/DBD-360/12

SUMÁRIO

Lista de Abreviações e Siglas

Lista de Quadros

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Doenças associadas à infecção pelo HTLV-1	5
1.1.1	Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)	7
1.1.2	Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)	10
1.1.3	Dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH)	15
1.1.4	Outras dermatoses relacionada à infecção pelo HTLV-1	18
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS	22
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
5	RESULTADOS	29
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÕES	53
8	ANEXOS.....	55
9	REFERÊNCIAS	89

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ATLL	<i>Adult T-cell leukemia/lymphoma</i> – Leucemia/linfoma de células T do adulto
ATLV	<i>Adult-T-cell leukemia/lymphoma vírus</i> - Vírus da leucemia/linfoma de células T do adulto
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CD	Classe de diferenciação
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CMNP	Células mononucleares periféricas
cpm	Células por minuto
CPV	Carga proviral
DD-HTLV-1	Doença dermatológica associada ao HTLV-1
DI	Dermatite infectiva
DIH	Dermatite infectiva associada ao HTLV-1
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EIA	Ensaio imunoenzimático
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAM	Mielopatia associada ao HTLV-1
HAM/TSP	Mielopatia associada ao HTLV-1 / Paraparesia Espástica Tropical
HC/FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> – Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Complexo principal de histocompatibilidade
HLA-A*02*	Antígeno leucocitário halótipo A*02*
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humana
HTLV-1	Vírus Linfotrópico de Células T Humana Tipo 1
HTLV-2	Vírus Linfotrópico de Células T Humana Tipo 2
HTLV-3	Vírus Linfotrópico de Células T Humana Tipo 3

HTLV-4	Vírus Linfotrópico de Células T Humana Tipo 4
IDH	Infective dermatitis associated to HTLV-1
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL- 5	Interleucina 5
IL-10	Interleucina 10
IIER	Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”
INF- γ	Interferon-gama
LIM 56	Laboratório de Investigação Médica 56
LPA	Linfoproliferação
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PHA	<i>Phytohemagglutinin</i> - Fitohemaglutinina
PUVA	Psoraleno + Ultra violeta A
RNA	Ácido ribonucléico
ROC	Receiver Operate Curve
SD-HTLV-1	Skin disease associated to HTLV-1
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T _H 1	Linfócito T <i>helper</i> 1 - Linfócito T auxiliar 1
T _H 2	Linfócito T <i>helper</i> 2 - Linfócito T auxiliar 2
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TSP/HAM	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1
USP	Universidade de São Paulo
WB	"Western-blot"

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos da Dermatite Infecciosa associada ao HTLV-1	16
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Xerose em paciente infectado pelo HTLV-1	33
Figura 2.	Ictiose adquirida no membro inferior de paciente infectado pelo HTLV-1	33
Figura 3.	Ictiose adquirida em paciente infectado pelo HTLV-1	34
Figura 4.	Dermatite seborreica em face de paciente infectado pelo HTLV-1	34
Figura 5.	Dermatite seborreica em paciente infectado pelo HTLV-1	35
Figura 6.	Carga proviral de HTLV-1 e linfoproliferação nos pacientes infectados pelo HTLV-1 demonstradas de acordo com presença de HAM/TSP e/ou de DD-HTLV-1	38
Figura 7.	Curva ROC da carga proviral do HTLV-1 relacionada às doenças dermatológicas associadas ao HTLV-1	39
Figura 8.	Lesão eritemato descamativa em região peri auricular de paciente com diagnóstico de DIH	40
Figura 9.	Lesão eritemato descamativa na região cervical de paciente com diagnóstico de DIH	41
Figura 10.	Descamação na região cervical de paciente com diagnóstico de DIH	41
Figura 11.	Lesão eritemato descamativa em face de paciente com diagnóstico de DIH	42
Figura 12.	Eritema e descamação em face e couro cabeludo de paciente com diagnóstico de DIH	42
Figura 13.	Lesão eritemato descamativa em axila de paciente com diagnóstico de DIH	43
Figura 14.	Crostras aderidas ao couro cabeludo de paciente com diagnóstico de DIH	43
Figura 15.	<i>Rash</i> papular fino em dorso de paciente com diagnóstico de DIH	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Dados clínicos e demográficos em indivíduos infectados pelo HTLV-1	30
Tabela 2.	Dados demográficos de acordo com os achados dermatológicos nos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos ou com diagnóstico de HAM/TSP	31
Tabela 3.	Achados dermatológicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1	32
Tabela 4.	Características dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 de acordo com a presença de doença dermatológica associada à infecção pelo HTLV-1	36
Tabela 5.	Características dos portadores assintomáticos da infecção pelo HTLV-1 de acordo com a presença de doença dermatológica associada ao HTLV-1	37
Tabela 6.	Manifestações dermatológicas e distribuição das lesões nos pacientes com diagnóstico de DIH de início na vida adulta 44	
Tabela 7.	Parâmetros clínicos e imunológicos dos pacientes com DIH de início na vida adulta	45

RESUMO

Okajima RMO. *Avaliação da correlação da carga proviral do HTLV-1 e da quantificação das células CD4⁺ e CD8⁺ entre pacientes soropositivos assintomáticos, pacientes soropositivos com dermatoses e pacientes com HAM/TSP* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 103p.

Introdução: Vírus Linfotrófico de células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH) entre outras doenças, sendo que algumas delas podem ocorrer em associação. Sabe-se que a infecção pelo HTLV-1 pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças de pele. Este estudo avaliou a prevalência das doenças cutâneas em infectados pelo HTLV-1 independente do estado clínico e a relação entre a contagem de células T CD4⁺ e CD8⁺, carga proviral inicial de HTLV-1 e linfoproliferação em grupo de indivíduos portadores assintomáticos da infecção pelo HTLV-1 ou com HAM/TSP, com ou sem doenças de pele associada. **Método:** 193 indivíduos infectados pelo HTLV-1 do ambulatório de HTLV no Instituto de Infectologia Emílio Ribas foram avaliados e submetidos à entrevista, exame dermatológico completo e contagens de células T CD4⁺ e CD8⁺; carga proviral de HTLV-1 e linfoproliferação (LPA) no sangue periférico. **Resultados:** Cento e quarenta e sete pacientes mostraram-se com alguma condição anormal da pele, destes, 116 (79%) apresentaram doença dermatológica associada ao HTLV-1 (DD-HTLV-1) (xerose/ictiose, dermatite seborreica ou dermatite infectiva associada ao HTLV-1), e 21% (n=31) tiveram outros diagnósticos dermatológicos. As DD-HTLV-1 mais prevalentes foram: xerose/ictiose adquirida (49%) e dermatite seborreica (27%). Três pacientes apresentaram DIH de início durante a vida adulta associada à HAM/TSP. Os pacientes com DD-HTLV-1 eram mais velhos (51 vs 47 anos), apresentaram maior prevalência de HAM/TSP (p=0.015), maior carga proviral do HTLV-1 (p=0.009) e linfoproliferação basal de três dias aumentada (p=0.008). As contagens de células T CD4⁺ e CD8⁺ não mostraram diferença estatística quando comparados os grupos com ou sem DD-HTLV-1. Quando os pacientes com HAM/TSP foram excluídos da análise, a carga proviral do HTLV-1 continuou mostrando diferença significativa (p=0,021), enquanto LPA, contagem de células T CD4⁺ e CD8⁺ não mostraram nenhuma diferença. **Conclusões:** Houve uma alta prevalência de doenças de pele (76%) entre indivíduos infectados pelo HTLV-1, independente do estado clínico. Carga proviral inicial do HTLV-1 e idade foram maiores em indivíduos com DD-HTLV-1, mas LPA apresentou aumento apenas em indivíduos com DD-HTLV-1 e HAM / TSP.

Descritores: 1.Infecção pelo HTLV-1 2.Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical 3.Dermatite infectiva associada ao HTLV-1 4.Carga proviral do HTLV-1

ABSTRACT

Okajima RMO. *Correlation of HTLV-1 proviral load and CD4⁺ and CD8⁺ cells quantification from asymptomatic HTLV-1-positive patients, HTLV-1-positive patients with dermatoses and HAM/TSP patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 103p.

Background: Human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the aetiological agent of adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL), HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) and various other clinical conditions. Several of these diseases can occur in association. HTLV-1 infection can increase the risk of developing skin disorders. This study evaluated the prevalence of skin diseases among HTLV-1 infected and the relation between HTLV-1 proviral load, lymphocyte proliferation and CD4⁺ and CD8⁺ T cells count among HTLV-1 infected individuals, regardless of clinical status, with or without associated skin disorders. **Methods:** A total of 193 HTLV-1-infected subjects from the HTLV outpatient clinic at the Emilio Ribas Institute were studied. Patients underwent an interview, a complete dermatological examination, a lymphocyte proliferation assay (LPA), an assay for HTLV-1 proviral load and CD4⁺ and CD8⁺ T cells count. **Results:** A total of 147 patients had an abnormal skin condition; 116 (79%) of these patients also had skin disorder associated with HTLV-1 infection (SD-HTLV-1) (xerosis/ichthyosis or seborrheic dermatitis), and 21% (n=31) of the patients had other dermatological diagnoses. The most prevalent SD-HTLV-1 was xerosis/acquired ichthyosis (49%), followed by seborrheic dermatitis (27%). Three of them had the association of adult onset IDH and HAM/TSP. The patients with SD-HTLV-1 were older (51 vs. 47 years), had a higher prevalence of myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) (p=0.015), higher HTLV-1 proviral load (p=0.009) and had an increased 3-days basal LPA compared with patients without SD-HTLV-1 (p=0.008). The T CD4⁺ and CD8⁺ cells counts did not show significance when compared to SD-HTLV-1 group or individuals without SD-HTLV-1. When HAM/TSP patients were excluded from the analysis, the HTLV-1 proviral load showed a significant difference (p=0.021), while LPA showed no difference, such as T CD4⁺ and CD8⁺ cells counts. **Conclusions:** There was a high prevalence of skin disorders (76%) among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status. Initial HTLV-1 proviral load and age was higher in SD-HTLV-1 individuals, but the LPA showed an increase only in SD-HTLV-1 subjects with HAM/TSP.

Descriptors: 1. HTLV-1 infection 2. HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis 3. Infective dermatitis associated with HTLV-1 4. HTLV-1 proviral load.

1 INTRODUÇÃO

A retrovirologia ganhou notoriedade a partir da descrição do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). No entanto, antes deste evento, este grupo de agentes virais já recebia atenção da comunidade científica por estar relacionado a processos neoplásicos. Os esforços dedicados às pesquisas da retrovirologia levaram, num primeiro momento, à descrição de alguns vírus animais oncogênicos. Na década de 60, Jarret e colaboradores conseguiram isolar um retrovírus de tecidos de gatos portadores de leucemia, estabelecendo assim, o primeiro relato de um retrovírus leucemogênico e que nos mostraram novos conceitos da interação entre vírus e o hospedeiro ¹.

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (Human T-cell lymphotropic vírus type 1 – HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano descrito. Em 1978 nos Estados Unidos, Poiesz et al. isolaram o HTLV-1 a partir de cultura de células mononucleares de um paciente com linfoma cutâneo de células T ^{2, 3}. Paralelamente, pesquisadores japoneses, cultivando células mononucleares de indivíduos com um tipo de leucemia/linfoma de células T, conhecida como ATLL (Adult T-cell leukemia/lymphoma), isolaram um retrovírus que foi denominado de vírus da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLV). Após análises, concluíram tratar-se do mesmo vírus ⁴⁻⁷.

Em 1982, foi descrito um segundo vírus linfotrópico de células T humanas em um paciente com leucemia de células pilosas que apresentava diferenças antigênicas em relação ao HTLV-1 e foi denominado HTLV-2 (Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 2) ⁸.

O HTLV pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* gênero *Deltaretrovirus*. A homologia entre o HTLV-1 e o HTLV-2 varia entre 85 a 65%, de acordo com a região gênica analisada ⁹. Ainda não está provada a associação do HTLV-2 à nenhuma doença humana até o momento, apesar da grande semelhança com o HTLV-1 ^{10, 11}.

O HTLV-1 é classificado em seis subtipos (A-F). O subtipo A (cosmopolita) é o mais disseminado e compreende cinco grupos moleculares: transcontinental, japonês, oeste-africano, norte-africano e afrodescendentes no Peru ¹²⁻¹⁵.

Existem quatro subtipos moleculares do HTLV-2: A-D ^{16, 17}. No sul do Camarões, foram descritos dois novos tipos de HTLV: HTLV-3 e HTLV-4 em população que têm contato com primatas não humanos. Ainda é desconhecida a capacidade destes novos vírus em desencadear doença em seus portadores, bem como a possibilidade de transmissão entre humanos ^{18, 19}.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfóides periféricas, predominantemente linfócitos T CD4+ de memória e linfócitos T CD8+. As células infectadas são transformadas e imortalizadas pelo vírus *in vitro*. O DNA proviral pode ser transmitido de uma célula a outra por proliferação de células infectadas, mas também por um mecanismo de “sinapse viral”, quando o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, facilitando a passagem viral ²⁰.

Assim como os demais retrovírus, o HTLV-1 depende da enzima transcriptase reversa para sua inserção no genoma, na forma de provírus. Estudos sugerem que o HTLV é um vírus pouco replicativo e que as replicações virais *in vivo* devem-se mais à expansão clonal das células infectadas, via mitose, do que via transcrição reversa ^{20, 21}.

O HTLV-1 é um vírus cosmopolita, considerado endêmico no Japão, ilhas da Melanésia, Caribe, América Central, América do Sul e África ^{22, 23}. Calcula-se que 10 a 20 milhões de pessoas estejam contaminadas por este vírus no mundo^{24, 25}, cerca de dois milhões destes infectados estariam no Brasil, o que o tornaria o país com maior número absoluto de infectados pelo HTLV-1 ¹¹.

No Brasil, o HTLV-1 foi inicialmente descrito por Kitagawa et al. em 1986, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande ¹⁰. Doadores de sangue em diferentes cidades brasileiras já foram estudados sobre a prevalência da infecção pelo HTLV-1, demonstrando que pode variar de 0,04% em Santa Catarina; 0,29% no Mato Grosso; 0,32% em São Paulo; 0,9% no Pará; até 1% no Maranhão ¹¹.

As formas de transmissão do HTLV-1 podem ser horizontal: contato sexual, transfusão sanguínea, compartilhamento de agulhas contaminadas entre usuários de drogas injetáveis ou vertical: mãe infectada para o filho durante gestação, parto e principalmente durante amamentação ²⁶.

A forma sexual de transmissão ocorre preferencialmente do homem para a mulher em 60,8%, enquanto a transmissão partindo da mulher para o homem ocorre raramente (0,4%) ^{11, 27}. De acordo com estudo de Hino et. al., crianças amamentadas por mães infectadas pelo HTLV-1 tem risco de infecção entre 10 a 28% e este risco está diretamente relacionado ao tempo de amamentação ²⁸. No Japão, área endêmica para infecção por este retrovírus, houve redução de 80% da transmissão vertical após orientação das mães infectadas a não amamentarem seus filhos ^{26, 28}.

A forma de transmissão entre os retrovírus humanos HTLV-1 e o HIV é a mesma, destacando-se a amamentação como uma via importante de transmissão do HTLV. Admite-se, no entanto, que diferente do que ocorre com o HIV, a transmissão inter-humana do HTLV-1 dependa essencialmente da veiculação de linfócitos infectados ^{20, 29}.

Ferramenta importante para o diagnóstico da infecção pelo HTLV, é o teste sorológico que serve como triagem em banco de sangue no Brasil desde 1993 ³⁰. Uma vez positivo este teste, será necessário uma confirmação que poderá ser realizada pelo teste de *Western-blot* (WB) e/ou reação em cadeia de polimerase (PCR) ou imunofluorescência indireta. O *Western-blot* e a PCR além de confirmatórios, permitem distinguir a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 ^{11, 31}.

1.1 Doenças associadas à infecção pelo HTLV-1

Ainda não se conhece o mecanismo exato pelo qual um portador assintomático da infecção pelo HTLV-1 evolui para doente. Provavelmente esta transformação deva-se a vários fatores, incluindo idade em que acontece a contaminação, via da infecção, fatores imunológicos e genéticos do hospedeiro, além de fatores ambientais ³²⁻³⁶.

Os eventos imunológicos promovidos pela infecção pelo HTLV-1 ainda não estão bem esclarecidos. Acredita-se que a resposta celular desencadeada pelas células T CD8+ seja crucial para a progressão da doença. Fatores imunes e virais como a produção de citocinas e

quimiocinas, citotoxicidade, reações cruzadas, carga viral e fatores genéticos (HLA A2*) são discutidos como iniciadores da patogênese mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)^{37, 38}.

As células T CD4+ também são importantes no processo da patogênese. As citocinas e quimiocinas são proteínas envolvidas em processos inflamatórios, recrutamento de células e destruição tecidual. Com base nas hipóteses sobre o desenvolvimento da TSP/HAM, as células T CD4+ e CD8+ migrariam para o interior do sistema nervoso central (SNC), onde a interação promoveria a produção de citocinas e quimiocinas, provocando a inflamação e a constante destruição de uma região específica do SNC^{39, 40}.

A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH) e a uveíte são doenças que estão claramente associadas ao HTLV-1⁴¹⁻⁴⁴. Dentre elas, as mais estudadas são a ATLL e HAM/TSP. Estima-se que o risco do paciente infectado com HTLV-1 desenvolver ATLL durante sua vida é de 1 a 5%, e para desenvolver HAM/TSP, esta chance varia entre 0,3 a 4%^{35, 45, 46}. No entanto, há evidências de que exista um espectro muito mais amplo de condições associadas à infecção pelo HTLV-1 que inclui doenças neoplásicas, infecciosas e inflamatórias^{32, 34}.

Alguns estudos revelam que a carga proviral no sangue periférico bem como a linfoproliferação de pacientes portadores de algumas destas doenças são maiores quando comparadas aos portadores assintomáticos, portanto, poderiam ser usadas como indicadores de progressão da infecção assintomática para as doenças relacionadas à retrovirose em questão^{38, 47-49}.

1.1.1 Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)

A ATLL é uma neoplasia de células T com etiologia associada à infecção pelo HTLV-1. Foi associada à infecção por este retrovírus após demonstração da integração monoclonal do DNA proviral ao genoma das células neoplásicas^{42, 50}. Compromete cerca de 1 a 5% dos infectados pelo HTLV-1, preferencialmente adultos, com discreto predomínio pelo sexo masculino, apesar de existirem casos descritos em crianças^{51, 52}.

As lesões cutâneas são comumente associadas a casos de doença disseminada, no entanto, uma forma lentamente progressiva que se apresenta somente com lesões de pele foi descrita como uma variante “smouldering” da ATLL^{53, 54}.

É classificada em quatro grupos segundo Shimoyama (1991)⁵³:

- ATLL “smouldering” – indolente (5%): caracterizada pelo início gradual de lesões cutâneas, incluindo eritema, pápulas e nódulos. Linfadenopatia pode ser evidente e uma minoria dos pacientes tem envolvimento hepático e esplênico. Pequeno número de células neoplásicas circulantes são encontradas;
- ATLL crônica (20%): associada à alta incidência de linfadenopatia e acometimento esplênico. Lesões cutâneas são comuns e envolvimento de medula óssea é frequente. Poucas células neoplásicas circulantes são encontradas. Pode se transformar em doença aguda fulminante;
- ATLL linfomatosa (20%): marcada linfadenopatia com ausência de fase leucêmica;

- ATLL aguda (55%): usualmente se apresenta com início abrupto. Os sintomas incluem fadiga, febre e perda de peso associados a manifestações cutâneas localizadas ou generalizadas, tais como: eritrodermia, máculo-pápulas, placas e tumorações. Outras manifestações incluem linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e até mesmo envolvimento de outros sítios, como osso, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. O sangue periférico revela leucocitose com grande número de células neoplásicas circulantes.

A forma de ATLL tumoral primária cutânea, originalmente não faz parte da classificação descrita anteriormente. É semelhante à forma “smouldering – indolente, mas com curso clínico mais agressivo sendo sugerida sua inclusão na classificação das formas clínicas de ATLL por Bittencourt e colaboradores (2007) ⁵⁵. A maioria dos pacientes com a forma aguda da ATLL, apresentam quadro com leucemia, linfadenopatia, organomegalia, hipercalcemia e, em cerca de 50% dos casos, lesões cutâneas caracterizadas por nódulos ou tumorações (33%), pápulas (22%) ou placas (19%). As variantes crônicas e “smouldering” frequentemente se expressam com lesões cutâneas que se assemelham à micose fungóide, no entanto, as células T neoplásicas circulantes são raras ou ausentes ⁵⁶.

Ao exame histopatológico, a ATLL apresenta infiltrado de células linfóides superficial ou mais difuso, podendo exibir epidermotropismo bem marcante e formação de microabcessos de Pautrier, assemelhando-se à

micose fungóide ou *Síndrome de Sèzary*. As lesões cutâneas na variante “smouldering” apresentam discreto infiltrado dérmico, com pouca atípia. Os linfócitos neoplásicos podem variar desde células médias com núcleos irregulares, cromatinas condensadas e citoplasmas inconspícuos a células grandes com núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasma abundante^{32, 57}.

As células T neoplásicas expressam fenótipo CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7- e CD8-. Em alguns poucos casos podem mostrar-se CD4- e CD8+ ou ainda CD4+ e CD8+⁵⁸.

Os critérios diagnósticos de ATLL são⁵⁹:

1. Presença de anticorpos séricos para HTLV-1;
2. Comprovação citológica ou histopatológica de linfoma/leucemia de células T maduras com expressão de antígenos de superfície CD4 e CD25;
3. Presença de linfócitos anômalos no sangue periférico, sobretudo das “flowers cells”;
4. Demonstração da integração monoclonal do HTLV-1.

O prognóstico nos pacientes com ATLL depende principalmente do subtipo clínico. O tratamento da ATLL na maioria dos casos é feita com quimioterapia sistêmica. Nas formas crônica e “smouldering”, terapia restrita à pele como nos casos de micose fungóide podem ser indicadas. Associações de interferon alfa 2a, principalmente ao PUVA e o uso de antiretrovirais como a zidovudina parecem trazer benefícios⁶⁰.

1.1.2 Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

A HAM/TSP é definida como uma doença desmielinizante, crônica e progressiva que acomete a medula espinhal, geralmente de início insidioso e associada a graus variáveis de disfunções motoras, esfinterianas e sensitivas. Acomete cerca de 1 a 5% dos infectados pelo HTLV-1, com maior incidência nas mulheres entre a quarta e quinta décadas de vida ^{38, 43, 46}. O risco de desenvolver HAM/TSP está relacionado com a carga proviral elevada e a presença do haplótipo DRB1*0101 ^{38, 61}.

Foi na Martinica, em 1985, em pacientes com quadro de mielopatia que se detectou presença de anticorpos IgG contra o vírus HTLV-1 no soro de 68% destes indivíduos. Esta mielopatia foi denominada de paraparesia espástica tropical (TSP), e sugerido que o HTLV-1 fosse seu agente etiológico ⁴³. Neste mesmo ano, estes mesmos achados foram descritos em pacientes na Jamaica e da Colômbia ⁶².

Em 1986, Osame et al. relataram doença semelhante no sul do Japão e a chamaram de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM) ⁴⁴. Em seguida, verificou-se que tratavam-se da mesma doença e adotada nomenclatura de HAM/TSP ⁶³. No Brasil, os primeiros relatos confirmados de HAM/TSP foram feitos por Martins-Castro et. al., em 1989 em São Paulo, ao detectarem anticorpos anti-HTLV-1 em pacientes com mielopatia crônica ⁶⁴.

O mecanismo fisiopatológico da HAM/TSP ainda não está esclarecido. Acredita-se que o processo fisiopatológico desta doença,

apresente fase inflamatória, seguida por fase degenerativa. Inicialmente o vírus infecta as células que formam a barreira hematoencefálica, levando a uma perda funcional, permitindo um aumento da passagem de linfócitos infectados e perda da homeostase do sistema nervoso central ^{65, 66}. Progressivamente ocorre um processo de degeneração da substância branca, particularmente do trato córtico-espinhal lateral com pouco envolvimento da substância cinzenta. Nos casos de longa duração ou mais avançados, a degeneração predomina sobre a inflamação ⁶⁷.

Do ponto de vista histopatológico, existe o comprometimento da medula espinhal torácica, com espessamento leptomeníngeo e atrofia medular em diferentes graus. Os achados histopatológicos incluem infiltração linfocitária perivascular, desmielinização, degeneração axonal e das células gliais. A intensidade da reação inflamatória está relacionada com a duração da doença. Com a progressão da doença, foi observado que o processo de degeneração predomina sobre a inflamação ^{68, 69}.

A intensidade da reação inflamatória pode estar relacionada com a duração da doença, ou seja, na fase inicial, ocorre um processo meningo-mielítico com proliferação capilar e infiltrado linfomonocitário acometendo, predominantemente, a região torácica da medula espinhal. Progressivamente, ocorre uma degeneração da substância branca, particularmente, do trato córtico-espinhal lateral, com pouco envolvimento da substância cinzenta ⁶⁹.

As células T e monócitos são encontrados em alta porcentagem nesta região, acredita-se que a migração celular é devido à produção de diversas

citocinas e quimiocinas pro-inflamatórias, mas não foi encontrada evidência de malignidade nas células migratórias^{39, 40, 70}. Porém, as células inflamatórias podem envolver a parede vascular acarretando vasculite e gliose perivascular⁷¹.

O predomínio de anormalidades na coluna lombar da medula torácica pode ser explicado pelo processo hemodinâmico do fluxo sanguíneo desta região. No encéfalo de pessoas com TSP/HAM, observam-se áreas de inflamação perivascular na substância branca central e, menos comum, no cérebro e no tronco encefálico^{39, 40}. Aye et al. sugeriram que as alterações inflamatórias se estendem a todo o sistema nervoso central⁷².

Existem três teorias diferentes descritas que provocariam estas alterações: teoria da toxicidade direta, teoria da autoimunidade e teoria do dano circunstante. De acordo com a 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^{70, 73, 74}. Na teoria da autoimunidade, um antígeno do hospedeiro seria confundido com um antígeno do HTLV-1 o que levaria a um processo inflamatório e consequente lesão neural⁷⁵. A terceira hipótese é a da teoria do dano circunstante que envolve linfócitos T CD4+ infectados e linfócitos T CD8+ específicos contra a proteína viral tax, os quais migrariam para o interior do sistema nervoso central, onde a interação promoveria a produção de citocinas, inflamação e destruição tecidual^{37, 76, 77}.

Clinicamente, a HAM/TSP caracteriza-se por uma paraparesia com espasticidade, comumente assimétrica, comprometimento preferencialmente dos músculos proximais dos membros inferiores e associação a sinais de liberação piramidal como o sinal de Babinski, hiperreflexia e clônus. Sintomas urinários como noctúria, urgência e incontinência urinária, disúria, sensação de esvaziamento incompleto vesical e de esforço miccional, além de disfunção erétil são achados frequentes nos pacientes com diagnóstico de HAM/TSP. Destaca-se a bexiga neurogênica como um sinal precoce da doença. Seu diagnóstico segue os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ^{78, 79} (Anexo A)

Ainda não há tratamento eficaz para a HAM/TSP. Os tratamentos oferecidos têm objetivo de controlar a resposta imune do doente ou ainda, diminuir a carga dos antígenos virais e com isso, aliviar os sintomas, melhorar a qualidade de vida e diminuir a velocidade de progressão da doença ³⁴.

São descritos como tratamentos da HAM/TSP, o uso prednisolona via oral e pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa obtendo melhora fugaz do quadro clínico ⁸⁰. Foram estudados tratamentos com drogas antivirais como a zidovudina e lamivudina sem resultados satisfatórios e mais recentemente foi publicado estudo usando o valproato no tratamento da HAM/TSP que resultou em diminuição da carga viral ^{81, 82}.

Existem poucas opções até o momento para o tratamento da HAM/TSP e mostrando resultados muitas vezes abaixo do esperado. Apesar dessas dificuldades, os corticosteróides têm sido relatados como vantajosos, sobretudo para os pacientes em fase inicial da instalação dos sintomas da

HAM/TSP⁸⁰. A repetição mais frequente da pulsoterapia poderia trazer benefícios, com melhora de 30% nos sintomas neurológicos, no entanto, não há estudos que definam a dose e modo de tratamento com pulsoterapia usando metilprednisolona⁸³. Gamagloblina, interferon α , interferon- β 1a, heparina, pentoxifilina, danazol e plasmaferese também foram usados no tratamento da HAM/TSP, mas necessitam de seguimentos mais prolongados para melhor avaliação⁸⁴⁻⁸⁷.

Comparado aos pacientes soropositivos assintomáticos, os pacientes com HAM/TSP apresentam maior carga viral no sangue periférico, maior produção de citocinas inflamatórias como o interferon gama e TNF- α , além de maior frequência de células T CD8+ HTLV-1 específicas^{38, 48, 82}. Esses achados podem ser usados como marcadores de risco para doenças associadas ao HTLV-1.

Apesar da carga proviral elevada no sangue periférico estar relacionada à HAM/TSP este dado isoladamente não consegue diagnosticar ou informar prognóstico da doença, visto que alguns pacientes com HAM/TSP apresentam baixa carga proviral, e pacientes assintomáticos podem apresentar carga proviral alta^{88, 89}.

Outros fatores podem contribuir para a evolução de infecção pelo HTLV-1 para doença, por exemplo, a via de contaminação pode desempenhar papel quanto à velocidade de progressão da doença, sendo mais rápida nos pacientes que se contaminaram através de transfusão de sangue⁷⁹. Apesar da HAM/TSP ser uma doença de baixa letalidade, a possibilidade de levar à incapacidade permanente, a torna um sério problema de saúde pública.

1.1.3 Dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH)

Em 1966, Sweet descreveu um padrão de eczema em crianças jamaicanas, sem associação com atopia ou história familiar, que denominou de dermatite infectiva ou infecciosa (DI)⁹⁰. No ano seguinte, Walshe relatou casos adicionais e demonstrou a associação desta manifestação cutânea à infecção por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus* beta hemolítico⁹¹. Em 1990, esta condição clínica foi relacionada à infecção pelo HTLV-1⁴¹.

A DIH é considerada doença rara, com exceção na Jamaica, onde pode corresponder a 10% dos eczemas infantis. Para Maloney e cols, a probabilidade de desenvolvimento de DIH em crianças infectadas pelo HTLV-1 é de 0,4%. Geralmente inicia-se após os 18 meses de idade, com frequência pouco maior no sexo feminino⁹²⁻⁹⁵.

O quadro clínico de DIH é caracterizado por lesões eritemato-descamativas ou crostosas, exudativas e infectadas envolvendo couro cabeludo, regiões retro-auriculares, paranasais, inguino-crurais e pescoço. Crostas nas narinas e rinorréia aquosa podem estar presentes, mas não apresentam caráter persistente^{93, 96, 97}.

Os critérios diagnósticos da DIH são divididos em critérios maiores e menores (Quadro 1). Dos cinco critérios maiores, quatro são necessários para o diagnóstico, sendo obrigatórios os critérios 1, 3 e 5; e para preencher o critério 1, o envolvimento de ao menos duas áreas se faz necessário^{93, 96}.

Quadro 1. Critérios diagnósticos da Dermatite Infectiva associada ao HTLV-1^{93, 96}

Critérios Maiores	
1	Eczema do couro cabeludo, axila, região inguinal, retro auricular, pavilhão auricular, pele paranasal e/ou pescoço
2	Coriza crônica com ausência de rinite e/ou crostas nas narinas
3	Dermatite crônica, rapidamente responsiva a antibióticos, entretanto, com recidiva precoce após interrupção do tratamento
4	Início precoce na infância
5	Sorologia positiva para HTLV-1
Critérios Menores	
	Culturas da pele ou narinas positivas para <i>Staphylococcus aureus</i> e/ou <i>Streptococcus</i> β hemolítico
	Rash papular fino e generalizado
	Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermopática
	Anemia
	Elevação da velocidade de hemossedimentação
	Hiperimunoglobulinemia (IgD and IgE)
	Elevação da contagem de CD4+, CD8+ e razão CD4/CD8

Apesar da DIH classicamente ser descrita como doença que acomete crianças, existem atualmente relatados dez casos de DIH com início na vida adulta, nove deles, no Brasil ⁹⁸⁻¹⁰¹.

O tratamento é realizado principalmente com antibióticos sistêmicos, anti-histamínicos orais, corticóides tópicos e xampus ceratolíticos, mas é freqüente a recidiva após suspensão da medicação. O antibiótico de escolha é a associação de sulfametoxazol e trimetropim ⁹².

O diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a dermatite atópica e dermatite seborreica. A DIH pode apresentar prurido, mas com menor intensidade que a dermatite atópica, difere da faixa etária de maior prevalência da dermatite seborreica, apresentam lesões exudativas e fétidas, além de boa resposta ao tratamento com antibióticos ⁹².

O exame histopatológico não é capaz de fazer diagnóstico de DIH, mas é ferramenta importante para o diagnóstico diferencial com outras doenças inflamatórias e neoplásicas. O quadro histológico é de uma dermatite espongiosa ou dermatite crônica. Eventualmente apresenta epidermotropismo de linfócitos disposto ao longo da camada basal, coleção destas células na epiderme imitando abscesso de Pautrier, microabscessos de Munro e pústulas de Kogoj. Na presença destes achados, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com micose fungóide e psoríase ¹⁰².

Esta observação corrobora com a hipótese defendida por La Grenade et al de que a DIH resultaria de uma imunossupressão induzida pelo HTLV-1, provavelmente resultante da infecção congênita ou perinatal ao sistema imune imaturo, e que esta doença seja uma fase pré-leucêmica da ATLL com longo período de incubação ^{31, 97, 103}.

1.1.4 Outras dermatoses relacionada à infecção pelo HTLV-1

Apesar da DIH hoje constituir a única doença dermatológica comprovadamente relacionada à infecção pelo HTLV-1, existem relatos de outras dermatoses que acometem os pacientes soropositivos e assintomáticos quanto à infecção pelo HTLV-1, e principalmente nos portadores de ATLL e HAM/TSP^{31, 104, 105}.

As manifestações cutâneas mais comuns nos pacientes com HAM/TSP e nos soropositivos assintomáticos são a xerodermia/ictiose adquirida, dermatofitoses e dermatite seborreica^{31, 104-106}. Eritema palmar persistente, escabiose, dermatite de contato, foliculite decalvante, vitiligo, herpes simples, fotossensibilidade, farmacodermia e calosidades plantares também são descritos nesses pacientes^{11, 31, 104, 105}.

Nobre et al confirmaram a sorologia positiva para HTLV-1 com achado do vírus na pele de pacientes soropositivos assintomáticos e portadores de HAM/TSP, usando a técnica de PCR, em 100% dos casos analisados¹⁰⁷. Outros autores descreveram o achado do HTLV-1 em glândulas sudoríparas, células epiteliais e endotélio vascular em pacientes com ATLL¹⁰⁸. A presença do HTLV-1 na pele desses pacientes pode tratar-se apenas de consequência da migração dos linfócitos infectados¹⁰⁴, ou estar relacionada com a etiopatologia das doenças cutâneas. Demonstrou-se ativação queratinocítica provavelmente decorrente da estimulação produzida pelos linfócitos infectados pelo HTLV-1 em pacientes portadores de HAM/TSP, o que poderia alterar função destas células cutâneas e consequentemente provocar doença dermatológica¹⁰⁶.

Existem descritas algumas classificações para as doenças dermatológicas, mas até o momento não há consenso entre elas. A primeira foi descrita em 1996, por Ruenda e Balnck, que classificava em lesões associadas à presença de células infectadas pelo HTLV-1, entre neoplásicas e inflamatórias e lesões associadas à imunossupressão. Em 2000, La Grenade usou uma classificação semelhante, acrescentando um terceiro grupo de lesões inespecíficas e em 2004, Nobre et al, publicaram um classificação que divide as lesões em: diretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1; indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1 (produção de citocinas, imunossupressão, alterações neurológicas e outros mecanismos indiretos) e lesões inespecíficas ³¹.

Infelizmente, poucos estudos foram feitos baseados em uma coorte com um grande número de indivíduos infectados pelo HTLV-1 e as suas manifestações na pele. Assim, estudar a prevalência e fatores prognósticos, como a carga proviral do HTLV-1 e linfoproliferação, que poderiam está relacionadas com as manifestações cutâneas deste vírus, tornam-se necessários.

Deste modo, este estudo visa preencher uma lacuna nesta área, que busca determinar a importância das doenças dermatológicas associadas ao HTLV-1 (DD-HTLV-1) nos portadores assintomáticos e naqueles com HAM/TSP. A importância do reconhecimento destas lesões cutâneas pode beneficiar o indivíduo portador no sentido de mostrar correlação com agravos sistêmicos. Isto poderá ajudar a promover diagnóstico e tratamento precoce, além da promoção de cuidados preventivos para reduzir risco de transmissão da infecção pelo HTLV-1.

2 OBJETIVOS

1. Identificar quadros dermatológicos e a frequência com que acometem a população estudada;
2. Avaliação da carga de DNA proviral dos pacientes infectados pelo HTLV-1 e sua relação com o quadro dermatológico;
3. Análise da linfoproliferação e a correlação com quadro dermatológico;
4. Análise das subpopulações de células CD4⁺ e CD8⁺ e a correlação com quadro dermatológico.

3 MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo observacional no período de janeiro de 2008 a julho de 2010 em indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV-1, assintomáticos e portadores de HAM/TSP, da coorte de infectados pelo HTLV do ambulatório de HTLV do Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Esta coorte é seguida há 15 anos e tem suporte de médicos infectologistas, neurologistas, profissionais de enfermagem e assistência social. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o primeiro, composto por pacientes soropositivos e assintomáticos quanto à infecção por este retrovírus, enquanto o segundo, formado por pacientes com diagnóstico de HAM/TSP.

Após esclarecimento sobre a pesquisa, consentimento para participação da mesma e aprovação das Comissões de Ética Médica e Ética em Pesquisa do IIER (Parecer na comissão científica número 40/08 do protocolo de pesquisa número: 15/08 - anexo B) e Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP (Protocolo de pesquisa CAPPesq nº 0957/08 - anexo C), esses pacientes foram submetidos à entrevista, exame dermatológico completo e coleta de material para exames laboratoriais. Durante a entrevista, os pacientes foram questionados quanto a dados demográficos, epidemiologia relacionada à infecção pelo HTLV, doenças associadas e tratamentos utilizados.

Todos os pacientes foram submetidos a exame físico completo de pele, mucosas e anexos cutâneos, realizados por um mesmo médico

dermatologista (R.M.O.O.). O exame dermatológico teve o objetivo de diagnosticar qualquer doença cutânea presente no momento da avaliação. Na impossibilidade de firmar o diagnóstico da doença dermatológica apenas com o exame clínico, foram realizados exames complementares como exame micológico direto, bacterioscopia ou exame anatomopatológico de fragmento da lesão cutânea obtido a partir de biópsia.

De acordo com estudos prévios, as seguintes doenças dermatológicas foram consideradas como associadas ao HTLV-1 (DD-HTLV-1): xerose/ictiose adquirida, dermatite seborreica e dermatite infectiva associada ao HTLV-1 ^{41, 96, 104, 105}.

Os pacientes da coorte foram submetidos a estudos laboratoriais, os quais incluíram: testes diagnósticos e confirmatórios da infecção pelo HTLV-1, linfoproliferação, contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+ e carga proviral de HTLV-1 no sangue. A infecção pelo HTLV-1 foi diagnosticada pelo teste de ELISA e confirmada pelo *Western Blot* e/ou PCR, os quais são capazes de distinguir HTLV-1 do HTLV-2 ¹⁰⁹.

O diagnóstico de HAM/TSP foi realizado por neurologistas, baseado nos critérios diagnósticos propostos pela OMS ⁷⁸ (Anexo A), assim como o diagnóstico da dermatite infectiva associada ao HTLV-1 seguiu critérios diagnósticos pré-estabelecidos (Quadro 1) ^{93, 96}.

A pesquisa de linfoproliferação (LPA) foi realizada usando células mononucleares do sangue periférico (CMNP), conforme metodologia descrita previamente por Benard et al. ¹¹⁰, a partir de amostra de 10 ml de sangue periférico heparinizados de cada paciente e controle.

As CMNP foram então isoladas utilizando gradiente de Ficoll-Hypaque (Pharmacia, New Jersey, EUA), lavadas duas vezes em solução salina estéril e ressuspensas em meio RPMI 1640 (Difco, NY, EUA). As células foram pulsadas com timidina tritiada (0,5 mCi/ml, Amersham Int., Inglaterra) durante 18 horas e, em seguida, as células foram colhidas usando um método semi-automático e contadas em um contador beta (Beckman, Coulter, Fullerton, CA, EUA) ¹¹⁰. Para cada paciente, foram realizadas médias de contagem por minuto (cpm) das amostras em triplicata.

Para determinar as contagens de células T CD4+ e CD8+, amostras de sangue total foram coletadas em tubos com EDTA e submetidas a citometria de fluxo (Coulter ® épicos ® XL-Fluxo MCLÔ Citômetro - Beckman Coulter, Fullerton, CA), utilizando anticorpos monoclonais humanos anti-CD3, anti-CD4 e anti-CD8, marcados com fluorocromo.

Os resultados das quantificações das primeiras cargas provirais de HTLV-1, realizadas nos pacientes, estavam disponíveis na base de dados do Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências (LIM-56) da FMUSP. Os níveis quantitativos de DNA proviral foram detectados em tempo real utilizando método de PCR automatizado, utilizando sondas de *TaqMan* para o gene *pol*. O gene da albumina serviu como controlo interno genômico, e células MT2 foram utilizadas como um controle positivo. Os resultados são relatados como cópias/10.000 CMNP, e o limite de detecção foi de 10 cópias ⁴⁸. Esses testes foram realizados no Laboratório de Investigação Médica em Dermatologia e Imunodeficiências (LIM-56) da FMUSP.

As informações referentes aos resultados dos exames laboratoriais foram obtidas a partir do prontuário dos pacientes estudados. Os valores da carga proviral do HTLV-1, linfoproliferação de três dias, contagem de linfócitos T CD4+, CD8+ e a relação CD4/CD8 foram realizados em todos os pacientes com diagnóstico confirmado de infecção pelo HTLV-1, em acompanhamento no ambulatório do IIER. Esses testes foram feitos no primeiro atendimento pós-confirmação da infecção pelo HTLV-1 e inclusão na coorte. A carga proviral de HTLV-1 e a LPA são realizadas rotineiramente e periodicamente, em intervalos de 12 meses.

Aspectos Éticos

Somente aqueles pacientes que compreenderam e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), onde foram descritos seus direitos e confidencialidade do conteúdo da pesquisa, participaram e tiveram seus dados utilizados neste estudo.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes grávidas, indivíduos coinfectados pelo HIV, HTLV-2 e aqueles com diagnóstico inconclusivo de HAM/TSP (Síndrome intermediária).

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o software SPSS 17.0. As variáveis independentes foram comparadas pelo test T de Student e ANOVA (variáveis de distribuição normal) ou Mann-Whitney (variáveis que não apresentaram distribuição normal), e as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de χ^2 . Carga proviral do HTLV-1 foi transformada em log para se que se obtivesse uma distribuição normal da variável. Correlações entre carga proviral do HTLV-1, LPA e DD-HTLV-1 foram realizadas utilizando a correlação de Spearman. Os dados são expressos como média $\pm$ desvio padrão (variáveis de distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis que não apresentaram distribuição normal). A significância estatística foi indicada por valores $p < 0,05$.

Para estabelecer o ponto de corte entre a carga proviral e as doenças dermatológicas associadas ao HTLV-1 foi utilizada a curva ROC, optando por um critério mais estrito, ou seja, priorizando a especificidade mais elevada. A curva ROC é método estatístico gráfico classificatório onde a partir de um ponto de corte são estabelecidos valores de sensibilidade e especificidade. Considera-se válida a curva ROC quando a área sob a curva é, no mínimo, superior a 0,5, sendo que quanto mais próximo de 1, melhor a relação sensibilidade versus especificidade.

5 RESULTADOS

Cento e noventa e três indivíduos infectados pelo HTLV-1 (54% de toda a coorte de infectados pelo HTLV-1 do ambulatório do Instituto de infectologia Emílio Ribas) foram submetidos ao exame dermatológico durante o período de observação. No geral, a média de idade desses pacientes foi de $49,4 \pm 12,3$ anos e o sexo feminino foi mais prevalente (72%). Quanto à presença de comprometimento neurológico, 38% dos pacientes tiveram o diagnóstico de HAM/TSP (Tabela 1).

Tabela 1. Dados clínicos e demográficos em indivíduos infectados pelo HTLV-1

Diagnóstico	N	%	Idade (anos)	Gênero (M/F)
HAM/TSP	73	38	$51,6 \pm 11,1$	17/56
Portador assintomático	120	62	$48 \pm 12,8$	37/83
Total	193	100	$49,4 \pm 12,3$	54/139

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical

M: Masculino

F: Feminino

A tabela 2 mostra que o exame dermatológico revelou alta prevalência de doenças cutâneas entre estes pacientes (76%). Sessenta e seis indivíduos (34%) apresentaram apenas uma alteração ao exame dermatológico, enquanto 42% (n=81) deles apresentavam dois ou mais diagnósticos dermatológicos simultaneamente. Entre os 147 pacientes que apresentaram uma condição anormal da pele, 79% (n=116) apresentaram alguma das

doenças dermatológicas consideradas como associadas à infecção pelo HTLV-1 (DD-HTLV-1) (dermatite infectiva associada ao HTLV-1, xerose/ictiose adquirida ou dermatite seborreica) e 21% (n=31) receberam outros diagnósticos dermatológicos. A proporção entre homens e mulheres e idade não foi diferente em relação ao diagnóstico de doenças dermatológicas.

Tabela 2. Dados demográficos de acordo com os achados dermatológicos nos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos ou com diagnóstico de HAM/TSP

Diagnóstico	N	Gênero (M/F)	Idade (anos)
HAM/TSP+ DD-HTLV-1	55	13/42	50,6 ± 11,5
HAM/TSP+ Outras DD	9	3/6	54,7 ± 11,4
HAM/TSP ausência de DD	9	1/8	54,2 ± 8,1
Assintomático + DD-HTLV-1	61	14/47	51,6 ± 13,0
Assintomático + Outras DD	22	10/12	45,6 ± 9,8
Assintomático + ausência de DD	37	13/24	45,1 ± 9,6
Total	193	54/139	49,4 ± 12,3

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical

Assintomático: Soropositivo para HTLV-1 não portador de doenças causadas pelo HTLV-1

M: Masculino

F: Feminino

DD: Doença dermatológica

DD-HTLV-1: Doença dermatológica associada ao HTLV-1: Xerose/ ictiose adquirida, dermatite seborreica, dermatite infectiva associada ao HTLV-1

Outras DD: Dermatofitose, Escabiose, Pitíriase versicolor, Vitiligo, Fotossensibilidade, Verruga, Hipertricose, Neurofibromatose, Reação à picada de inseto, Herpes simples, Acantose nigricans, Prurigo asteatósico, Liquen plano, Eczema numular, Carcinoma basocelular, Úlcera de pressão, Pitíriase alba, Queilite, Calosidade, Cisto epidérmico, Rinofima, Miliária, Rosácea, Ocronose exógena, Úlcera venosa, Foliculite, Lipoma, Hiperqueratose plantar, Ceratose pilar, Eritrodermia, Foliculite decalvante, Granuloma piogênico, Livedo reticular, Madarose, Eritema nodoso/Paniculite, Molusco contagios

A tabela 3 mostra a prevalência das doenças dermatológicas nos pacientes analisados, divididos em grupos com diagnóstico de HAM/TSP e portadores assintomáticos. A doença de pele mais prevalente associada ao HTLV-1 foi a xerose/ictiose adquirida (49%) (Figuras 1, 2 e 3), seguida por dermatite seborréica (27%) (Figuras 4 e 5). As DD-HTLV-1 acrescidas das infestações (dermatofitoses, escabiose e pitíriase versicolor) foram significativamente mais observadas entre os indivíduos com HAM/TSP ($p<0,05$).

Tabela 3. Achados dermatológicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1

Achados dermatológicos	HAM/TSP	HTLV-1 soropositivos assintomáticos	Valor de p
	N (%)	sN (%)	
	N=73	N=120	
Xerose/Ictiose adquirida	44 (60,2)	51 (42,5)	0,006
Dermatite seborreica	35 (47,9)	18 (15,0)	<0,0001
Infestações	30 (41,1)	29 (24,1)	0,007
Dermatite de contato	1 (1,4)	3 (2,5)	0,619
Melasma	3 (4,1)	3 (2,5)	0,497
Dermatite infectiva associada ao HTLV-1	3 (4,1)	0	0,022
Outras DD	11 (15)	17 (14,1)	0,771
Exame dermatológico normal	9 (12,3)	37 (30,8)	0,005

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical

Infestações: Dermatofitose, Escabiose, Pitíriase versicolor

DD: Doença dermatológica

Outras DD: Vitiligo, Fotossensibilidade, Verruga, Hipertricrose, Neurofibromatose, Reação à picada de inseto, Herpes simples, Acanthose nigricans, Prurigo asteatósico, Liquen plano, Eczema numular, Carcinoma basocelular, Úlcera de pressão, Pitíriase alba, Queilite, Calosidade, Cisto epidérmico, Rinofima, Miliária, Rosácea, Ocronose exógena, Úlcera venosa, Foliculite, Lipoma, Hiperqueratose plantar, Ceratose pilar, Eritrodermia, Foliculite decalvante, Granuloma piogênico, Livedo reticular, Madarose, Eritema nodoso/Paniculite, Molusco contagioso

Figura 1. Xerose em paciente infectado pelo HTLV-1

Figura 2. Ictiose adquirida no membro inferior de paciente infectado pelo HTLV-1

Figura 3. Ictiose adquirida em paciente infectado pelo HTLV-1

Figura 4. Dermatite seborreica em face de paciente infectado pelo HTLV-1

Figura 5. Dermatite seborreica em paciente infectado pelo HTLV-1

Pacientes com DD-HTLV-1, incluindo portadores assintomáticos e HAM/TSP, apresentaram maior média das idades ($p=0,015$) e maior média das cargas provirais do HTLV-1 (quantificações iniciais disponíveis no banco de dados da coorte, realizada em 109 pacientes) ($p = 0,009$). Em relação a avaliação das medianas da LPA de três dias, observou-se nos pacientes com DD-HTLV-1, aumento basal em comparação aos pacientes sem DD-HTLV-1 ($p<0,001$). Nota-se que 75% do grupo DD-HTLV-1 foi composto por indivíduos com HAM/TSP, e apenas nove pacientes com esse diagnóstico não apresentaram lesão de pele (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 de acordo com a presença de doença dermatológica associada à infecção pelo HTLV-1

Variável	Doença dermatológica associada ao HTLV-1 (N= 116)	Ausência de doença dermatológica associada ao HTLV-1 (N= 77)	Valor de p
Idade (anos, média, DP)	51±12	47±12	0,015
Sexo feminino (%)	76	66	0,190
Coinfectados pelo HCV (%)	14,3	14,3	1,000
Log ₁₀ carga proviral HTLV-1 (cópias/10 ⁴ CPMN, média, DP)	2,32 ± 0,88	1,75 ± 1,00	0,009
Contagem células T CD4 (cél/mm ³ , mediana, interquartil)	1034 (763-1327)	982 (818-1282)	0,96
Contagem células T CD8 (cells/mm ³ , mediana, interquartil)	568 (386-757)	548 (437-727)	0,92
HAM/TSP (%)	75	25	0,002
LPA basal (cpm, mediana, intervalo interquartil)	2587 (669-8189)	1085 (588-3601)	<0,001

HCV: Vírus da hepatite C; CPMN: Células periféricas mononucleares; DP: Desvio padrão; LPA: linfoproliferação; cpm: contagem por minuto.

Doença dermatológica associada ao HTLV-1: xerose/ictiose adquirida, dermatite seborreica e dermatite infectiva associada ao HTLV-1.

A tabela 5 descreve os portadores assintomáticos com ou sem DD-HTLV-1 (n=120). Evidencia que indivíduos com DD-HTLV-1 apresentaram idades mais elevadas, (média de 51 vs 44 anos de idade, p = 0,002), independentemente do sexo (p=0,167). As contagens de células T CD4 + e

T CD8 e da linfoproliferação de ensaio de três dias basal não mostraram diferenças com significância estatística ($p=0,38$; $p=0,82$; e $p=0,57$, respectivamente). A carga proviral inicial de HTLV-1 foi significativamente mais elevada no grupo com DD-HTLV-1 ($p=0,021$).

Tabela 5. Características dos portadores assintomáticos da infecção pelo HTLV-1 de acordo com a presença de doença dermatológica associada ao HTLV-1

Variável	Doença dermatológica associada ao HTLV-1 (N= 61)	Ausência de doença dermatológica associada ao HTLV-1 (N= 59)	Valor de p
Idade (anos, média, DP)	51±13	44±12	0,002
Sexo feminino (%)	55	45	0,167
Coinfectados pelo HCV (%)	10	12	0,777
Log ₁₀ carga proviral HTLV-1 (cópias/10 ⁴ CPMN, média, DP)	2,05 ± 0,86	1,41 ± 0,88	0,021
Contagem células T CD4 (cél/mm ³ , mediana, interquartil)	1035 (771-1318)	934 (814-1246)	0,38
Contagem células T CD8 (cells/mm ³ , mediana, interquartil)	541 (378-748)	544 (432-703)	0,82
LPA basal (cpm, mediana, intervalo interquartil)	1102 (399-2904)	864 (491-2071)	0,57

HCV: vírus da hepatite C; CPMN: Células periféricas mononucleares; DP: Desvio padrão; LPA: linfoproliferação; cpm: contagem por minuto.

Doença dermatológica associada ao HTLV-1: xerose/ictiose adquirida, dermatite seborreica e dermatite infectiva associada ao HTLV-1.

Ao subdividir-se a acasuística de acordo com a presença de HAM/TSP e/ou de DD-HTLV-1 em três grupos, observou-se que independente da presença de HAM/TSP, aqueles com DD-HTLV-1 apresentaram elevada carga proviral de HTLV-1 ($p=0,049$) (figura 6, painel A). Em contraste, a LPA mostrou-se aumentada apenas em pacientes com HAM/TSP, sem diferença entre os pacientes assintomáticos com ou sem DD-HTLV-1, como mostrado na figura 1, painel B ($p=1,0$).

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical

DD: Doença dermatológica

DD-HTLV-1: Doença dermatológica associada ao HTLV-1: Xerose/ ictiose adquirida, dermatite seborreica, dermatite infecciosa associada ao HTLV-1

LPA: linfoproliferação

CMNP: células mononucleares periféricas

cpm: contagem por minuto

Figura 6. Carga proviral de HTLV-1 e linfoproliferação nos pacientes infectados pelo HTLV-1 demonstradas de acordo com presença de HAM/TSP e/ou de DD-HTLV-1

A figura 7 evidencia a análise pela curva ROC do risco para desenvolver DD-HTLV-1 em relação à carga proviral. Notamos que pacientes com valores acima de 101 (cópias/10⁴ CMNP) apresentaram sensibilidade e especificidade de 61% e 89%, respectivamente.

Figura 7. Curva ROC da carga proviral do HTLV-1 relacionada às doenças dermatológicas associadas ao HTLV-1

Devido a DIH ser a única doença comprovadamente associada ao HTLV-1 até momento, e pela raridade de acometimento em adultos em associação com HAM/TSP, esses casos estão relatados a seguir, em maior detalhe.

Dentre os pacientes com DD-HTLV-1, três mulheres preencheram critérios diagnósticos para DIH com quadro clínico iniciado na vida adulta em

indivíduos com diagnóstico prévio de HAM/TSP¹⁰¹. Ao exame dermatológico, estas pacientes apresentavam lesões eritemato descamativas nas orelhas, regiões retroauriculares, pescoço e face (Figuras 8, 9, 10, 11 e 12). Acometimento de regiões axilares, inguinais e fossas poplíteas, além de formação de crostas em couro cabeludo e *rash* papular foram observados em duas das três pacientes (Figuras 13, 14 e 15) e Tabela 6. Nenhuma delas apresentou rinorréia crônica e/ou crostas nasais. Cultura de pele foi realizada em dois pacientes e foram positivas para *Staphylococcus aureus*.

Figura 8. Lesão eritemato descamativa em região peri auricular de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 9. Lesão eritemato descamativa na região cervical de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 10. Descamação na região cervical de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 11. Lesão eritemato descamativa em face de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 12. Eritema e descamação em face e couro cabeludo de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 13. Lesão eritemato descamativa em axila de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 14. Crostas aderidas ao couro cabeludo de paciente com diagnóstico de DIH

Figura 15. *Rash* papular fino em dorso de paciente com diagnóstico de DIH

Tabela 6. Manifestações dermatológicas e distribuição das lesões nos pacientes com diagnóstico de DIH de início na vida adulta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Lesões eritemato descamativas no couro cabeludo, orelhas, face e pescoço	Presente	Presente	Presente
Crostas graxentas no couro cabeludo e lesões eritemato descamativas nas axilas e região inguinal	Presente	Presente	Ausente
<i>Rash</i> papular e lesões eritemato descamativas nas fossas poplíteas	Presente	Ausente	Presente
Ictiose adquirida	Presente	Presente	Presente
Coriza crônica e/ou crostas nas narinas	Ausente	Ausente	Ausente

A média das idades destas pacientes foi de 51,6 anos e nenhuma delas apresentou antecedente de eczema durante infância ou adolescência. A média do tempo de início dos sintomas até o desenvolvimento de HAM/TSP e da DIH foram, respectivamente, de nove e três anos, e a média de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico de HAM/TSP e de DIH foram de quatro anos e 1,5 anos, respectivamente. A resposta linfoproliferativa basal de três dias, bem como a carga proviral apresentaram-se aumentadas. As contagens de linfócitos T CD4+ e CD8+ mostraram-se normais (Tabela 7).

Tabela 7. Parâmetros clínicos e imunológicos dos pacientes com DIH de início na vida adulta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Gênero	Feminino	Feminino	Feminino
Idade (anos)	44	65	46
Tempo de início dos sintomas da HAM/TSP (anos)	9	15	4
Tempo de diagnóstico da HAM/TSP (anos)	7	5	0,5
Tempo do início dos sintomas da DIH (anos)	3	3	3
Tempo de diagnóstico da DIH (anos)	1	2	0,5
LPA Basal 3 dias (cpm)	11966	11923	2074
CD4+ (céls/mm ³)	1751	1334	NR
CD8+ (céls/mm ³)	621	1191	NR
Carga proviral do HTLV-1 (cópias/10 ⁴ CMNP)	6123	95	NR

HTLV-1: Vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesias espásticas tropicais

DIH: Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1

LPA: Linfoproliferação

NR: Não realizado

cpm: contagem por minuto

CMNP: células mononucleares periféricas

6 DISCUSSÃO

Doenças de pele foram encontradas em 76% dos portadores da infecção pelo HTLV-1. Estes achados são semelhantes aos descritos em dois estudos brasileiros envolvendo portadores assintomáticos e indivíduos com HAM/TSP^{104, 105}. A maioria dos estudos realizados em outras áreas endêmicas para infecção foi direcionada a doenças cutâneas específicas, como ATLL e DIH^{56, 111}. Esta elevada prevalência das doenças de pele nos infectados pelo HTLV-1, independente do comprometimento neurológico, pode estar relacionado com mecanismo semelhante ao que acontece na infecção por outros vírus, como o HIV e HCV^{112, 113}.

Foi observado nos indivíduos com HAM/TSP maior prevalência das DD-HTLV-1 quando comparado aos portadores assintomáticos. Em nosso estudo, essas doenças também se revelaram mais prevalentes nos adultos infectados pelo HTLV-1, independente da sua condição clínica. Entretanto, vale ressaltar que apesar de tratar-se de doenças muito prevalentes na população geral, a diferença com relação à intensidade de apresentação do quadro clínico é notável nos infectados pelo HTLV-1 ou HIV¹¹⁴. Estudos com maior tempo de acompanhamento devem ser realizados para avaliar a possibilidade dessas manifestações cutâneas estarem relacionadas à infecção pelo HTLV-1.

Embora dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH) seja a única doença dermatológicas em que esta infecção é um critério para o seu diagnóstico, outras alterações da pele também podem ser associadas à

infecção por este retrovírus, que incluem xerose/ictiose adquirida e dermatite seborreica, como demonstrado anteriormente^{31, 96, 104, 105}

Xerose e ictiose adquirida têm sido descritas como as principais manifestações dermatológicas associadas com HAM/TSP^{96, 105, 106}. Observou-se, no presente estudo, que mais de 50% dos casos de DD-HTLV-1 envolviam xerose ou ictiose adquirida. Como tais manifestações podem ser consideradas apresentações espectrais de mesmo processo patológico e a distinção clínica entre elas pode ser tênue e difícil, decidiu-se por mantê-las num mesmo grupo¹⁰⁵. Xerose caracteriza-se por ressecamento da pele com discreta descamação, e ictiose adquirida apresenta, adicionalmente à xerose, formação de escamas poligonais finas, planas e de tamanhos variados, acometendo principalmente as extremidades¹¹⁵.

Ictiose adquirida pode ser consequência de hipohidrose secundária ao comprometimento do sistema nervoso autônomo, afetando diretamente as células da pele infectadas pelo HTLV-1^{105, 116}. Como já demonstrado em outros estudos, além dos linfócitos, o HTLV-1 foi detectado por PCR nas células da pele, independente do estado clínico da infecção^{104, 108}. Devido a estes resultados, vários autores acreditam que o HTLV-1 poderia modificar a função de células infectadas, o que resultaria em doenças dermatológicas, diretamente causada pela presença do vírus^{31, 104, 108}.

Outro possível mecanismo para explicar as desordens de pele entre infectados pelo HTLV-1 seria a produção de citocinas por linfócitos infectados, as quais poderiam promover alterações funcionais nas células da pele¹⁰⁶. Com base em análise histológica e imuno-histoquímica da pele de

indivíduos com HAM/TSP e ictiose adquirida, concluiu-se que os queratinócitos são ativados, provavelmente como resultado de ação de citocinas liberadas a partir de linfócitos infectados pelo HTLV-1. Esta ativação promoveria alteração na diferenciação e migração de queratinócitos, resultando em mudança no processo normal de renovação, acúmulo e retenção das células córneas ¹⁰⁶.

Pacientes com DD-HTLV-1 foram significativamente mais velhos que aqueles com exame dermatológico normal. No entanto, nenhuma correlação significativa foi observada entre os gêneros. Estes achados sugerem que infectados pelo HTLV-1 com idade mais avançada possam apresentar maior tempo de infecção viral e conseqüentemente com mais tempo viável para desenvolver alguma das DD-HTLV-1. Deste modo, vale ressaltar o cuidado da pele nos indivíduos acima de 50 anos, considerados de maior risco nesse estudo.

Vale ressaltar que o risco para desenvolver DD-HTLV-1 foi inversamente proporcional àquele encontrado para HAM/TSP nessa coorte. Aparentemente o envelhecimento dificultaria o surgimento da HAM/TSP, sugerindo mecanismos patogênicos diferentes para estas doenças. Possivelmente, a HAM/TSP deriva de uma resposta imune erroneamente exarcebada contra antígenos do HTLV-1 em pessoas com idade abaixo dos 40 anos ¹¹⁷. Por outro lado, a DD-HTLV-1 pode estar relacionada à imunosenescência do portador da infecção.

Em geral, alterações da pele são altamente associadas à infecção pelo HTLV-1 independente da presença de sintomas neurológicos, podendo

representar um marcador clínico para o diagnóstico ou para progressão da infecção por este retrovírus ^{104, 105}.

Apesar da ausência de marcadores clínicos ou laboratoriais de valor preditivo bem definidos, alguns testes têm sido usados. A linfoproliferação e carga proviral de HTLV-1 são exemplos de marcadores para o desenvolvimento de HAM/TSP e possivelmente para outras doenças relacionadas à infecção pelo HTLV-1 ^{118, 119}.

No presente estudo, a carga proviral inicial do HTLV-1 foi elevada no grupo com DD-HTLV-1, bem como no grupo DD-HTLV-1 sem HAM/TSP. Embora a carga proviral tenha uma grande variabilidade entre os infectados, é relativamente estável durante o curso da doença relacionada com HTLV-1 ³⁸. Este comportamento em pacientes com HAM/TSP sugere que a carga proviral apresente um nível estável determinado pela relação entre a expressão viral e da resposta imune contra o vírus ³⁸.

A infecção pelo HTLV-1 altera o sistema imune, levando à linfoproliferação espontânea e aumento da ativação de células T ¹²⁰. Células de portadores assintomáticos, não estimuladas, são capazes de secretar níveis elevados de citocinas tipo Th1 e Th2, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o interferon-gama (IFN- γ), IL-5 e IL-10, em comparação a células de indivíduos seronegativos para o HTLV-1 ¹²¹.

Em nosso estudo, o aumento da proliferação de linfócitos foi relacionado ao diagnóstico de HAM/TSP. No entanto, observamos a falta de associação entre a proliferação de linfócitos e doença de pele, mostrando que para as DD-HTLV-1 esse não foi um marcador útil. A falta desta

associação talvez possa ser explicada pela presença do HTLV-1 no sítio da lesão, como ocorre na HAM/TSP, onde a carga proviral no líquido está bastante aumentada ¹²². Lezin et al. mostraram que quantificação da carga proviral no líquido foi capaz de distinguir claramente os grupos dos infectados pelo HTLV-1 assintomáticos daqueles com HAM/TSP ¹²².

Mantendo-se o mesmo raciocínio, ao analisar a falta de correlação entre a linfoproliferação e as doenças de pele em nosso estudo, podemos sugerir que análises realizadas diretamente nas lesões cutâneas poderiam ser capazes de mostrar resultados com maior sensibilidade e especificidade quando comparados a estudos que analisem somente o sangue periférico.

Apesar de não ser objetivo principal deste estudo, notamos também que pacientes com valor de carga proviral de HTLV-1 maior que 101 (cópias/104 CMNP) mostrou, com boa sensibilidade e especificidade para indicar possibilidade de evoluir com alguma DD-HTLV-1. Como descrito anteriormente na literatura, carga proviral de HTLV-1 mostrou-se aumentada nos pacientes que desenvolvem as doenças mais graves causadas por HTLV-1, tais como HAM/TSP, ATLL e DIH ^{118, 119, 123, 124}.

6.1 Considerações finais

Os indivíduos com um diagnóstico de DD-HTLV-1 apresentaram uma forma intermediária entre o grupo de portadores assintomáticos e aqueles com diagnóstico de HAM/TSP e DIH. Portanto, sugerimos que as

manifestações clínicas da infecção pelo HTLV-1 possam comportar-se como um espectro, que varia desde um polo assintomático até as doenças consideradas graves, como ATLL e HAM/TSP. No entanto, estudos longitudinais com maior tempo de seguimento devem ser realizados a fim de avaliar o comportamento desses pacientes e seu potencial de evolução para as doenças causadas pela infecção do HTLV-1.

7 CONCLUSÕES

1. Observou-se alta prevalência (76%) de manifestações cutâneas nos pacientes infectados pelo HTLV-1. Xerose/ictiose adquirida, seguidas pela dermatite seborreica, foram as mais frequentemente observadas;
2. Verificou-se associação do aumento da carga proviral inicial com a presença de DD-HTLV-1;
3. Não foram demonstradas alterações na análise da LPA assim como na contagem de linfócitos CD4⁺ e CD8⁺ em associação com as manifestações dermatológicas observadas.

8 ANEXOS

Anexo A: Critérios clínicos e laboratoriais da OMS para definição de HAM/TSP^{78, 125}.

Idade e sexo
Maioria dos casos esporádicos acontece em adultos, mas às vezes familiares; ocasionalmente em crianças; predomínio em mulheres
Instalação
Geralmente insidioso, mas pode ser agudo
Principais manifestações neurológicas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paraparesia espástica crônica, de progressão lenta, que permanece estática após um progresso inicial. 2. Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal. 3. Os distúrbios vesicais são uma característica inicial; constipação geralmente ocorre mais tarde; impotência e libido diminuída são comuns. 4. Sintomas sensitivos, tais como formigamento, queimação etc., são mais proeminentes que os sinais físicos objetivos. 5. Dor lombar baixa com irradiação para as pernas é comum. 6. A sensibilidade vibratória está freqüentemente alterada; a propriocepção é menos freqüentemente afetada. 7. Hiper-reflexia dos membros inferiores, freqüentemente com clônus e sinal de Babinski. 8. Hiper-reflexia dos membros superiores; sinais de Hoffmann e Trömner positivos são freqüentes; fraqueza pode estar ausente. 9. Reflexo mandibular exagerado em alguns pacientes
Achados neurológicos menos frequentes
Sinais cerebelares, atrofia óptica, surdez, nistagmo, deficiências em outros nervos cranianos, tremor dos dedos e mãos, hipo- ou arreflexia aquiliana. Convulsões, distúrbio cognitivo, demência ou distúrbio da consciência são raros.
Outras manifestações neurológicas
Atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatia de nervos cranianos, meningite, encefalopatia.
Manifestações sistêmicas não neurológicas que podem estar associadas com HAM/TSP
Alveolite linfocitária pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, leucemia/linfoma de célula T do adulto
Diagnóstico laboratorial
<ol style="list-style-type: none"> A. Presença de anticorpos HTLV-1 no sangue e no líquido cefalorraquidiano. B. O LCR pode mostrar discreta pleocitose linfocítica. C. Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou LCR. D. Pode haver discreta a moderada hiperproteinorraquia. E. Quando possível isolamento viral no sangue e/ou LCR.

Anexo B: Aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comitê de Ética do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS
DIVISÃO CIENTÍFICA

PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 15/08

TÍTULO: "MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS DO TIPO-1 (HTLV-1) E SUAS CORRELAÇÕES COM OS VALORES DE CARGA PROVIRAL E CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL NO IIER: JORGE SILMÃO DO ROSÁRIO CASSEB

AUTOR PRINCIPAL: RENATA MIE OYAMA OKAJIMA

ORIENTADORA: VALÉRIA PETRI

COMISSÃO CIENTÍFICA

Parecer C.C. nº 46/08

A Comissão Científica, em reunião realizada em 08 de abril de 2008, **APROVOU** o presente protocolo de pesquisa.

São Paulo, 09 de abril de 2008.

Assinatura manuscrita em tinta preta, com uma letra inicial 'L' muito grande e decorativa.

Profa. Dra. Luiza Helena F. R. Carvalho.
Presidente da Comissão Científica

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS

DIVISÃO CIENTÍFICA

SERVIÇO DE ENSINO E PESQUISA

DIVISÃO CIENTÍFICA**PROTOCOLO DE PESQUISA Nº 15/2008****TÍTULO:** "MANIFESTAÇÃO CUTÂNEAS NOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS"**PESQUISADOR RESPONSÁVEL NO IIER:** LUIZA KEIKO MATSUKA OYFUSO**AUTOR PRINCIPAL:** RENATA MIE OYAMA OKAJUMA**COLABORADORES:** JORGE SIMÃO DO ROSÁRIO CASSEB**ORIENTADORA:** VALERIA PETRI**AUTORIZAÇÃO PARA INÍCIO DO ESTUDO**

Devidamente aprovado pela Comissão Científica, Comitê de Ética em Pesquisa e Diretoria Técnica de Departamento deste Instituto, o protocolo de pesquisa acima está **AUTORIZADO** para ter início.

Registre-se. Comunique-se.

São Paulo, 04 de julho de 2008.

Profa. Dra. Luiza Helena F. R. Carvalho
Chefe da Seção de Pesquisas e Trabalhos Científicos

Anexo C: Aprovação do protocolo de pesquisa pelo Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas - FMUSP.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 04/02/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0957/08**, intitulado: "**AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DA CARGA PROVIRAL DO HTLV-1 E DA QUANTIFICAÇÃO DE CÉLULAS CD4+ E CD8+ ENTRE PACIENTES SOROPOSITIVOS ASSINTOMÁTICOS, PACIENTES SOROPOSITIVOS COM DERMATOSES E PACIENTES COM HAM/TSP**" apresentado pelo Departamento de **DERMATOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **José Antonio Sanches Junior**

Pesquisador (a) Executante: **Renata Mie Oyama Okajima**

CAPPesq, 06 de Fevereiro de 2009

A handwritten signature in black ink, likely belonging to Prof. Dr. Eduardo Massad, is positioned above the printed name.

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Anexo D: Termo de consentimento livre e esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO

AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DA CARGA PROVIRAL DO HTLV-1 E DA QUANTIFICAÇÃO DE CÉLULAS CD4⁺ E CD8⁺ ENTRE PACIENTES SOROPOSITIVOS ASSINTOMÁTICOS, PACIENTES SOROPOSITIVOS COM DERMATOSES E PACIENTES COM HAM/TSP.

Os investigadores principais deste estudo são: Dra Luiza Keiko Matsuka Oyafuso e Dra Renata Okajima.

Proposta

Você está sendo convidado a participar em uma pesquisa médica. Este estudo pretende identificar as alterações cutâneas que acometem os pacientes infectados pelo HTLV-1 assintomáticos e aqueles que desenvolveram paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV-1 (TSP/HAM). A prevalência destas dermatoses, juntamente com a correlação dos valores da contagem de linfócitos CD4 e carga proviral dos pacientes estudados, podendo tornar essas dermatoses ferramentas clínicas para facilitar o diagnóstico de novos casos da doença e indicadores de progressão da infecção.

Existirão dois grupos de estudo:

Grupo I: Pacientes infectados com HTLV-1 e assintomáticos.

Grupo II: Pacientes infectados com HTLV-1 e portadores de HAM/TSP.

Procedimentos

1. Os indivíduos participantes do Projeto serão submetidos a exame dermatológico completo;
2. Caso não seja possível realizar o diagnóstico da doença dermatológica apenas com exame clínico, o paciente será submetido à coleta de exames complementares, incluindo biópsia cutânea, o que poderá causar algum desconforto;

3. Fotos das lesões cutâneas serão realizadas quando o paciente permitir, mantendo o anonimato do paciente ao fotografar apenas as lesões da pele e não áreas do corpo que permitam sua identificação;
4. As doenças dermatológicas diagnosticadas durante o exame, receberão tratamento específico;
5. Os exames de carga proviral e contagem de linfócitos T CD4 realizados durante o acompanhamento clínico ambulatorial terão seus valores informados a partir de registros nas fichas médicas.

Aspectos Éticos

Caso você se recuse a participar ou desista da pesquisa, de modo algum sua decisão acarretará prejuízo ao seu atendimento no Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”.

Riscos

Essa pesquisa não envolverá qualquer risco adicional. Eventualmente será necessário submeter-se a biópsia cutânea que poderá gerar algum desconforto.

Confidencialidade

Toda informação obtida a partir das fichas médicas ou os resultados dos testes laboratoriais serão codificados. Todos os dados serão tabulados em códigos, sem a identificação dos pacientes, assim como as fotografias serão limitadas às lesões da pele para manter a privacidade do doente.

Aspectos Financeiros

A participação na pesquisa é voluntária e não envolverá qualquer custo adicional para o participante ou qualquer remuneração especial para o mesmo.

Informações aos pacientes

A biópsia cutânea só será necessária, quando não for possível realizar o diagnóstico da doença com exame clínico. Este exame é realizado a partir da

retirada de um pequeno fragmento da pele doente, após anestesia local, que será analisado em laboratório para ajudar no diagnóstico da doença de pele. O desconforto causado por este procedimento poder ser dor local após o procedimento com duração aproximada de um a dois dias. Passados cerca de sete dias a pele estará completamente recuperada.

Perguntas

Caso você tenha qualquer pergunta ou dúvida sobre o estudo, por favor pergunte-nos. Caso você tenha qualquer pergunta após essa entrevista, nós ficaremos satisfeitos em respondê-las. Dra. Luiza Keiko M. Oyafuso pode ser localizado no telefone número 5051-2829 e a Dra Renata Okajima no número 8119-9598.

Você também poderá entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética Em Pesquisa do Emílio Ribas, pelo telefone 3896-1200, pessoalmente ou por carta.

Nós pedimos que assine essa ficha para confirmar que você foi informado sobre a pesquisa e sobre os direitos de indivíduos voluntários e que você consente que os investigadores tenham acesso ao seu prontuário médico.

Você ficará de posse de uma cópia assinada e datada desse documento.

SUA ASSINATURA ABAIXO INDICARÁ QUE VOCÊ DECIDIU SER VOLUNTÁRIO EM UMA PESQUISA E QUE CONSENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO, APOS TER SIDO ADEQUADAMENTE ESCLARECIDO. DECLARA AINDA QUE FOI INFORMADO QUE A SUA PARTICIPAÇÃO É VOLUNTÁRIA E QUE PODE SE RETIRAR DO ESTUDO, EM QUALQUER MOMENTO, NÃO SENDO OBRIGADO A JUSTIFICAR SUA RETIRADA E SEM SOFRER QUALQUER PREJUÍZO QUANTO AO ATENDIMENTO MÉDICO E AOS SEUS DIREITOS LEGAIS. DÁ, AINDA, PERMISSÃO AO ACESSO ÀS INFORMAÇÕES DO SEU PRONTUÁRIO MÉDICO ÀS AUTORIDADES REGULATÓRIAS.

ETIQUETA

Data

assinatura do participante

Data

assinatura do investigador

Anexo E: Formulário para coleta de dados.

AValiação da correlação da carga proviral do HTLV-1 e da quantificação de células CD4⁺ e CD8⁺ entre pacientes soropositivos assintomáticos, pacientes soropositivos com dermatoses e pacientes com HAM/TSP.

1. IDENTIFICAÇÃO

NOME:

REGISTRO:

SEXO:

IDADE:

PROCEDÊNCIA:

NATURALIDADE:

TELEFONE:

2. INFECÇÃO PELO HTLV-1

TEMPO DIAGNÓSTICO:

FORMA DE CONTÁGIO:

☐ ASSINTOMÁTICO☐ HAM/TSPCD4⁺:CD8⁺:CD4⁺/CD8⁺:

CV:

3. ANTECEDENTES PESSOAIS/ CO-INFECÇÕESHIV ☐ SIM☐ NÃOHBV ☐ SIM☐ NÃOHCV ☐ SIM☐ NÃO**4. ANTECEDENTES FAMILIARES QUANTO HTLV**☐ SIM. QUEM?☐ NÃO☐ DESCONHECE**5. QUEIXA DERMATOLÓGICA****6. EXAME DERMATOLÓGICO****7. DIAGNÓSTICO****8. CONDUTA**

Anexo F: Tabela 8: Achados dermatológicos nos indivíduos infectados pelo HTLV-1

Diagnóstico dermatológico	HAM/TSP (N=73)	Assintomáticos (N=120)	Total (N=193)
Exame normal	9	37	46
Xerose cutânea	26	51	77
Dermatite seborréica	35	18	53
Ictiose adquirida	18	0	18
Dermatite infecciosa	3	0	3
Tinea pedis	4	8	12
Melasma	3	3	6
Dermatite de contato	1	3	4
Onicomicose	25	17	42
Tinea corporis	0	1	1
Herpes simples	1	3	4
CBC	1	0	1
Verruga vulgar	2	0	2
Escaras	2	0	2
P alba	0	3	3
Vitiligo	0	1	1
Queilite	0	3	3
Calosidade	2	0	2
Neurodermite	0	1	1
Escabiose	1	0	1
Dermatite ocre	0	1	1
Cisto epidérmico	1	1	2
Pitíriase Versicolor	0	3	3
Rinofima	0	1	1
Miliária	0	1	1
Rosácea	0	1	1
Melanoses Solares	0	1	1
Estrias	0	1	1
Ocronose	0	1	1
Fotossensibilização	1	0	1
Úlcera de estase	1	0	1
Foliculite	0	1	1
Lipoma	1	0	1
Paniculite	0	1	1

Anexo G: Table 9. Características dos pacientes de acordo com a presença de HAM/TSP

	HAM/TSP (N= 73)	Ausência de HAM/TSP (N= 120)	Valor de p
Idade (anos)	51,6±11,1	48,0±12,8	0,05
Gênero feminino (%)	76,7	69,2	0,322
Log₁₀ Carga proviral do HTLV-1 (cópias/10⁴CMNPs, média, DP)	2.50±0.86	1,75±0,91	<0,001
Contagem de células T CD4 (cél/s/mm³, mediana, intervalo interquartil)	1042 (787-1354)	991 (802-1283)	0,47
Contagem de células T CD8 (cél/s/mm³, mediana, intervalo interquartil)	626 (458-780)	544 (410-710)	0,15
LPA basal 3 dias (cpm, mediana, intervalo interquartil)	5609 (2249-11923)	945 (479-2493)	< 0,001
DD-HTLV-1 (%)	75,3	50,8	0,001

HAM/TSP: Mielopatia associada ao HTLV-1/ Paraparesia espástica tropica

LPA: Linfoproliferação

DP: Desvio padrão

cpm: contagem por minuto

DD-HTLV-1: Doença dermatológica associada ao HTLV-1: Xerose/ ictiose adquirida, dermatite seborreica, dermatite infectiva associada ao HTLV-1

Anexo H: Artigo 1 intitulado: **Co-presentation of HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1**, aceito para publicação no periódico **International Journal of Dermatology**.

On Sat, Mar 17, 2012 at 3:17 AM, Wiley-Blackwell <dsugumar@wiley.com> wrote:
Sent by SPS on behalf of Wiley-Blackwell

INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY

Published By: Wiley-Blackwell

Article ID: IJD 5606

Dear Author,

The proof of your paper CO-PRESENTATION OF HTLV-1-ASSOCIATED MYELOPATHY/TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS (HAM/TSP) AND ADULT-ONSET INFECTIVE DERMATITIS ASSOCIATED WITH HTLV-1 (ID, which is scheduled to appear in a future issue of the INTERNATIONAL JOURNAL OF DERMATOLOGY), has now been uploaded as PDF file.

To access your paper, please copy and paste the following URL into your web browser's window: <https://www.e-proof.sps.co.in/ja.asp?rfp=egirrpeb10>

Corrections

We ask you to check the proof carefully, paying particular attention to the accuracy of equations, tables, illustrations (which may have been redrawn), other numerical matter and references (which have been corrected for style but not checked for accuracy, which remains the responsibility of the author).

To facilitate PDF proofing, low-resolution images may have been used in this file. However, high-resolution images will be used in the final published version. If you have any queries regarding the quality of the artwork, please contact the Production Editor.

As this is a page proof, to which corrections are expensive, please make the fewest possible alterations other than corrections of errors, and wherever a change is essential, please substitute as few words as possible occupying an approximately equal amount of space.

If no corrections are received, the Editors reserve the right to correct the proof themselves.

Returning Corrections

Please keep a copy of the corrected proof for reference in any future correspondence concerning your paper before publication. Please return your corrected proof or advise the Production Editor if you have no corrections (email is sufficient) within 3 days of receipt. Please return your annotated PDF proof by e-mail to the address below.

If you are unable to correct your proof using electronic annotation, please print out your proof and mark corrections onto the hard copy, using standard and consistent symbols, by following the marking in the proof correction symbols located on the e-proofing site. Please return the corrected proof by fax or letter carrier to the address given below. Alternatively, email a list of your corrections to the Author Corrections Team:

Author Corrections Team (Wiley-Blackwell)

International Journal of Dermatology

Scientific Publishing Services (P) Ltd

97, G.N. Chetty Road,

T. Nagar,

Chennai 600 017

Tamil Nadu

India

Fax: 0091 44 42197754; 0091 44 42197753

E-mail: bpccorrections@sps.co.in

I J D	5 6 0 6	B	Dispatch 11.3.12	Journal: IJDR	Dr. Guilherme P.
Journal Name	Manuscript No.			Author Received:	No. of pages: 6	PE: Prosser

International Journal of
Dermatology

Tropical medicine rounds

Co-presentation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1 infection

Renata Okajima^{1,2}, MD, Jorge Casseb^{1,3}, MD, PhD, and José A. Sanches Júnior², MD, PhD

¹HTLV Outpatient Clinic, Institute of Infectious Diseases "Emílio Ribas",
²Department of Dermatology, University of São Paulo Medical School, and
³Institute of Tropical Medicine of São Paulo, São Paulo, Brazil

Correspondence
Jorge Casseb, MD, PhD
Laboratory of Investigation in
Dermatology and Immunodeficiencies –
LIM58
Dr. Enes de Carvalho Aguiar Avenue,
470
3rd Floor of IMT II Building
São Paulo, SP
Brazil
E-mail: jcasseb10@gmail.com

doi: 10.1111/ij.12654-632.2012.05606.x

Abstract

Background Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the etiologic agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (TSP/HAM), infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH), and various other clinical conditions. Several of these diseases can occur in association.

Objective Report an association of diseases related to HTLV-1 infection, occurring in an unusual age group.

Methods Dermatological and laboratory exams were consecutively performed in 193 HTLV-1-infected individuals from January 2008 to July 2010 in the HTLV Outpatient Clinic at the Institute of Infectious Diseases "Emílio Ribas" in São Paulo, Brazil.

Results A total of 193 individuals (73 HAM/TSP and 120 asymptomatic carriers) were evaluated, three of which were associated with adult-onset IDH and HAM/TSP. In all three cases, the patients were affected by IDH after the development and progression of HAM/TSP-associated symptoms.

Limitations Small number of cases because of the rarity of these diseases.

Conclusion We draw attention to the possibility of co-presentation of adult-onset IDH in patients with a previous diagnosis of HAM/TSP although IDH is a disease classically described in children. Thus, dermatologists should be aware of these diagnoses in areas endemic for HTLV-1 infection.

Introduction

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is the etiologic agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)¹ and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).² Various other clinical conditions, including uveitis, thyroiditis, arthritis, polymyositis and infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH), are associated with HTLV-1 infection.³⁻⁷ Several of these diseases, such as IDH and HAM/TSP, can occur in association.⁸ However, these inflammatory diseases are generally described in individual case reports, with few studies addressing their prevalence and co-presentation in HTLV-1-infected populations.

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis is a disabling myelopathy that results in chronic spastic paraparesis, progressive proximal weakness of the lower limbs, neurogenic bladder, and back pain. Disease

onset usually occurs during the fourth or fifth decade of life, with women predominantly being afflicted.^{4,9,10} In HTLV-1-infected individuals, the estimated incidence of HAM/TSP ranges from 0.15% to 1% after 30–40 years of infection.¹¹ Several potential predisposing factors have been described, including high HTLV-1 proviral load, genetic background, high antibody titers, and routes of infection.^{12,13}

Infective dermatitis associated to HTLV-1 was originally described in Jamaican children as relapsing and chronic eczema associated with refractory *Staphylococcus aureus* or beta-hemolytic *Streptococcus* skin infections. It involves scalp, axilla, groin, neck, ears, eyelid margin, and paranasal skin.^{14,15} According to criteria proposed by La Grenade *et al.* in 1998 modified for Bittencourt and de Oliveira,¹⁶ IDH diagnosis is based on clinical features and positive HTLV-1 serology. The diagnostic criteria are divided into five major and seven minor criteria (Table 1).

For IDH diagnosis, four of the five major criteria are required with mandatory inclusion of criteria 1, 3, and 5; to fulfil criteria 1, the involvement of at least two sites is required.^{14,17} However, the association of HAM/TSP and IDH in adult HTLV-1-infected subjects remains to be established worldwide.

With more than two million HTLV-1 carriers nationwide, Brazil is considered to be endemic for HTLV-1.¹⁸ Currently, seven cases of adult-onset IDH have been described in the literature: six in Brazil^{19,20} and one in Japan;²¹ of these, only one case was associated with HAM/TSP.¹⁹ However, few reports showing the prevalence of dermatological conditions have been described in HTLV-1-infected adults. Here, we describe the clinical and laboratory features of three cases of adult-onset IDH associated with HAM/TSP.

Patients and methods

A total of 193 HTLV-1-infected individuals were consecutively evaluated from January 2008 to July 2010 in the HTLV Outpatient Clinic at the Institute of Infectious Diseases "Emílio Ribas" (IIER). As patients, participants were given support from nurses, nutritionists, and physical therapists during follow-up. The Ethical Board of the IIER approved the protocol. Informed consent was obtained from and signed by all participants before to study inclusion.

Three adult patients with HAM/TSP received an IDH diagnosis at the HTLV Outpatient Clinic at IIER in São Paulo, Brazil. Demographic and clinical dates were collected and dermatological examinations were performed. Patients underwent laboratory tests, including HTLV-1 serologic diagnosis, T-cell proliferation assays, CD4 and CD8 counts,

HTLV-1 DNA proviral load, skin culture for bacterial pathogens and skin punch biopsies. IDH and HAM/TSP diagnoses were made according to previously established criteria.^{14,17,22} Antibodies against HTLV-1/2 were detected by diagnostic enzyme-linked immunosorbent assays and confirmed by Western blot and polymerase chain reaction, techniques capable of discriminating between HTLV-1 and HTLV-2.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) isolations were performed as described previously.²³ Briefly, 10 ml of peripheral blood was collected and heparinized from each patient and control subject. PBMCs were then isolated using a Ficoll-Hypaque (Pharmacia, New Jersey, NJ, USA) gradient, washed two times in sterile saline and resuspended in RPMI 1640 (Difco, NY, USA). Next, cells were pulsed with tritiated thymidine (0.5 mCi/ml, Amersham International, Amersham, UK) for 18 h before being harvested using a semiautomatic cell harvester (Flow Laboratories, UK) and counted in a β -counter (Beckman, Fullerton, CA, USA).²³ For each patient, the mean counts per minute of triplicate samples were calculated.

Quantitative proviral DNA levels were detected using real-time automated polymerase chain reaction; TaqMan probes were used for the *pol* gene. The albumin gene was used as the internal genomic control, and MT2 cells were used as positive control. The results are reported as copies/10 000 PBMCs; the detection limit was 10 copies.²⁴

To determine the CD4⁺ and CD8⁺ T-cell counts, fresh whole blood specimens were collected in EDTA tubes and subjected to flow cytometry (Coulter[®] EPICS[®] XL-MCL[®] Flow Cytometer, Beckman Coulter) after being stained with fluorochrome-conjugated monoclonal antibodies against human CD3, CD4, and CD8.

Table 1 Criteria for diagnosis of infective dermatitis associated to human T-cell lymphotropic virus type 1

Major criteria*	
1.	Eczema of scalp, axillae and groin, extremities and retroauricular areas, eyelid margin, perianasal skin and/or neck
2.	Chronic watery nasal discharge without other signs of rhinitis and/or crusting of the anterior nares
3.	Chronic relapsing dermatitis with prompt response to appropriate therapy but prompt recurrence on withdrawal of use of antibiotics
4.	Usual onset in early childhood
5.	Human T-lymphotropic virus type 1 antibody seropositivity
Minor criteria	
	Positive cultures for <i>Staphylococcus aureus</i> and/or β -hemolytic streptococci from the skin or anterior nares
	Generalized fine papular rash (in most/severe cases)
	Generalized lymphadenopathy with dermatopathic lymphadenitis
	Anemia
	Elevated erythrocyte sedimentation rate
	Hyperimmunoglobulinemia (IgD and IgE)
	Elevated CD4 count, CD8 count and CD4/CD8 ratio

*Of the five major criteria, four are required for diagnosis with mandatory inclusion of 1, 3, and 5; to fulfill criteria 1, involvement of at least two of the sites is required. (Bittencourt and de Oliveira¹⁴ modified from La Grenade *et al.*¹⁷).

Results

In the last 14 years, 700 individuals were examined at the HTLV Outpatient Clinic at IIER; of these, 360 were infected with HTLV-1. Overall, 193 HTLV-1-infected subjects underwent consecutive dermatological examinations from January 2008 to July 2010. All patients were negative for HIV infection. A total of 73 patients had HAM/TSP and 120 were healthy HTLV-1 asymptomatic carriers. Patients were examined by a single dermatologist, who was blinded to their HTLV serological status and clinical diagnosis.

In total, 73 patients with HAM/TSP and 120 asymptomatic patients with a mean age of 49.4 ± 12.3 years were dermatologically evaluated. Of the patients with HAM/TSP, 55 (75%) were diagnosed with skin diseases associated with HTLV-1 (HTLV-1-associated infective dermatitis, acquired ichthyosis, xerosis, or seborrheic dermatitis). Nine (12.5%) had other skin conditions, and nine were dermatologically normal. In the asymptomatic group, 61 patients (51%) exhibited skin diseases associated with HTLV-1 infection (xerosis or seborrheic dermatitis), 37 (31%) showed no skin illness, and 22 (18%) were diagnosed with other skin diseases not usually related to HTLV-1 infection.

In accordance to clinical diagnosis, the most prevalent skin diseases in asymptomatic carriers were xerosis (51 of 120), seborrheic dermatitis (18 of 120), and onychomycosis (17 of 120). In the HAM/TSP group, seborrheic dermatitis (35 of 73), xerosis (26 of 73), and acquired ichthyosis (18 of 73) were most common.

During follow-up, three cases were diagnosed as adult-onset IDH associated with HAM/TSP according to previously established criteria. All three patients were females, with a mean age of 51.6 years and neither had history of eczema in childhood or puberty. While the average time from HAM/TSP and IDH symptom onset were 9 and 3 years, respectively, and the average time from HAM/TSP and IDH diagnosis were 4 and 1.5 years, respectively (Table 2). One patient may have been infected via blood transfusion. The remaining two patients had no information regarding possible routes of transmission. Motor dysfunction evaluation using neurological scales demonstrated advanced HAM/TSP disease in all three patients (data not shown).

Dermatologic examinations revealed erythematous scaly lesions on the ears, face, and neck of each patient (Figs 1–3). Axillary, groin, and popliteal fossa involvement, formation of crusts on the scalp and papular rashes were observed in two patients (Fig. 4). Additionally, none of the patients exhibited chronic nasal discharge and/or crusting in the nostrils (Table 3).

Table 2 Clinical and immunological parameters among adult-onset infective dermatitis associated to HTLV

	Case 1	Case 2	Case 3
Gender	Female	Female	Female
Age (years)	44	65	46
Race	Mulatto	White	White
Time from onset symptoms of HAM/TSP (years)	9	15	4
Time for onset diagnosis of HAM/TSP (years)	7	5	0.5
Time for onset symptoms of IDH (years)	3	3	3
Time for onset diagnosis of IDH (years)	1	2	0.5
LPA basal 3 d (cpm)	11 966	11 923	2074
CD4 ⁺ (cells/mm ³)	1751	1334	ND
CD8 ⁺ (cells/mm ³)	621	1191	ND
HTLV-1 DNA proviral load (copies/10 ⁴ PBMC)	6123	95	ND

HAM/TSP, HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; HTLV-1, human T-cell lymphotropic virus type 1; IDH, infective dermatitis associated to HTLV-1; LPA, lymphocyte proliferation assay; ND, not done; PBMC, peripheral blood mononuclear cells.

Figure 1 Case 2. Erythematous scaly lesions on face and scalp

LOW RESOLUTION COLOR FIG

Skin cultures for bacterial pathogens were performed in two patients and were positive for *Staphylococcus aureus*. Patient lymphocyte proliferative responses following stimulation with mitogens (PHA and PWM) and antigens (OKT3 and CMA) as well as proviral load showed high levels in all patients. In two patients, in whom the test was performed, CD4 and CD8 counts were in the normal range. Histopathological analysis revealed superficial peri-

COLOR

Figure 2 Case 1. Erythematous scaly lesions on scalp and retroauricular

COLOR

Figure 3 Case 3. Erythematous scaly lesions on face

LOW RESOLUTION COLOR FIG

Figure 4 Case 1. Greasy and adherent scaly and crusts on scalp

Table 3 Skin manifestations and lesions distributions among adult-onset infective dermatitis associated to human T-cell lymphotropic virus type 1 infection

Description and distribution of skin lesions	Case 1	Case 2	Case 3
Scalp, ears, face, and neck erythematous scaly lesions	Present	Present	Present
Greasy crusts on scalp and axillar, groin, and inframammary erythematous scaly lesions	Present	Present	Absent
Popliteal rashes and popliteal flexures erythematous scaly lesions	Present	Absent	Present
Acquired ichthyosis	Present	Present	Present
Chronic nasal discharge and/or crusting in the nostrils	Absent	Absent	Absent

vascular dermatitis in case 2 and chronic inflammatory processes with pigment incontinence in case 3.

All three patients received corticosteroid pulse therapy with methylprednisolone to treat HAM/TSP and antibiotics such as norfloxacin, ciprofloxacin, ceftriaxone, sulfamethoxazole, and trimethoprim during urinary infection episodes. Patient 1 died from sepsis following recurrent visits to the critical care unit due to neurogenic bladder caused by HAM/TSP.

Discussion

The association between HAM/TSP and IDH has been described previously.^{3,4,5} Classically, IDH develops in childhood, while HAM/TSP and other HTLV-1-associated diseases commonly develop in adults.^{4,7,77} However, Primo *et al.*^{4,5} identified a 30% occurrence of HAM/TSP among children previously diagnosed with IDH. To date, only seven cases of IDH have been described in adults; of these, one was associated with HAM/TSP.^{19–22} In our cohort, all patients stated that neurological symptoms preceded skin lesion development. Taken together, these findings suggest that age is not a crucial factor for the identification of HAM/TSP or IDH. Thus, dermatologists and neurologists should be aware that these diseases could occur in individuals of any age.

With exception of Jamaica, IDH is considered a rare disease in most parts of the world.⁶ Although Brazil is considered endemic for HTLV-1, the distribution of HTLV-1 infections throughout the country is heterogeneous. The seroprevalence in volunteer blood donors in Brazil ranged from 3.2/1000 in São Paulo, to 9.4/1000 in Bahia.²⁴ Thus, increased rates of IDH in children from Bahia may be related to the threefold higher number of HTLV-1-infected individuals living in the area.^{25–28}

According to changes in the major criteria for the diagnosis of IDH,¹⁶ chronic watery nasal discharge without other signs of rhinitis and/or crusting of the anterior nares are now no longer considered obligatory criteria for diagnosis of IDH. The absence of these criteria does not invalidate an IDH diagnosis because these symptoms may be present intermittently.^{19,47}

Dermatologic manifestations are quite common in patients with ATLL and HAM/TSP and in asymptomatic HTLV-1 carriers.^{49,50} The similarity of IDH to other dermatological conditions such as atopic dermatitis and seborrheic dermatitis and clinical speciousness may lead to the misdiagnosis and underreporting of IDH cases.^{6,19} As dermatological examination is the only method currently available to differentiate IDH from other skin conditions, the skin clinical exam should be carefully done to improve the opportunity for IDH diagnosis.^{6,40}

No evidence of immunodeficiency was observed when analyzing T-cell CD4 and CD8 counts. All three patients showed increased T-cell lymphocyte proliferation responses and in two cases, which proviral load was performed, the results showed high levels. This increased immune activation may have occurred as a result of HTLV-1 infection.³¹ In fact, this finding is likely related to the neurological disease (HAM/TSP) associated with IDH in those adult patients.^{34,39} It has been hypothesized that immune deregulation is responsible for the pathogenesis of HAM/TSP, IDH, and other HTLV-1-associated diseases.¹⁷ In the case of IDH, production of some cytokines and beta-chemokines may be responsible for sustaining the characteristics of the intense cutaneous inflammatory reaction, possibly accounting for the intractable nature of this disease.³⁴

Because of HAM/TSP, all three patients received intravenous corticosteroids; patients also received antibiotics to treat urinary infections that arose as a complication of HAM/TSP. Consequently, we observed improvement of IDH symptoms without the use of antibiotics usually used to treat IDH, such as oral trimethoprim-sulfamethoxazole.⁴⁷ Although only three of the 73 adult patients with HAM/TSP developed IDH during follow-up, this association occurred during advanced HAM/TSP disease in all three patients. Additionally, one HAM/TSP/IDH patient died during follow-up. Thus, IDH can be used as clinical marker for disease progression, and its development is indicative of poor prognosis for patients with HAM/TSP.

Finally, it has been shown that IDH may progress to ATLL and HAM/TSP.^{45-47,49} Thus, in our hypothesis, the inverse can also occur (i.e., development of HAM/TSP in adults may represent an increased risk for the development of other inflammatory HTLV-1-associated diseases). Because IDH and HAM/TSP are immune deregulation conditions and the skin is an important site for HTLV-1

infection, dermatologists should be aware of these diagnoses and be included in the multidisciplinary HTLV diagnostic group.

References

- Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2031-2035.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; i: 1031-1032.
- Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, et al. HTLV-1 infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol* 1992; 38: 138-141.
- La Grenade L. HTLV-1-associated infective dermatitis: past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13(Suppl 1): S46-S49.
- Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, et al. HTLV-1 uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13(Suppl 1): S50-S56.
- Lee R, Schwartz RA. Human T-lymphotrophic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 152-160.
- Ijichi S, Nakagawa M, Umehara F, et al. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13(Suppl 1): S26-S32.
- Anzai AP, Fontenelle LM, Padua PA, et al. Juvenile human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 201-204.
- Caseb J, Penabaz-de-Oliveira AC. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type 1-associated myelopathy. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 1395-1401.
- Caseb J, Oliveira AC. Low risk of tropical spastic paraparesis/human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy development among persons aged >50 years. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 728-729.
- Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 1096-1101.
- Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; 237: 53-59.
- Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, et al. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2004; 190: 1279-1285.
- Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966; 78: 93-100.
- Walsh MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *Br J Dermatol* 1967; 79: 229-236.

- 16 Bittencourt AL, de Oliveira Mde F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1099–1110.
- 17 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: 439–444.
- 18 Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, et al. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 35: 499–508.
- 19 Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Ferraz N, et al. Adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-I. Clinical and immunopathological aspects of two cases. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 62–66.
- 20 Maragno L, Cassel J, Fukumori LM, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *Int J Dermatol* 2009; 48: 723–730.
- 21 Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomotaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer* 1994; 57: 293.
- 22 Osame M, Igata A. The history of discovery and clinico-epidemiology of HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *Jpn J Med* 1989; 28: 412–414.
- 23 Bernard G, Hong MA, Del Negro GM, et al. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidiosis. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 7–12.
- 24 Montanheiro PA, Oliveira AC, Posada-Vergara MP, et al. 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: 1643–1647.
- 25 Primo JR, Brites C, Oliveira Mde F, et 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.
- 26 Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cadernos de saúde pública/Ministerio da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* 2005; 21: 926–931.
- 27 Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, et al. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e90–e96.
- 28 Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 527–531.
- 29 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.
- 30 Lenzi ME, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, et al. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 507–513.
- 31 Bingham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene* 2005; 24: 6035–6046.
- 32 Olah I, Fukumori LM, Montanheiro P, et al. Patterns of in vitro lymphoproliferative responses among HTLV-1-infected subjects: upregulation by HTLV-1 during HIV-1 co-infection. *Scand J Immunol* 2007; 65: 577–580.
- 33 Nascimento MC, Primo J, Bittencourt A, et al. Infective dermatitis has similar immunological features to human T lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* 2009; 136: 455–462.
- 34 Montanheiro PA, Penhalva de Oliveira AC, Smid J, et al. The elevated interferon gamma production is an important immunological marker in HAM/TSP pathogenesis. *Scand J Immunol* 2009; 70: 403–407.
- 35 Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet* 1991; 338: 1593–1594.

Anexo I: Artigo 2 intitulado: High prevalence of skin disorders among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status, submetido ao periódico British Journal of Dermatology.

British Journal of Dermatology

High prevalence of skin disorders among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status

Journal:	British Journal of Dermatology
Manuscript ID:	BJD-2012-1414
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	19-Ago-2012
Complete List of Authors:	Okajima, Renata; Universidade de São Paulo, Dermatology Casseb, Jorge; Institute of Tropical Medicine, LIM 56 Sanchez, Jose Antonio; Universidade de São Paulo, Dermatology Oliveira, Augusto; Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Neurology Smid, Jerusa; Instituto de Infectologia Emilio Ribas, Neurology
Keywords:	HTLV-1, HAM/TSP, Lymphoproliferation, HTLV-1 proviral load, Skin disorders

SCHOLARONE™
Manuscripts

British Journal of Dermatology

High prevalence of skin disorders among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status

Skin disorders and laboratorial assay among HTLV-1-infected individuals

Manuscript word: 1982

Table: 03

Figure: 04

R Okajima^{1,2}; J Smid¹; ACP Oliveira¹; J Casseb^{*1,3}; JA Sanches^{*2}

1- HTLV-outpatient Clinic, Institute of Infectious Diseases "Emilio Ribas", São Paulo, Brazil

2- Department of Dermatology, University of São Paulo Medical School, Brazil

3- Institute of Tropical Medicine of São Paulo, Brazil

*Both authors were principle investigators of this study

Corresponding author: Jorge Casseb, M.D. PhD

Institute of Tropical Medicine, São Paulo University, São Paulo

Address: Av Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 470- 3º.andar. Edifício IMT II

Tel.: +55 11 3061 7194; Fax: +55 11 3081 7190

E-mail address: jcasseb10@gmail.com (J Casseb)

FUNDING

This work was partly supported by Fundação de Amparo à Pesquisa o Estado de São Paulo (FAPESP), grant 2008/56427-4. Casseb J. is senior researcher from the National Research Council of Brazil.

The authors have no conflict of interest

HTLV-1 infection may increase the risk of developing skin disorders.

Prognostic factors, such as lymphoproliferation (LPA) and HTLV-1 proviral load (PVL), might be related to cutaneous manifestations of HTLV-1 infection.

High prevalence of skin disorders (76%) among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status was observed.

Initial HTLV-1 PVL and age was higher among skin disease associated to HTLV-1-infected individuals (SD-HTLV-1), but the LPA showed increased only in SD-HTLV-1 subjects with HAM/TSP.

ABSTRACT

Background: Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection can increase the risk of developing skin disorders.

Objectives: This study evaluated the correlation between HTLV-1 proviral load, basal lymphocyte proliferation and CD4⁺ and CD8⁺ T cells count among HTLV-1 infected individuals, with or without skin disorder associated with HTLV-1 infection (SD-HTLV-1: xerosis/ichthyosis, seborrheic dermatitis or infective dermatitis associated to HTLV-1 (IDH)).

Methods: A total of 193 HTLV-1-infected subjects from the HTLV outpatient clinic at the Emilio Ribas Institute underwent an interview, dermatological examination, lymphocyte proliferation assay (LPA), initial HTLV-1 proviral load assay, CD4⁺ and CD8⁺ T cells count.

Results: A total of 147 patients had an abnormal skin condition; 116 (79%) of these patients also had SD-HTLV-1 and 21% had other dermatological diagnoses. The most prevalent SD-HTLV-1 was xerosis/acquired ichthyosis (49%), followed by seborrheic dermatitis (27%). The

patients with SD-HTLV-1 were older (51 vs. 47 years), had a higher prevalence of myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) (75%) and had an increased basal LPA compared with patients without SD-HTLV-1. When HAM/TSP patients were excluded from the analysis, the HTLV-1 proviral load showed a significant difference ($p=0.021$), while LPA showed no difference, such as T CD4⁺ and CD8⁺ cells counts.

Conclusions: There was a high prevalence of skin disorders (76%) among HTLV-1-infected individuals, regardless of clinical status. Initial HTLV-1 proviral load and age was higher in SD-HTLV-1 individuals, but the LPA showed an increase only in SD-HTLV-1 subjects with HAM/TSP.

KEYWORDS

HTLV-1; HAM/TSP; Skin disorders; lymphoproliferation; HTLV-1 proviral load

INTRODUCTION

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) are the main diseases caused by human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection^{2, 41, 44}. However, several other clinical conditions have been associated with this viral infection, such as uveitis, thyroiditis, arthritis and polymyositis^{73, 126, 127}.

Brazil is a highly endemic area for HTLV-1 infection and is considered to have the largest absolute number of HTLV-1 infected individuals, with more than one million people living with this virus nationwide^{11, 30}. Despite this high prevalence, only a few studies on the dermatological aspects of HTLV-1 infection have been described in this country.

HTLV-1 infection can increase the risk for developing skin diseases, regardless of clinical status¹⁰⁴. Other skin diseases have been related to HTLV-1 infection, but only in case reports; few studies have addressed the HTLV-1-infected population¹⁰⁴. There is a lack of surrogate markers to assess the infected patients who have a higher risk for this condition. Moreover, there are few immunological studies among HTLV-1-infected persons who are simultaneously suffering from HAM/TSP and skin diseases.

The aim of this study is to evaluate the prevalence of skin disorders in HTLV-1-infected individuals and to correlate this prevalence with the initial HTLV-1 proviral load, initial CD4⁺ and CD8⁺T cell count and lymphoproliferation.

PATIENTS AND METHODS

In the last 15 years, one cohort of HTLV-infected subjects has been followed in the HTLV-outpatient Clinic at the Institute of Infectious Diseases "Emilio Ribas" (IIER), with the support of nurses, nutritionists and physical therapists. A total of 193 HTLV-1-infected individuals, including asymptomatic carriers and HAM/TSP, were consecutively evaluated for skin disorders from January 2008 to July 2010 by the same dermatologist. Demographical and clinical data were collected, and dermatological examinations were carried out. The HIV co-infected individuals were excluded, but HCV co-infected were included. Written informed consent was obtained from all participants, and the IIER ethical board approved the protocol. The patients underwent laboratory studies, including HTLV-1 serological diagnosis, lymphocyte proliferation, initial CD4⁺ and CD8⁺T cell counts, and an initial HTLV-1 proviral load. In accord with prior studies, the following skin disorders associated with HTLV-1 infection (SD-HTLV-1) were considered: xerosis/acquired ichthyosis, seborrheic dermatitis and IDH^{41, 96, 104, 105}. The HAM/TSP was diagnosed according to previously established criteria¹²⁸. Skin culture and punch skin biopsies were performed when clinical examination was not sufficient for a dermatological diagnosis.

Antibodies to HTLV-1/2 were detected by a diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by Western blot analysis and polymerase chain reaction (PCR), which are capable of discriminating between HTLV-1 and HTLV-2¹⁰⁹.

The lymphocyte proliferation (LPA) assay was performed using peripheral blood mononuclear cells (PBMC), as described previously¹¹⁰. Briefly, 10 ml of peripheral blood was collected and heparinized from each patient and control subject. PBMCs were then isolated using a Ficoll-Hypaque (Pharmacia, New Jersey, USA) gradient, washed two times in sterile saline and resuspended in RPMI 1640 (Difco, NY, USA). The cells were pulsed with tritiated thymidine (0.5 mCi/ml, Amersham Int., England) for 18 hours, and then, the cells were harvested using a semi-automatic cell harvester (Flow Laboratories, United Kingdom).

and counted in a b-counter (Beckman, Coulter, Fullerton, CA, USA) ¹¹⁰. For each patient, the mean counts per minute (CPM) of triplicate samples was calculated and LPA up to 1000 CPM was considered normal.

To determine the counts of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets, fresh whole blood specimens were collected in EDTA tubes and subjected to flow cytometry (Coulter[®] EPICS[®] XL-MCL[®] Flow Cytometer - Beckman Coulter, Fullerton, CA), using human monoclonal antibodies anti-CD3, anti-CD4, and anti-CD8, labeled with fluorochrome.

The results of the first HTLV-1 proviral load were available in the database. Quantitative proviral DNA levels were detected by a real-time automated PCR method, using TaqMan probes for the *pol* gene. The albumin gene served as the internal genomic control, and MT2 cells were used as a positive control. The results are reported as copies/10000 PBMCs, and the detection limit was 10 copies ⁴⁸.

STATISTICAL ANALYSIS

The data were analyzed using SPSS 17.0 software. The independent variables were compared by Student's t-test and ANOVA (normal distribution variables) or Mann-Whitney test (non-normal distribution variables), and categorical variables were compared by the χ^2 test. HTLV-1 proviral load was log-transformed to obtain a normal distribution. Correlations between HTLV-1 proviral load, LPA and SD-HTLV were performed using Spearman's rank correlation. The data are expressed as mean $\pm$ standard deviation (normal distribution variables) or media and interquartile range (non-normal distribution variables). Statistical significance was indicated by p values <0.05.

RESULTS

One hundred ninety-three (54% of all HTLV-1-infected patients at the HTLV outpatient clinic in the Emilio Ribas Institute cohort) HTLV-1-infected subjects underwent a dermatological exam. The mean age of these patients was 49.4.2 $\pm$ 12.3 years. The female gender showed a higher prevalence of HTLV-1 infection (72%). Regarding the presence of neurological involvement, 38% of the patients had a diagnosis of HAM/TSP. The dermatological examination revealed a high prevalence of skin disorders among the HTLV-1-infected patients (76%). Sixty-six individuals (34%) had only one dermatological condition, and 42% (n=81) of the patients had two or more dermatological conditions. Among the 147 patients that had an abnormal skin condition, 79% (n=116) had a skin disorder associated with HTLV-1 infection (SD-HTLV-1) (xerosis/ichthyosis, seborrheic dermatitis or infective dermatitis associated to HTLV-1) and 21% (n=31) had other dermatological diagnoses. The most prevalent skin disorder associated with HTLV-1 diagnoses was xerosis/ichthyosis (49%) (Figure 1 and 2), followed by seborrheic dermatitis (27%) (Figure 3).

Table 1 shows the prevalence of skin disorders in the analyzed patients based on a diagnosis of HAM/TSP or asymptomatic carriers. The SD-HTLV-1 were more prevalent on HAM/TSP patients (xerosis/acquired ichthyosis (p=0.0067; seborrheic dermatitis (p=<0.0001); IDH (p=0.0222).

Patients with SD-HTLV-1, including asymptomatic carriers and HAM/TSP, are older, have a higher prevalence of HAM/TSP, have a higher first HTLV-1 proviral load available in the database (performed in 109 patients, p=0.009) and have an increased 3-day basal LPA compared with patients without SD-HTLV-1 (p<0.001; Table 2). Note that 75% of the SD-HTLV-1 group was composed of HAM/TSP individuals.

Table 3 depicts the presence of SD-HTLV-1 in subjects that are asymptomatic for neurological symptoms (absence of HAM/TSP). A number of older individuals, with a mean age of 51 years, presented SD-HTLV-1 (vs. 44 years for subjects without SD-diseases, p=0.002), regardless of gender. The CD4⁺ and CD8⁺ T cell counts and the lymphoproliferation basal 3-day assay showed no statistical significance (p=0.38; p=0.82; and p=0.57). The initial HTLV-1 proviral load was significantly different between the group with SD-HTLV-1 and the group without SD-HTLV-1 and asymptomatic for neurological symptoms (p=0.021).

When analyzing the patient according to the presence or absence of HAM/TSP and presence or not of SD-HTLV-1 in three groups, it was observed a progressive behave of HTLV-1 proviral load according to the severity of the disorder associated to HTLV-1, being higher in patients with HAM/TSP and lower in asymptomatic no SD-HTLV-1, as shown in Figure 4 panel a. In contrast, LPA was shown to be increased only in patients with

HAM/TSP, with no difference between asymptomatic patients with or without SD-HTLV-1, as shown in figure 2 panel b.

DISCUSSION

Notably, 76% of the HTLV-1-infected asymptomatic carriers and 88% of the HAM/TSP patients showed some skin disorder in our study. These findings are similar to those described in two previous studies involving asymptomatic carriers and HAM/TSP subjects^{104, 105}. Thus, it is important to stress that HTLV-1 infection may have an etiological link to skin disease. In fact, skin disorders are highly associated with HTLV-1 infection, regardless neurological symptoms, and may represent a clinical warning sign for the diagnosis or progression of this infection^{96, 104, 105}.

Excluding HAM/TSP cases, subjects with a diagnosis of SD-HTLV-1 are older than groups with other types of skin disorders or individuals with a normal dermatological exam. However, no significant correlation was observed between genders. These findings suggest that older HTLV-1-infected individuals probably with a longer duration of viral infection had more available time to develop SD-HTLV-1.

Although IDH is the only skin disease in which HTLV-1 infection is a criterion for diagnosis, other skin disorders could also be associated with HTLV-1 infection, including xerosis/acquired ichthyosis and seborrheic dermatitis, as previously demonstrated^{31, 96, 104, 105}. In fact, in our study, these illnesses were the most prevalent skin disorders associated with adult HTLV-1-infected individuals, regardless of the clinical status. However, studies with a longer follow-up, should be performed to assess the possibility that these skin manifestations are related to HTLV-1 infection.

Xerosis and acquired ichthyosis have been described as the main dermatological manifestations associated with HAM/TSP patients^{96, 105, 106}. Xerosis is characterized by dryness of the skin, and acquired ichthyosis is clinically characterized by cutaneous xerosis and the formation of polygonal thin flat squames of varying sizes, principally on the extremities¹¹⁵.

Acquired ichthyosis is a consequence of hypohidrosis that might be secondary to the involvement of the autonomic nervous system, directly affecting the infected skin cells by HTLV-1^{105, 116}. On the basis of histopathological and immunohistochemical analyses of skin fragments of acquired ichthyosis from HAM/TSP individuals, concluded that keratinocytes are activated, probably as a result of cytokines that are liberated from HTLV-1-infected lymphocytes. This activation leads to an interference in keratinocyte differentiation and migration, resulting in a defect in the processes of normal desquamation, accumulation and retention of corneocytes¹⁰⁶. We noticed that more than 50% of the SD-HTLV-1 cases involved xerosis/acquired ichthyosis and decided to put them in the same group because the acquired ichthyosis have a similar clinical dermatological pattern, compared with higher degree xerosis, and they are clinically difficult to differentiate¹⁰⁵.

Lymphocyte proliferation and HTLV-1 proviral load are laboratorial risk markers for the development of HAM/TSP and other diseases related to HTLV-1 infection^{118, 119}. The initial HTLV-1 proviral load was high in the group with SD-HTLV-1 ($p=0.009$) as well as in the SD-HTLV-1 group lacking HAM/TSP ($p=0.021$), both of which were statistically significant. Although the proviral load differs greatly among individuals, it is relatively stable during the course of the HTLV-1-related disease³⁸. In HAM/TSP patients, this finding suggests that proviral load reaches a stable level determined by the relationship between viral expression and the immune response against the virus³⁸.

As previously shown, HTLV-1 was identified by PCR on skin cells in addition to lymphocytes in HTLV-1-infected persons, regardless of clinical status¹⁰⁴. Because of these findings, a number of authors believe that HTLV-1 could modify the function of infected cells, resulting in skin disorders that were caused directly by the presence of the virus in the infected cells^{31, 104, 108}. Another possible mechanism of skin disorders among HTLV-1-infected individuals is the production of cytokines in HTLV-1-infected lymphocytes, which promote a functional disturbance on skin cells¹⁰⁶.

HTLV-1 infection causes the deregulation of the immune system with spontaneous lymphoproliferation and increased T-cell activation¹²⁰. Unstimulated cells from asymptomatic HTLV-1 carriers have been shown to secrete high levels of Th1 and Th2 cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon γ (IFN- γ), IL-5 and IL-10, compared with cells

from HTLV-1 seronegative individuals ¹²¹. In our study, the increase in lymphocyte proliferation was related to a HAM/TSP diagnosis. However, we noted a lack of association between lymphocyte proliferation and skin disorder. Despite the presence of skin disorders, individuals without a HAM/TSP diagnosis possessed a higher baseline capacity of T-cell proliferation after three days in culture, which was not statistically significant.

This lack of an association may be explained by the presence of HTLV-1 in specific sites that occur during HAM/TSP and the proviral load in the cerebral spinal fluid (CSF) ¹²². Lezin et al. reported that the proviral load quantified in CSF was able to clearly distinguish health groups of HTLV-1 carriers and HAM/TSP ¹²². Along the same reasoning behind the proviral load in CSF, we analyzed lymphocyte proliferation in our study. Virion detection and immunohistochemical studies using cells from the skin lesions should be performed, which may result in higher sensibility and specificity compared with the experiments using peripheral blood.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the personnel at the Out-Clinic of the Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas for their excellent assistance. We also thank the patients.

REFERENCES

1. Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F. A Virus-Like Particle Associated with Leukemia (Lymphosarcoma). *Nature*. 1964;202:567-9.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77:7415-9.
3. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981;294:268-71.
4. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, Kondo T, Kohakura M, Takenaka T, et al. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide sero-epidemiologic study. *International journal of cancer*. 1982;29:631-5.
5. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78:6476-80.
6. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79:2031-5.
7. Gallo RC, Blattner WA, Reitz MS, Jr., Ito Y. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. *Lancet*. 1982;1:683.
8. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science (New York, NY)*. 1982;218:571-3.
9. Bangham CR. HTLV-1 infections. *Journal of clinical pathology*. 2000;53:581-6.
10. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *Jama*. 1986;256:2342.
11. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. [Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002;35:499-508.
12. Gasmi M, Farouqi B, d'Incan M, Desgranges C. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four north African patients. *AIDS research and human retroviruses*. 1994;10:1313-5.
13. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Tekai F, Garin B, Guillemain B, et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *The Journal of general virology*. 1994;75 (Pt 12):3655-66.

14. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91:1124-7.
15. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. *Molecular biology and evolution*. 2001;18:661-71.
16. Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, Van Laethem K, Van Ranst M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *Journal of virology*. 1998;72:4327-40.
17. Salemi M, Vandamme AM, Guano F, Gradozzi C, Cattaneo E, Casoli C, et al. Complete nucleotide sequence of the Italian human T-cell lymphotropic virus type II isolate Gu and phylogenetic identification of a possible origin of South European epidemics. *The Journal of general virology*. 1996;77 (Pt 6):1193-201.
18. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:7994-9.
19. Calattini S, Chevalier SA, 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;2:30.
20. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *The Journal of general virology*. 2003;84:3177-89.
21. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003;299:1713-6.
22. Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JP, Kuroda A, Oliveira AS, Cruz MV, et al. Selectivity of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993;49:664-71.
23. Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, et al. HIV-1, HIV-2, and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. *The New England journal of medicine*. 1989;320:953-8.
24. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *The Journal of emergency medicine*. 2000;18:109-19.
25. de The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS research and human retroviruses*. 1993;9:381-6.
26. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87:152-66.
27. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154:851-7.
28. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 3:57-9.
29. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190:1275-8.
30. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2005;21:926-31.
31. Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, et al. [Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38:43-52.
32. Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer science*. 2007;98:772-8.

33. 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.
34. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7:266-81.
35. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *American journal of hematology*. 2005;78:232-9.
36. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. 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.
37. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *Journal of neurovirology*. 2002;8:359-64.
38. Olindo S, Lezin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, Edimonana Kaptue M, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *Journal of the neurological sciences*. 2005;237:53-9.
39. Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type I-associated myelopathy. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2000;33:1395-401.
40. Saito M. Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia VirusType 1- (HTLV-1-)Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010;2010:478461.
41. LaGrenade 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.
42. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*. 1970;226:1211-3.
43. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:407-10.
44. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1:1031-2.
45. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *International journal of cancer*. 1989;43:250-3.
46. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1990;3:1096-101.
47. Bangham CR. The immune response to HTLV-I. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:397-402.
48. Montanheiro PA, Oliveira AC, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, Marchiori PE, et al. 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. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2005;38:1643-7.
49. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211-9.
50. Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2005;2:17.
51. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res*. 2002;26:155-61.
52. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*. 1994;343:213-6.
53. 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;79:428-37.

54. Germain M, Williams J, Skelton HG, Smith KJ. Smoldering HTLV-1-induced T-cell lymphoma localized within the skin; a radiation-resistant tumor. *International journal of dermatology*. 2000;39:815-21.
55. Bittencourt AL, da Gracas Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:875-82.
56. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smoldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*. 1999;26:785-90.
57. Wright SA, Rothe MJ, Sporn J, Van Voorhees AS, Grant-Kels JM. Acute adult T-cell leukemia/lymphoma presenting with florid cutaneous disease. *Int J Dermatol*. 1992;31:582-7.
58. Swerdlow S, McColl K, Rong Y, Lam M, Gupta A, Distelhorst CW. Apoptosis inhibition by Bcl-2 gives way to autophagy in glucocorticoid-treated lymphocytes. *Autophagy*. 2008;4:612-20.
59. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:611-8.
60. Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Forughipour M, et al. 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. *The Journal of general virology*. 2005;86:773-81.
61. Rodgers S, Leslie KS. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Current opinion in infectious diseases*.
62. Roman GC, Roman LN, Sever JL, Madden DL, Schoenberg BS, Saravia-Gomez J. Tropical spastic paraparesis: lack of human T-lymphotropic virus type I antibodies in blood donors from Bogota, Colombia. *Archives of neurology*. 1988;45:244-5.
63. Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nobrega JP, Scaff M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989;47:501-2.
64. Afonso PV, Ozden S, Cumont MC, Seilhean D, Cartier L, Rezaie P, et al. Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000205.
65. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci*. 2009;14:1152-68.
66. Yoshioka A, Hirose G, Ueda Y, Nishimura Y, Sakai K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1004-7.
67. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Annals of internal medicine*. 1992;117:933-46.
68. Iwasaki Y. Human T cell leukemia virus type I infection and chronic myelopathy. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1993;3:1-10.
69. Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, et al. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187:1116-25.
70. Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, Tanabe K, Setoguchi M, Yoshida S, et al. Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet*. 1987;1:156-7.
71. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, et al. 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*. 2000;100:245-52.
72. Ijichi S, Nakagawa M, Umehara F, Higuchi I, Arimura K, Izumo S, et al. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S26-32.
73. Ijichi S, Osame M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1995;34:713-21.

74. Dominguez MC, Torres M, Tamayo O, Criollo W, Quintana M, Sanchez A, et al. [Autoimmune syndrome in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with human T-lymphotropic virus infections]. *Biomedica*. 2008;28:510-22.
75. Hollsberg P, Hafler DA. What is the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *Annals of neurology*. 1995;37:143-5.
76. Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood*. 2003;101:3074-81.
77. Osame M. Review of WHO Kagoshima Meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner W, editor. *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press; 1990. p. 191-6.
78. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Annals of neurology*. 1990;28:50-6.
79. Araujo AQ, Afonso CR, Leite AC, Dutra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51:325-8.
80. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006;3:63.
81. Lezin A, Gillet N, Olindo S, Signate A, Grandvaux N, Verlaeten O, et al. Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood*. 2007;110:3722-8.
82. Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *Journal of the neurological sciences*. 2008;269:133-7.
83. 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*. *Journal of the neurological sciences*. 1991;106:186-92.
84. Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman JA, et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Annals of neurology*. 2005;57:526-34.
85. 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;46:1016-21.
86. Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, Kinoshita I, Satoh A, Tomita I, et al. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2:1109-13.
87. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, et al. 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. *Journal of neurovirology*. 1998;4:586-93.
88. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Higuchi I, Arimura K, et al. HTLV-I 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. *Journal of neurovirology*. 2001;7:228-34.
89. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *The British journal of dermatology*. 1966;78:93-100.
90. Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *The British journal of dermatology*. 1967;79:229-36.
91. Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, Magalhaes P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e90-6.
92. La Grenade L, Manns A, Fletcher V, Derm D, Carberry C, Hanchard B, et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Archives of dermatology*. 1998;134:439-44.

93. Maloney EM, Hisada M, Palmer P, Brooks K, Pate E, Wiktor SZ, et al. Human T cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in Jamaica: a case report of clinical and biologic correlates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19:560-5.
94. La Grenade L, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infective dermatitis, a marker for infection with human T-cell leukemia virus-I. *Cutis*. 1996;58:115-8.
95. Bittencourt AL, de Oliveira Mde F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *International journal of dermatology*. 2010;49:1099-110.
96. Goncalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB, Lambertucci JR. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:100-2.
97. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *International journal of cancer*. 1994;57:293.
98. Maragno L, Casseb J, Fukumori LM, Sotto MN, Duarte AJ, Festa-Neto C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *International journal of dermatology*. 2009;48:723-30.
99. 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;16:62-6.
100. Okajima R, Casseb J, Sanches JA. Co-presentation of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1. *International Journal of Dermatology*. 2012;no prelo.
101. Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Brites C, Van Weyenbergh J, da Silva Vieira MG, Araujo I. Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol*. 2005;15:26-30.
102. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338:1593-4.
103. Goncalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;68:562-5.
104. Lenzi ME, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Andrada-Serpa MJ, Araujo AQ. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:507-13.
105. Milagres SP, Sanches 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. *The British journal of dermatology*. 2003;149:776-81.
106. Nobre V, Guedes AC, Martins ML, Barbosa-Stancioli EF, Serufo JC, Proietti FA, et al. Dermatological findings in 3 generations of a family with a high prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1257-63.
107. Setoyama M, Kerdel FA, Elgart G, Kanzaki T, Byrnes JJ. Detection of HTLV-1 by polymerase chain reaction in situ hybridization in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Pathol*. 1998;152:683-9.
108. Novoa P, Penalva de Oliveira AC, Posada Vergara MP, da Silva Duarte AJ, Casseb J. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus type 2 (HTLV-II) from people living in urban areas of Sao Paulo city: evidence of multiple subtypes circulation. *J Med Virol*. 2007;79:182-7.
109. Benard G, Hong MA, Del Negro GM, Batista L, Shikanai-Yasuda MA, Duarte AJ. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidioidomycosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1996;54:7-12.
110. Mahe A, Meertens L, Ly F, Sow PS, Diop CT, Samb ND, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *The British journal of dermatology*. 2004;150:958-65.
111. Cedeno-Laurent F, Gomez-Flores M, Mendez N, Ancer-Rodriguez J, Bryant JL, Gaspari AA, et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc*. 2011;14:5.

112. Khattab MA, Eslam M, Alavian SM. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Hepat Mon.* 2010;10:258-69.
113. Rigopoulos D, Paparizos V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol.* 2004;22:487-98.
114. Hashiguchi T OM, Arimura K. Skin manifestations in HTLV-1-associated myelopathy (HAM): xerosis and erythema. In: Román CG VJ, Osame M, editor. *HTLV-1 and Nervous System.* New York: Alan R; 1989. p. 443-8.
115. Alamy AH, Menezes FB, Leite AC, Nascimento OM, Araujo AQ. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol.* 2001;50:681-5.
116. Casseb J, Oliveira AC. Low risk of tropical spastic paraparesis/human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy development among persons aged >50 years. *Clin Infect Dis.* 2008;47:728-9.
117. Furtado Mdos S, Andrade RG, Romanelli LC, Ribeiro MA, Ribas JG, Torres EB, et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *J Med Virol.* 2012;84:664-71.
118. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2009;42:761-4.
119. Jeang KT. HTLV-1 and adult T-cell leukemia: insights into viral transformation of cells 30 years after virus discovery. *J Formos Med Assoc.* 2010;109:688-93.
120. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2001;27:1-6.
121. Lezin A, Olindo S, Oliere S, Varrin-Doyer M, Marlin R, Cabre P, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis.* 2005;191:1830-4.
122. Lee R, Schwartz RA. Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:152-60.
123. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology.* 2005;2:27.
124. Osame M, Igata A. The history of discovery and clinico-epidemiology of HTLV-I-associated myelopathy(HAM). *Jpn J Med.* 1989;28:412-4.
125. Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol.* 1992;38:138-41.
126. Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 Suppl 1:S50-6.
127. Report of the scientific group on HTLV-1 and associated diseases, Kagoshima, japan, December 1988. Kagoshima, japan: World Health Organization 1989 1989.

Figure 1: Xerosis on the lower limb in HTLV-1-infected subject

Figure 2. Acquired ichthyosis on the lower limb in a HAM/TSP patient

Figure 3: Seborrheic dermatitis on face in a HAM/TSP individual

Figure 4: Log₁₀ HTLV-1 proviral load (Panel A) and LPA (Panel B) according to clinical status for presence of HAM/TSP and SD-HTLV-1

Table 1. Dermatological findings among human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infected individuals (HAM/TSP and asymptomatic carriers).

Dermatological findings	HAM/TSP	HTLV-1 Asymptomatic carriers	p value
	N (%) n=73	N (%) n=120	
Xerosis/Acquired ichthyosis	44 (60.2)	51 (42.5)	0.006
Seborrheic dermatitis	35 (47.9)	18 (15.0)	<0.0001
Infestations	30 (41.1)	29 (24.1)	0.007
Contact dermatitis	1 (1.4)	3 (2.5)	0.619
Melasma	3 (4.1)	3 (2.5)	0.497
Infective Dermatitis associated to HTLV-1	3	0	0.022
Other diagnoses	11 (15.0)	17 (14.1)	0.771
Normal findings on dermatological exam	9 (12.3)	37 (30.8)	0.005

HAM/TSP: HTLV-1-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis

Infestations: Dermatophytosis, Scabies, Pityriasis versicolor

Other diseases: Vitiligo, Photosensitivity, Hypertrichosis, Neurofibromatosis, Insect bite reaction, Herpes simplex, Acanthosis nigricans, Asteatotic dermatitis, Lichen planus, Nummular dermatitis, Basal cell carcinoma, Verruca vulgaris, Pressure ulcer, Pityriasis alba, Cheilitis, Callosity, Epidermal cyst, Rhinophyma, Miliaria, Rosacea, Exogenous ochronosis, Venous ulcer, Folliculitis, Lypoma, Hyperkeratosis plantare, Keratosis pilaris, Erythrodermia, Folliculitis decalvans, Pyogenic granuloma, Livedo reticularis, Madarosis, Erythema nodosum /Panniculitis, Molluscum contagiosum

Table 2. Characteristics of patients according to the presence of dermatological diseases associated to HTLV-1 infection.

Variable	Skin disorder associated to HTLV-1 (N= 116)	No skin disorder associated to HTLV-1 (N= 77)	p value
Age (years, mean, SD)	51±12	47±12	0.015
Female (%)	76	66	0.190
HCV coinfectd (%)	13.9	14.3	1.000
Log ₁₀ HTLV-1 proviral load (copies/10 ⁴ PBMCs, mean, SD)	2.32 ± 0.87	1.75 ± 1.00	0.009
T CD4 cells count (cells/mm ³ , median, interquartile range)	1034 (763-1327)	982 (818-1282)	0.96
T CD8 cells count (cells/mm ³ , median, interquartile range)	568 (399-757)	548 (437-727)	0.92
HAM/TSP (%)	75	25	0.002
Baseline LPA (cpm, median, interquartile range)	2587 (669-8189)	1085 (588-3601)	<0.001

HCV: Hepatitis C virus; SD: Standard deviation; LPA: lymphoproliferation; cpm: counts per minute

Skin disorders associated to HTLV-1: xerosis/acquired ichthyosis and seborrheic dermatitis

Table 3. Characteristics of asymptomatic patients (absence of HAM/TSP) according to the presence

Variable	Skin disorder associated to HTLV-1 (N= 61)	No skin disorder associated to HTLV-1 (N= 59)	p value
Age (years, mean, SD)	51±13	44±12	0.002
Female (%)	55	45	0.167
HCV coinfectd (%)	10.0	11.9	0.777
Log ₁₀ HTLV-1 proviral load (copies/10 ⁴ PBMCs, mean, SD)	2.05 ± 0.86	1.41 ± 0.88	0.021
T CD4 cells count (cells/mm ³ , median, interquartile range)	1035 (771.5-1318.5)	934 (814-1246)	0.38
T CD8 cells count (cells/mm ³ , median, interquartile range)	541 (378.25-747.75)	544 (432-703)	0.82
Baseline LPA (cpm, median, interquartile range)	1102 (399-2904)	864 (491-2071.5)	0.57

HCV: Hepatitis C virus; SD: Standard deviation; LPA: lymphoproliferation; cpm: counts per minute

Skin disorders associated to HTLV-1: xerosis/acquired ichthyosis and seborrheic dermatitis

9 REFERÊNCIAS

1. Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F. A Virus-Like Particle Associated with Leukemia (Lymphosarcoma). *Nature*. 1964;202:567-9.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77:7415-9.
3. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T-cell leukaemia. *Nature*. 1981;294:268-71.
4. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, Kondo T, Kohakura M, Takenaka T, et al. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide sero-epidemiologic study. *International journal of cancer*. 1982;29:631-5.
5. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1981;78:6476-80.
6. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79:2031-5.
7. Gallo RC, Blattner WA, Reitz MS, Jr., Ito Y. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. *Lancet*. 1982;1:683.
8. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science (New York, NY)*. 1982;218:571-3.

9. Bangham CR. HTLV-1 infections. *Journal of clinical pathology*. 2000;53:581-6.
10. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *Jama*. 1986;256:2342.
11. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, et al. [Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002;35:499-508.
12. Gasmi M, Farouqi B, d'Incan M, Desgranges C. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four north African patients. *AIDS research and human retroviruses*. 1994;10:1313-5.
13. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Tekaia F, Garin B, Guillemain B, et al. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *The Journal of general virology*. 1994;75 (Pt 12):3655-66.
14. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91:1124-7.
15. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Molecular biology and evolution*. 2001;18:661-71.
16. Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, Van Laethem K, Van Ranst M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *Journal of virology*. 1998;72:4327-40.
17. Salemi M, Vandamme AM, Guano F, Gradozzi C, Cattaneo E, Casoli C, et al. Complete nucleotide sequence of the Italian human T-cell lymphotropic virus type II isolate Gu and phylogenetic identification of a possible origin of South European epidemics. *The Journal of general virology*. 1996;77 (Pt 6):1193-201.

18. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102:7994-9.
19. Calattini S, Chevalier SA, 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;2:30.
20. Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *The Journal of general virology*. 2003;84:3177-89.
21. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003;299:1713-6.
22. Gabbai AA, Bordin JO, Vieira-Filho JP, Kuroda A, Oliveira AS, Cruz MV, et al. Selectivity of human T lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and HTLV-2 infection among different populations in Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993;49:664-71.
23. Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, et al. HIV-1, HIV-2, and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. *The New England journal of medicine*. 1989;320:953-8.
24. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *The Journal of emergency medicine*. 2000;18:109-19.
25. de The G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS research and human retroviruses*. 1993;9:381-6.
26. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87:152-66.
27. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986;154:851-7.

28. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 3:57-9.
29. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190:1275-8.
30. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2005;21:926-31.
31. Nobre V, Guedes AC, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, et al. [Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38:43-52.
32. Ohshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer science*. 2007;98:772-8.
33. 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.
34. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7:266-81.
35. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *American journal of hematology*. 2005;78:232-9.
36. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. 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.
37. Osame M. Pathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *Journal of neurovirology*. 2002;8:359-64.

38. Olindo S, Lezin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, Edimonana Kaptue M, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *Journal of the neurological sciences*. 2005;237:53-9.
39. Casseb J, Penalva-de-Oliveira AC. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/human T-cell leukemia type I-associated myelopathy. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2000;33:1395-401.
40. Saito M. Immunogenetics and the Pathological Mechanisms of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1- (HTLV-1-)Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010;2010:478461.
41. LaGrenade 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.
42. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature*. 1970;226:1211-3.
43. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:407-10.
44. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1:1031-2.
45. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *International journal of cancer*. 1989;43:250-3.
46. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1990;3:1096-101.

47. Bangham CR. The immune response to HTLV-I. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:397-402.
48. Montanheiro PA, Oliveira AC, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, Marchiori PE, et al. 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. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica* [et al. 2005;38:1643-7.
49. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211-9.
50. Gallo RC. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2005;2:17.
51. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res*. 2002;26:155-61.
52. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*. 1994;343:213-6.
53. 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;79:428-37.
54. Germain M, Williams J, Skelton HG, Smith KJ. Smoldering HTLV-1-induced T-cell lymphoma localized within the skin; a radiation-resistant tumor. *International journal of dermatology*. 2000;39:815-21.
55. Bittencourt AL, da Gracas Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007;128:875-82.
56. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smoldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*. 1999;26:785-90.

57. Wright SA, Rothe MJ, Sporn J, Van Voorhees AS, Grant-Kels JM. Acute adult T-cell leukemia/lymphoma presenting with florid cutaneous disease. *Int J Dermatol*. 1992;31:582-7.
58. Swerdlow S, McColl K, Rong Y, Lam M, Gupta A, Distelhorst CW. Apoptosis inhibition by Bcl-2 gives way to autophagy in glucocorticoid-treated lymphocytes. *Autophagy*. 2008;4:612-20.
59. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S15-9.
60. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:611-8.
61. Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Bajestan SN, Mahmoudi M, Foroughipour M, et al. 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. *The Journal of general virology*. 2005;86:773-81.
62. Rodgers S, Leslie KS. Skin infections in HIV-infected individuals in the era of HAART. *Current opinion in infectious diseases*.
63. Roman GC, Roman LN, Sever JL, Madden DL, Schoenberg BS, Saravia-Gomez J. Tropical spastic paraparesis: lack of human T-lymphotropic virus type I antibodies in blood donors from Bogota, Colombia. *Archives of neurology*. 1988;45:244-5.
64. Castro LH, Chaves CJ, Callegaro D, Nobrega JP, Scaff M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1989;47:501-2.
65. Afonso PV, Ozden S, Cumont MC, Seilhean D, Cartier L, Rezaie P, et al. Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection. *PLoS Pathog*. 2008;4:e1000205.
66. Lepoutre V, Jain P, Quann K, Wigdahl B, Khan ZK. Role of resident CNS cell populations in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Front Biosci*. 2009;14:1152-68.

67. Yoshioka A, Hirose G, Ueda Y, Nishimura Y, Sakai K. Neuropathological studies of the spinal cord in early stage HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1004-7.
68. Gessain A, Gout O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Annals of internal medicine*. 1992;117:933-46.
69. Iwasaki Y. Human T cell leukemia virus type I infection and chronic myelopathy. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland). 1993;3:1-10.
70. Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, et al. 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. *The Journal of infectious diseases*. 2003;187:1116-25.
71. Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, Tanabe K, Setoguchi M, Yoshida S, et al. Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet*. 1987;1:156-7.
72. Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, Umehara F, Suehara M, Hokezu Y, et al. 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*. 2000;100:245-52.
73. Ijichi S, Nakagawa M, Umehara F, Higuchi I, Arimura K, Izumo S, et al. HAM/TSP: recent perspectives in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S26-32.
74. Ijichi S, Osame M. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): recent perspectives. *Internal medicine* (Tokyo, Japan). 1995;34:713-21.
75. Dominguez MC, Torres M, Tamayo O, Criollo W, Quintana M, Sanchez A, et al. [Autoimmune syndrome in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with human T-lymphotropic virus infections]. *Biomedica*. 2008;28:510-22.

76. Hollsberg P, Hafler DA. What is the pathogenesis of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *Annals of neurology*. 1995;37:143-5.
77. Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood*. 2003;101:3074-81.
78. Organization-WHO WH. Report of the scientific group on HTLV-1 and associated diseases, Kagoshima, Japan. Virus disease. Human T lymphotropic virus type 1, HTLV-1. *Wkly Epidem Rec*. 1989;382-3.
79. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Annals of neurology*. 1990;28:50-6.
80. Araujo AQ, Afonso CR, Leite AC, Dutra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Arq Neuropsiquiatr*. 1993;51:325-8.
81. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology*. 2006;3:63.
82. Lezin A, Gillet N, Olindo S, Signate A, Grandvaux N, Verlaeten O, et al. Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood*. 2007;110:3722-8.
83. Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, Bonasser F, Smid J, Duarte AJ, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *Journal of the neurological sciences*. 2008;269:133-7.
84. 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. *Journal of the neurological sciences*. 1991;106:186-92.

85. Oh U, Yamano Y, Mora CA, Ohayon J, Bagnato F, Butman JA, et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Annals of neurology*. 2005;57:526-34.
86. 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;46:1016-21.
87. Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, Kinoshita I, Satoh A, Tomita I, et al. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. *Lancet*. 1988;2:1109-13.
88. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, et al. 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. *Journal of neurovirology*. 1998;4:586-93.
89. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Higuchi I, Arimura K, et al. HTLV-I 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. *Journal of neurovirology*. 2001;7:228-34.
90. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *The British journal of dermatology*. 1966;78:93-100.
91. Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *The British journal of dermatology*. 1967;79:229-36.
92. Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, Magalhaes P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e90-6.
93. La Grenade L, Manns A, Fletcher V, Derm D, Carberry C, Hanchard B, et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Archives of dermatology*. 1998;134:439-44.

94. Maloney EM, Hisada M, Palmer P, Brooks K, Pate E, Wiktor SZ, et al. Human T cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in Jamaica: a case report of clinical and biologic correlates. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19:560-5.
95. La Grenade L, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infective dermatitis, a marker for infection with human T-cell leukemia virus-I. *Cutis*. 1996;58:115-8.
96. Bittencourt AL, de Oliveira Mde F. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *International journal of dermatology*. 2010;49:1099-110.
97. Goncalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB, Lambertucci JR. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:100-2.
98. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *International journal of cancer*. 1994;57:293.
99. Maragno L, Casseb J, Fukumori LM, Sotto MN, Duarte AJ, Festa-Neto C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. *International journal of dermatology*. 2009;48:723-30.
100. 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;16:62-6.
101. Okajima R, Casseb J, Sanches JA. Co-presentation of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1. *International Journal of Dermatology*. 2012;no prelo.
102. Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Brites C, Van Weyenbergh J, da Silva Vieira MG, Araujo I. Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol*. 2005;15:26-30.

103. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, et al. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet*. 1991;338:1593-4.
104. Goncalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2003;68:562-5.
105. Lenzi ME, Cuzzi-Maya T, Oliveira AL, Andrada-Serpa MJ, Araujo AQ. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:507-13.
106. Milagres SP, Sanches 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. *The British journal of dermatology*. 2003;149:776-81.
107. Nobre V, Guedes AC, Martins ML, Barbosa-Stancioli EF, Serufo JC, Proietti FA, et al. Dermatological findings in 3 generations of a family with a high prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1257-63.
108. Setoyama M, Kerdel FA, Elgart G, Kanzaki T, Byrnes JJ. Detection of HTLV-1 by polymerase chain reaction in situ hybridization in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Pathol*. 1998;152:683-9.
109. Novoa P, Penalva de Oliveira AC, Posada Vergara MP, da Silva Duarte AJ, Casseb J. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus type 2 (HTLV-II) from people living in urban areas of Sao Paulo city: evidence of multiple subtypes circulation. *J Med Virol*. 2007;79:182-7.
110. Benard G, Hong MA, Del Negro GM, Batista L, Shikanai-Yasuda MA, Duarte AJ. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidioidomycosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1996;54:7-12.

111. Mahe A, Meertens L, Ly F, Sow PS, Diop CT, Samb ND, et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *The British journal of dermatology*. 2004;150:958-65.
112. Cedeno-Laurent F, Gomez-Flores M, Mendez N, Ancer-Rodriguez J, Bryant JL, Gaspari AA, et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc*. 2011;14:5.
113. Khattab MA, Eslam M, Alavian SM. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Hepat Mon*. 2010;10:258-69.
114. Rigopoulos D, Pappas V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol*. 2004;22:487-98.
115. Hashiguchi T OM, Arimura K. Skin manifestations in HTLV-1-associated myelopathy (HAM): xerosis and erythema. In: Román CG VJ, Osame M, editor. HTLV-1 and Nervous System. New York: Alan R; 1989. p. 443-8.
116. Alamy AH, Menezes FB, Leite AC, Nascimento OM, Araujo AQ. Dysautonomia in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 2001;50:681-5.
117. Casseb J, Oliveira AC. Low risk of tropical spastic paraparesis/human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy development among persons aged >50 years. *Clin Infect Dis*. 2008;47:728-9.
118. Furtado Mdos S, Andrade RG, Romanelli LC, Ribeiro MA, Ribas JG, Torres EB, et al. Monitoring the HTLV-1 proviral load in the peripheral blood of asymptomatic carriers and patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from a Brazilian cohort: ROC curve analysis to establish the threshold for risk disease. *J Med Virol*. 2012;84:664-71.
119. Primo J, Siqueira I, Nascimento MC, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al. 2009;42:761-4.

120. Jeang KT. HTLV-1 and adult T-cell leukemia: insights into viral transformation of cells 30 years after virus discovery. *J Formos Med Assoc.* 2010;109:688-93.
121. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2001;27:1-6.
122. Lezin A, Olindo S, Oliere S, Varrin-Doyer M, Marlin R, Cabre P, et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis.* 2005;191:1830-4.
123. Lee R, Schwartz RA. Human T-lymphotrophic virus type 1-associated infective dermatitis: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:152-60.
124. Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology.* 2005;2:27.
125. Osame M, Igata A. The history of discovery and clinico-epidemiology of HTLV-I-associated myelopathy(HAM). *Jpn J Med.* 1989;28:412-4.
126. Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol.* 1992;38:138-41.
127. Mochizuki M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 Suppl 1:S50-6.
128. Report of the scientific group on HTLV-1 and associated diseases, Kagoshima, japan, December 1988. Kagoshima, japan: *World Health Organization*1989 1989.