



## **Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence**

*Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I)*

**Achiléa Lisboa Bittencourt<sup>1</sup>, Janeusa Primo<sup>2</sup>, Maria de Fátima Paim de Oliveira<sup>3</sup>**

### **Resumo**

**Objetivos:** Revisão da literatura sobre doenças relacionadas à infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I) na infância e adolescência, focalizando clínica, diagnóstico, patogênese, evolução e tratamento.

**Fontes dos dados:** Literatura médica dos últimos 20 anos utilizando o PubMed e MEDLINE e livros médicos especializados, com ênfase na dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH), na forma infanto-juvenil da mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), na leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e na uveíte associada ao HTLV-I. Palavras-chave usadas na pesquisa: dermatite infecciosa associada ao HTLV-I, mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical, leucemia/linfoma de células T do adulto, uveíte associada ao HTLV-I.

**Síntese dos achados:** A DIH é uma dermatite crônica, recidivante e infectada da infância que sempre envolve o couro cabeludo e que pode evoluir para HAM/TSP e ATL. A HAM/TSP é uma mielopatia crônica e incapacitante do adulto. Há 17 casos infanto-juvenis de HAM/TSP bem documentados na literatura, 12 dos quais em pacientes com DIH. Ao contrário da doença no adulto, essa forma é rapidamente progressiva. A ATL é uma leucemia/linfoma T do adulto, geralmente fatal. De 24 casos infanto-juvenis de ATL da literatura, 11 foram diagnosticados no Brasil.

**Conclusões:** Essas doenças devem ser mais frequentes na infância e adolescência do que indica a literatura. É aconselhável fazer sorologia para o HTLV-I em crianças e adolescentes com eczema crônico e recidivante, com sintomas e sinais de mielopatia ou com diagnóstico de leucemia/linfoma de células T. É importante que os pediatras saibam reconhecer as manifestações pediátricas dessa infecção para diagnosticá-las corretamente, propiciando aos pacientes orientação e tratamento adequados.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(6):411-20: Infecção pelo HTLV-I na infância e adolescência, transmissão vertical do HTLV-I, dermatite infecciosa associada ao HTLV-I, HAM/TSP infanto-juvenil, ATL na infância e adolescência.*

### **Abstract**

**Objectives:** To review the literature on diseases linked with infection by human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in childhood and adolescence, with focus on clinical aspects, diagnosis, pathogenesis, progression and treatment.

**Sources:** Medical literature published during the last 20 years identified using PubMed and MEDLINE and from specialized medical books, with emphasis on infective dermatitis associated with HTLV-I (IDH), on the juvenile form of HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and on HTLV-I-associated uveitis. Keywords used to search databases were: HTLV-I-associated infective dermatitis, HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, adult T-cell leukemia/lymphoma, HTLV-I-associated uveitis.

**Summary of the findings:** IDH is a chronic, relapsing and infected dermatitis of childhood which always involves the scalp and which may progress to HAM/TSP and ATL. HAM/TSP is a chronic and incapacitating myelopathy of adults. There are 17 well-documented cases of HAM/TSP in children and adolescents in the literature, 12 of whom are patients with IDH. In contrast with the adult form of the disease, the juvenile form is rapid and progressive. ATL is a type of T-cell leukemia/lymphoma that affects adults and is generally fatal. Eleven of the 24 published reports of ATL in children and adolescents were diagnosed in Brazil.

**Conclusions:** These diseases are likely to be more common in childhood and adolescence than the literature would suggest. It is advisable that serological testing be performed for HTLV-I in children and adolescents suffering from chronic and relapsing eczema, with signs and symptoms of myelopathy or with a diagnosis of T-cell leukemia/lymphoma. It is important that pediatricians know how to recognize the pediatric manifestations of this infection in order to correctly diagnose them and offer their patients appropriate guidance and treatment.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(6):411-20: HTLV-I infection in childhood and adolescence, vertical transmission of HTLV-I, HTLV-I-associated infective dermatitis, HAM/TSP in childhood and adolescence, ATL in childhood and adolescence.*

1. Doutora. Professora de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA. Pesquisadora nível 1A, Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq). Líder, Grupo de Pesquisa sobre Manifestações Infanto-Juvenis da Infecção pelo HTLV-I na Bahia, Diretório dos Grupos de Pesquisa no Brasil do CNPq.
2. Mestre. Neuropediatra, Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), UFBA, Salvador, BA.
3. Mestre. Dermatologista, HUPES, UFBA, Salvador, BA.

Artigo submetido em 30.06.06, aceito em 16.08.06.

**Como citar este artigo:** Bittencourt AL, Primo J, de Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:411-20.

### O vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I)

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I) é um retrovírus, isolado em 1980, de células T de um paciente com linfoma cutâneo e, logo a seguir, relacionado a um tipo de linfoma anteriormente descrito no Japão, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)<sup>1</sup>. Pouco depois da descoberta do HTLV-I, foi identificado o HTLV-II em células de um paciente com leucemia de células pilosas. Este vírus e o HTLV-I têm semelhança em 66% das seqüências genômicas e, por isso, há reações cruzadas entre eles. Ambos infectam, principalmente, os linfócitos T auxiliares. O HTLV-II ainda não foi consistentemente associado a nenhuma patologia; no entanto, há alguns trabalhos relacionando-o a doenças neurológicas<sup>2,3</sup>.

O HTLV-I tem ação muito lenta no organismo, e as doenças que causa são, em sua maioria, consideradas como de aparecimento tardio, na vida adulta<sup>2</sup>. É importante referir que mais de 90% dos portadores do HTLV-I permanecem assintomáticos<sup>3</sup>.

### Frequência da infecção pelo HTLV-I

A infecção pelo HTLV-I é endêmica em várias partes do mundo, incluindo Sudoeste do Japão, Caribe, África Central e Ocidental, Sudeste dos EUA e América do Sul<sup>1</sup>. No Brasil, entre doadores de sangue, observou-se frequência de 1,35% de infecção em Salvador, ao passo que, em outras capitais (Recife, Rio de Janeiro, Manaus e Florianópolis), as taxas de infecção variaram de 0,3 a 0,8%<sup>4</sup>. No entanto, há registro de frequência mais elevada no Pará (1,6%)<sup>3</sup>. Em Campo Grande (MS), observou-se taxa de infecção de 10% entre imigrantes japoneses e seus descendentes e, em Salvador (BA), de 25% entre usuários de drogas injetáveis<sup>2</sup>. A prevalência dessa infecção na população de Salvador é de 1,76%<sup>5</sup>.

Entre gestantes, observou-se frequência de infecção pelo HTLV-I de 1,1% em Belo Horizonte (MG) e de 0,84% em Salvador (BA)<sup>3,6</sup>. Avaliação epidemiológica das gestantes portadoras em Salvador sugeriu que a infecção foi adquirida principalmente através da amamentação e, em segundo lugar, pela via sexual. Nessas mulheres, a infecção não interferiu no curso da gestação, e 15,6% delas referiram ter tido eczema na infância, enquanto no grupo controle de gestantes HTLV-I negativas apenas 0,85% tiveram eczema. Isso demonstra uma estreita relação, em nosso meio, entre eczema na infância e infecção pelo HTLV-I<sup>6</sup>.

### Meios de transmissão

O HTLV-I transmite-se por contato sexual, transfusão de sangue, verticalmente (da mãe para o filho) ou através do uso compartilhado de agulhas contaminadas entre os usuários de drogas injetáveis<sup>2</sup>. A transmissão sexual ocorre principalmente do homem para a mulher, em torno de 61%, enquanto a transmissão da mulher para o homem é infrequente, em torno de 0,4%.

A principal forma de transmissão vertical é pela amamentação. A transmissão pelo leite humano é quase sempre

de modo vertical, mas pode ocorrer de modo horizontal, através da amamentação em amas-de-leite ou de amamentação cruzada<sup>2</sup>.

O leite das mães soropositivas para o HTLV-I tem células infectadas, e já se obteve infecção experimental administrando esse leite por via oral em sagüis<sup>7-9</sup>. Em áreas endêmicas para o HTLV-I, de 7 a 42% das crianças alimentadas com leite materno adquirem a infecção<sup>10-15</sup>. Sabe-se, no entanto, que crianças não amamentadas também podem adquirir a infecção de modo vertical, com frequência variando de 3,3 a 13,8%<sup>10-15</sup>. Nesses casos, a transmissão deve ocorrer de modo transplacentário ou por contaminação no canal de parto. Bittencourt et al., em 2002<sup>16</sup>, avaliaram, através da reação em cadeia da polimerase (PCR), 41 filhos de portadoras que não foram amamentados (média de idade de 11 meses) e não encontraram nenhum caso de transmissão. No entanto, 81% dessas mães foram submetidas a cesárea eletiva. Considerando que esse tipo de parto reduz a infecção vertical pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), não se pode excluir a possibilidade de que tenha interferido na ausência de transmissão<sup>16</sup>.

### Diagnóstico da infecção

O diagnóstico de rotina da infecção pelo HTLV-I é sorológico, através da pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I/II no soro, sendo mais usado o ensaio imunoenzimático (ELISA). É necessário confirmar o diagnóstico com a técnica de *Western blot* que permite a discriminação entre os tipos I e II do HTLV<sup>6</sup>. Deve-se chamar a atenção para o fato de que um teste positivo antes de um ano de idade pode não corresponder a infecção e resultar apenas da passagem de anticorpos maternos através da placenta<sup>2</sup>.

Nas situações em que não é possível nem a confirmação, nem a discriminação com o *Western blot*, devem ser realizados testes moleculares, dentre os quais o mais usado é a PCR. A PCR independe da produção de anticorpos contra o vírus, pois ele detecta diretamente o DNA proviral. Por sua alta sensibilidade e especificidade, este método é capaz de esclarecer estados sorológicos indeterminados ou mesmo detectar infecção em indivíduos soronegativos com quadro clínico sugestivo de doença associada ao HTLV-I. Constitui o método de escolha na avaliação bem precoce da transmissão vertical<sup>2</sup>.

### Principais patologias relacionadas ao HTLV-I

Muito embora a maioria dos indivíduos infectados permaneça assintomática, o HTLV-I pode causar patologias graves, dentre as quais ATL, mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e dermatite infecciosa associada ao HTLV-I (DIH)<sup>2</sup>. Esta é sempre uma doença da infância; no entanto, a ATL e a HAM/TSP são consideradas patologias do adulto, assim como a uveíte associada ao HTLV-I. Outras doenças que têm sido relacionadas a esse vírus no adulto são: alveolite linfocitária de células T, síndrome de Sjögren, tireoidite, doença de Behçet, artropatia e polimiosite<sup>17</sup>.

Na infecção pelo HTLV-I, há desregulação do sistema imune com linfoproliferação espontânea e produção simultânea de citocinas pelas células T auxiliaadoras tipos I e II<sup>18,19</sup>, o que torna os indivíduos infectados mais susceptíveis a infecções e a parasitoses, como a escabiose e a estrogiloidíase<sup>20-22</sup>. Recentemente, observou-se, em Salvador, que há maior risco para a tuberculose entre os portadores do HTLV-I do que entre indivíduos não infectados por esse vírus<sup>23</sup>.

O desconhecimento da DIH e a crença de que a ATL, a HAM/TSP e a uveíte associada ao HTLV-I manifestam-se tardiamente talvez seja responsável pelo pequeno número de doenças associadas ao HTLV-I diagnosticado na infância e adolescência. Como sabemos que essas patologias ainda são pouco abordadas na literatura pediátrica, achamos importante a sua divulgação.

### **Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I**

#### **Introdução**

A DIH é uma forma de eczema infectado e recidivante descrita na Jamaica por Sweet<sup>24</sup>, em 1966, tendo sido posteriormente relacionada ao HTLV-I<sup>25</sup>. Geralmente, inicia-se após os 18 meses de vida e raramente persiste até a vida adulta<sup>26</sup>. A transmissão nesses casos é por via vertical. Há relato de apenas um caso de transmissão por transfusão de sangue<sup>27</sup>. A frequência da DIH é maior no sexo feminino, variando de 60 a 65%<sup>27,28</sup>.

O maior número de casos de DIH foi relatado na Jamaica<sup>28</sup> e, mais recentemente, na Bahia<sup>27</sup>. Séries menores foram descritas em Trinidad e Tobago<sup>29</sup>, Peru<sup>30</sup> e Senegal<sup>31</sup>. Curiosamente, no Japão, onde é elevada a prevalência da infecção pelo HTLV-I, só há referência a dois casos de DIH na infância, os quais evoluíram para ATL na vida adulta<sup>32</sup>.

A DIH corresponde a 10% dos casos de eczema infantil na Jamaica<sup>33</sup>. Nesse país, a prevalência de portadores infantis de HTLV-I é de 1% e, acima dos 20 anos de idade, de 8,1%<sup>34</sup>. Maloney et al.<sup>35</sup>, acompanhando 28 crianças portadoras do HTLV-I durante 7,5 anos em média, observaram que apenas uma desenvolveu DIH, concluindo que, em crianças infectadas verticalmente, a probabilidade de desenvolver essa afecção aos 4 anos de idade é de 2%. Nesse estudo, que incluiu 181 filhos de portadoras desse vírus, a taxa de transmissão vertical foi de 15,5%.

#### **Aspectos clínicos, anatomopatológicos e imunohistoquímicos**

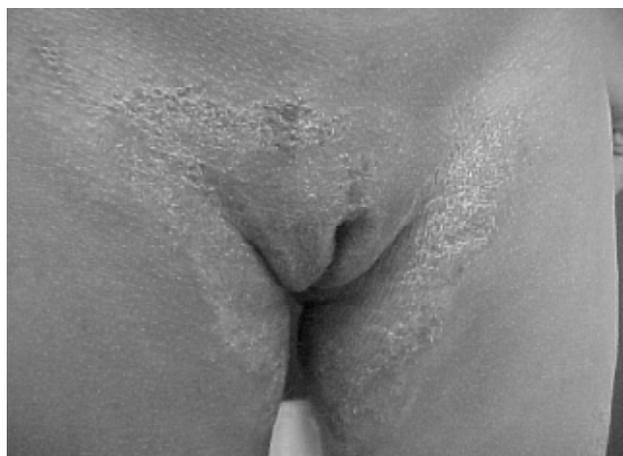
A DIH mostra lesões eritemato-descamativas, infectadas e crostosas envolvendo couro cabeludo, pavilhões auriculares (Figura 1), região retroauricular, pescoço, dobras, região inguinal, genitália (Figura 2) e várias outras partes do corpo, apresentando prurido menos intenso que o da dermatite atópica (DA)<sup>27</sup>. Os pacientes também apresentam lesões eritemato-descamativas e/ou crostosas nas fossas nasais e/ou rinite e, com frequência, blefaroconjuntivite (Figura 3). A doença pode ser generalizada e mostrar

pústulas, pápulas eritemato-descamativas ou foliculares (Figura 1) e fissuras retroauriculares. Associa-se sempre à infecção por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus beta-hemolyticus*<sup>27</sup>.

Segundo La Grenade et al.<sup>28</sup>, os principais critérios para diagnóstico da DIH são: 1. Eczema do couro cabeludo, axilas, virilhas, pavilhão auricular, regiões retroauriculares, pálpebras, pele paranasal e/ou pescoço; 2. Rinorréia crônica e/ou lesões crostosas no vestíbulo nasal; 3. Dermatite crônica recidivante com resposta imediata à antibioticoterapia e com recidiva após suspensão do tratamento; 4. Início precoce na infância; 5. Soropositividade para o HTLV-I. Segundo esses autores, a inclusão dos itens 1, 2 e 5 e o envolvimento de pelo menos duas áreas para preenchimento do critério 1 são obrigatórios.



**Figura 1 -** Dermatite infecciosa com lesões no couro cabeludo, pavilhão auricular e pescoço



**Figura 2 -** Lesões eritemato-descamativas e crostosas nas regiões inguinocrurais e genitália



**Figura 3** - Presença de blefarconjuntivite e de lesão nas narinas com exulcerações e crostas

Embora esses critérios incluam crostas nas narinas e/ou rinite como elementos obrigatórios para o diagnóstico, tais aspectos não são persistentes e podem estar ausentes em alguns casos<sup>27</sup>.

Assim como ocorre no adulto infectado pelo HTLV-I<sup>20,22</sup>, também aparecem complicações de natureza infecciosa e parasitária nos pacientes com DIH, como otite, piодermite, escabiose e estromboloidíase<sup>27,31,36,37</sup>.

Muito embora não seja possível fazer diagnóstico histopatológico de DIH, esse estudo é importante para o diagnóstico diferencial com outras patologias inflamatórias e com a micose fungóide. O quadro histológico da DIH é de uma dermatite espongiótica ou de uma simples dermatite crônica. Pouco freqüentemente, o seu quadro histológico pode simular psoríase e micose fungóide<sup>38</sup>.

O infiltrado inflamatório da DIH é predominantemente de células T. Ao contrário do que ocorre na DA e na dermatite seborréica (DS), há predominância de linfócitos CD8 positivos em relação aos CD4 positivos. No entanto, os linfócitos CD8 positivos são perforina negativos e, raramente, granzime-B positivos, indicando não serem linfócitos T citotóxicos ativados. Contudo, na DA, os linfócitos são perforina e granzime-B positivos e parecem contribuir para o processo inflamatório<sup>38</sup>.

#### **Diagnóstico clínico diferencial**

O diagnóstico diferencial da DIH deve ser feito principalmente com a DA e, quando a criança entra na puberdade, com a DS. Teste sorológico positivo para o HTLV-I não é critério de certeza para o diagnóstico da DIH em pacientes com eczema crônico, uma vez que, em áreas endêmicas, podem existir casos de DA ou DS soropositivos para esse vírus. Na forma infantil de DA, que ocorre após os 2 anos de idade, as lesões assemelham-se, em parte, às da DIH; entretanto, as lesões de DIH são mais infectadas e exuberantes. Por outro lado, o prurido na DIH é menos intenso que o na DA. Na DIH, ao contrário

do que ocorre na DA, encontram-se crostas nos vestíbulos nasais, fissuras, *rash* generalizado de pápulas muito pequenas e blefarconjuntivite<sup>39,40</sup>. A DS é considerada rara na infância, porém Maloney et al.<sup>41</sup> observaram que 25% das crianças portadoras do HTLV-I apresentam DS. Diferente da DS, as lesões da DIH são muito exsudativas, fétidas e recobertas por crostas amarelas. Ao contrário do que se observa na DIH, as lesões mostram escamas oleosas na DS<sup>42</sup>. Por outro lado, as leveduras do *Pityrosporum*, que freqüentemente ocorrem na DS<sup>43</sup>, não são observadas nas lesões de DIH. Além do mais, na DIH há boa resposta ao sulfametoxazol/trimetoprim e a antibióticos, o que não constitui característica da DS<sup>27</sup>.

#### **Patogênese**

Não se sabe por que apenas algumas crianças infectadas desenvolvem DIH e a maioria permanece assintomática. É possível que fatores genéticos do hospedeiro desempenhem papel importante na gênese da DIH. La Grenade et al.<sup>44</sup> estudaram, através de genotipagem do antígeno leucocitário comum (HLA), três gerações de uma mesma família com nove portadores e três casos de DIH, mãe e filho, que posteriormente evoluíram para HAM/TSP. Observaram que a mãe e o filho com DIH e mais outro filho portador tinham haplótipo de classe II DRB1\*03B1\*, o mesmo descrito em pacientes japoneses com HAM/TSP.

Alguns trabalhos mostram que os pacientes com DIH têm maior carga viral. Segundo La Grenade et al.<sup>28</sup>, pacientes com DA infectados pelo HTLV-I apresentam níveis de anticorpos séricos anti-HTLV-I inferiores aos dos pacientes com DIH. Considerando que há correlação positiva entre nível de anticorpos anti-HTLV-I e carga viral<sup>41,45</sup>, esse achado parece indicar que a carga viral dos pacientes com DIH é mais elevada que a das crianças apenas portadoras. Recentemente, Maloney et al.<sup>35</sup>, estudando 28 crianças portadoras, observaram que apenas duas apresentaram carga viral elevada, sendo que uma delas desenvolveu DIH.

O acentuado quadro inflamatório cutâneo poderia ser explicado pela ação de citocinas. Sabe-se que a proteína viral tax pode transativar genes de várias citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais a interleucina 1, a interleucina 6 e o fator alfa de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas amplificariam e manteriam a reação inflamatória cutânea, o que também explicaria a natureza recidivante da DIH<sup>46</sup>. Estudo sobre o padrão de citocinas na DIH, avaliando as concentrações de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  no sobrenadante de células mononucleares do sangue periférico, mostrou níveis mais elevados dessas citocinas em comparação com indivíduos infectados e sem DIH (Nascimento, comunicação pessoal).

#### **Evolução e tratamento**

A DIH pode evoluir para HAM/TSP<sup>47</sup> e ATL<sup>32,48,49</sup>. Quarenta e quatro por cento dos casos de ATL diagnosticados na Bahia têm história de eczema severo na infância, resistente a tratamento e com comprometimento do couro cabeludo, certamente correspondendo a DIH<sup>50</sup>.

É, portanto, aconselhável que se faça sorologia para o HTLV-I em todos os casos de eczema severo em crianças e adolescentes. Além disso, os casos de DIH devem ser acompanhados com exames clínico e neurológico periódicos. Como a estrogiloidíase constitui um co-fator predisponente para a evolução para ATL, levando a expansão clonal dos linfócitos, e considerando que essa parasitose é frequentemente assintomática, é importante que seja pesquisada cuidadosamente em todos os pacientes com DIH, pois o tratamento adequado pode reverter a expansão clonal<sup>51</sup>.

Como a DIH associa-se sempre à infecção bacteriana, responde bem à antibioticoterapia e ao uso oral de trimetoprim/sulfametoxazol. No entanto, há recidiva quando a medicação é suspensa<sup>27</sup>.

## Forma infanto-juvenil da HAM/TSP

### Introdução

A HAM/TSP é uma mielopatia grave e incapacitante, mais freqüente no gênero feminino, sendo 46 anos a média de idade de início da doença<sup>52,53</sup>. É geralmente considerada resultante de infecção adquirida na vida adulta, por transfusão de sangue ou por via sexual<sup>54</sup>.

De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), o quadro clínico e a presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no liquor são considerados critérios essenciais para o diagnóstico da HAM/TSP<sup>47</sup>. O quadro clínico corresponde a paraparesia espástica crônica e progressiva, envolvendo principalmente o trato piramidal (reflexos exaltados nos membros inferiores, clônus e sinal de Babinski), com fraqueza proximal nos membros inferiores, bexiga neurogênica e lombalgia<sup>47</sup>.

Durante a evolução clínica da HAM/TSP, invariavelmente ocorrem sinais e sintomas motores e/ou sensitivos relacionados com limitação funcional crural simétrica. Nestes, estão incluídos a fadiga durante a marcha decorrente de espasticidade progressiva dos membros inferiores, hiperreflexia, clônus, fraqueza muscular e queixas sensitivas, como dor lombar, câibras, dormência e/ou formigamento com sensações disestésicas plantares<sup>47,53</sup>. Esses sinais e sintomas estão presentes de forma mais ou menos intensa nas diversas fases clínicas da doença.

É importante fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas que podem comprometer a medula espinhal, como sífilis, toxoplasmose, cisticercose e esquistossomose, através da pesquisa de anticorpos no liquor e cultura do mesmo líquido para outros microrganismos, inclusive o *Mycobacterium tuberculosis*<sup>47</sup>.

De acordo com o tempo de doença e o número de células presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), classifica-se HAM/TSP em aguda, subaguda e crônica<sup>53</sup>. Na avaliação da sua evolução, é importante a aplicação das escalas de incapacidade motora de Osame e expandida de Kurtzke, visando mensurar os graus de incapacidade dos diversos sistemas funcionais, além de controlar a evolução e as respostas às diferentes tentativas terapêuticas<sup>47</sup>.

Embora a HAM/TSP seja considerada patologia do adulto, há, na literatura, 17 relatos bem documentados de HAM/

TSP diagnosticados na faixa etária infanto-juvenil, dos quais 13 foram descritos no Brasil<sup>47,49,55-61</sup>. Nesses casos, houve também predomínio do sexo feminino. Diferente da doença do adulto, a infecção é adquirida verticalmente na forma infanto-juvenil da HAM/TSP<sup>47,62</sup>.

### Quadro clínico, diagnóstico e evolução

A grande maioria dos casos da forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorreu em pacientes com DIH ou que tiveram DIH<sup>63</sup>. Em um estudo que avaliou neurologicamente 20 casos de DIH em crianças e adolescentes, em Salvador, observou-se que apenas oito (40%) não apresentaram manifestações neurológicas. Em seis casos (30%), foi feito o diagnóstico conclusivo de HAM/TSP, e quatro pacientes (20%) manifestaram sintomas flutuantes de mielopatia<sup>63</sup>, sendo que um deles teve, posteriormente, este diagnóstico (Primo, dados não publicados). Além disso, dois casos (10%) mostraram quadro clínico sugestivo de neuropatia periférica<sup>63</sup>. Essa patologia tem sido descrita no adulto com infecção assintomática ou com HAM/TSP<sup>64</sup>.

Disfunção vesical caracterizada por dificuldade no esvaziamento da bexiga, urgência e incontinência urinárias observadas na HAM/TSP do adulto<sup>65,66</sup> são também encontradas na forma infanto-juvenil dessa doença<sup>47</sup>. Considerando que o comprometimento da bexiga pode passar despercebido, o estudo urodinâmico é importante para o diagnóstico, sendo também útil para o tratamento e acompanhamento da disfunção vesical, que já foi documentada na HAM/TSP do adulto<sup>66</sup>. Estudo urodinâmico realizado em três casos de HAM/TSP infanto-juvenil revelou aspectos semelhantes aos observados no adulto<sup>67</sup>.

Há referência à baixa estatura, hipocalcemia e pequeno aumento na excreção do fósforo urinário e do adenosina monofosfato (AMP) cíclico após injeção de hormônio paratireoideano (HPT) em pacientes juvenis com HAM/TSP, achados que levaram ao diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo (PHP)<sup>68</sup>. Segundo Machigashira et al.<sup>69</sup>, a infecção pelo HTLV-I não induz o PHP, porém este pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de HAM/TSP em portadores desse vírus. Esse aspecto deverá ser investigado mais extensamente.

A forma infanto-juvenil da HAM/TSP, embora apresente manifestações clínicas semelhantes às do adulto, é diferente quanto à evolução, que é rapidamente progressiva<sup>47,58</sup>.

### Patogênese

Recentemente, observou-se aglutinação de casos com HAM/TSP em três famílias, entre irmãos ou entre mãe e filho<sup>47</sup>, o que sugere o envolvimento de fatores genéticos na gênese dessa patologia. No Japão, encontrou-se para o HAM/TSP do adulto um *background* imunogenético diferente do observado na ATL<sup>70</sup>.

Os pacientes com DIH e HAM/TSP apresentam elevados níveis de anticorpos anti-HTLV-I<sup>47</sup>. Considerando que existe correlação entre nível de anticorpos e carga proviral<sup>41,45</sup>, é muito provável que esses pacientes apresentem elevada carga viral, a qual poderia ser responsável pelo início precoce da HAM/TSP.

Estudos sobre HAM/TSP do adulto mostram que o risco relativo para o desenvolvimento de HAM/TSP aumenta acentuadamente quando a carga proviral excede uma cópia por 100 células mononucleares do sangue periférico<sup>71</sup>. Sabe-se que a presença do gene HLA-A\*02 em pacientes japoneses adultos está associada a uma significativa redução da carga viral e do risco para HAM/TSP<sup>72</sup>. Por outro lado, o HLA-DRB1\*0101 está associado a um maior risco de HAM/TSP<sup>70</sup>.

### Tratamento

Considerando o fato de ser patologia imunomediada, a HAM/TSP vem sendo tratada como outras doenças imunológicas do sistema nervoso, onde também há predomínio de processo inflamatório. De acordo com os estudos, a melhora clínica acompanha-se, em alguns pacientes, da diminuição do título de anticorpos e da celularidade no LCR. A pulso-terapia com metilprednisolona durante 3-5 dias, seguida de prednisona oral (1 mg/kg/dia) por tempo indeterminado, é indicada nos casos de evolução aguda ou subaguda associada à rápida deterioração funcional e ao padrão inflamatório do liquor<sup>47,58</sup>. Outras alternativas terapêuticas, como alfa-interferon, gamaglobulina, vitamina C, pentoxifilina e danazol, vêm sendo utilizadas<sup>63</sup>. É também indicado tratamento sintomático com miorrelaxantes e anticonvulsivantes (baclofeno e oxcarbazepina) para alívio da espasticidade e da dor neuropática. A inclusão social desses pacientes, que sofrem grandes prejuízos de ordem psicológica e motora nas suas atividades, requer assistência com equipe multidisciplinar (médico, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, enfermeiro e pedagogo).

Triagem sorológica deve ser realizada nas crianças de áreas endêmicas com mielopatia, no sentido de diagnosticar precocemente a HAM/TSP e oferecer tratamento adequado e melhor qualidade de vida para os pacientes.

## Leucemia/linfoma de células T do adulto

### Introdução

A ATL constitui forma grave e geralmente fatal de leucemia/linfoma etiologicamente associada ao HTLV-I. Muito embora a ATL seja geralmente relacionada à transmissão vertical<sup>61</sup>, o período de latência para seu desenvolvimento é muito longo<sup>73</sup>. No Brasil, já foram detectados muitos casos de ATL, e a média de idade varia de 42 a 49 anos, sendo inferior em uma década à encontrada no Japão<sup>1,74</sup>.

Como já foi referido, tem-se observado que o *Strongyloides stercoralis* estimula a proliferação oligoclonal das células infectadas pelo HTLV-I em portadores assintomáticos, sugerindo que essa infestação possa constituir um co-fator para o desenvolvimento de ATL<sup>75</sup>. É provável que o início mais precoce de ATL em países em desenvolvimento, onde é mais elevada a prevalência de infestação pelo *Strongyloides stercoralis*, seja devido, pelo menos em parte, à maior exposição dos portadores do HTLV-I a esse parasito.

Há relatos na literatura de 24 casos diagnosticados na infância e adolescência (Tabela 1)<sup>76</sup>, cujas manifestações clínicas são, em sua maioria, semelhantes às observadas no adulto. Seis tinham idade igual ou inferior a 10 anos na época do diagnóstico<sup>31,77-91</sup>.

A sorologia materna foi positiva em 16 dos 19 casos da literatura nos quais essa informação existia, indicando transmissão vertical do HTLV-I<sup>76</sup>. No entanto, o resultado sorológico foi negativo em três mães. A transmissão em uma dessas três crianças ocorreu por transfusão sanguínea. Os outras duas foram amamentadas por outra mulher, cujo estado sorológico era desconhecido<sup>88,90</sup>.

### Aspectos clínicos

A ATL classifica-se, de acordo com dados clínicos e laboratoriais, em formas indolente (*smoldering*), aguda, crônica e linfomatosas<sup>92</sup>. Na maioria dos casos da literatura, não está referida a forma clínica; no entanto, pelos dados clínico-laboratoriais citados, a maioria correspondeu à forma aguda de ATL. Dois casos apresentaram forma crônica<sup>31,89</sup> e três forma indolente<sup>77,89,91</sup>, sendo que dois outros tiveram as características dessa forma clínica<sup>79,88</sup>. Os órgãos mais envolvidos foram pele, linfonodos, fígado e baço. A medula óssea mostrou-se infiltrada em 10 dos 16 casos em que há referência a esse exame. As lesões cutâneas apareceram sob forma de *rash* maculoso, pápulas, placas infiltradas, nódulos, tumores ou como eritrodermia<sup>76</sup>, não diferindo do que se observa no adulto<sup>93</sup>. Em três casos, houve referência à associação com DIH<sup>31,89,91</sup> e, em um outro, história muito sugestiva desta patologia<sup>86</sup>.

### Diagnóstico

Os pacientes foram diagnosticados pelos exames hematológico e/ou anatomopatológico e, em oito, foi evidenciada integração monoclonal do HTLV-I<sup>90</sup>. (Weyenberg & Farré, dados não publicados).

Nos poucos casos em que foi feito estudo anatomopatológico com classificação do tipo histológico do linfoma, há referência à linfoma anaplásico de grandes células, micose fungóide e linfoma pleomórfico, atualmente designado como linfoma T periférico não especificado<sup>76</sup>. Esses tipos de linfoma também foram descritos na ATL do adulto<sup>1</sup>.

### Evolução

Há referência a 15 casos que foram a óbito, a maioria com menos de 6 meses de sobrevida. Nos oito casos nos quais não houve registro de óbito, a sobrevida variou de 1,3 a 14 anos. Destes, três foram de forma indolente, que é considerada como tendo maior sobrevida, e dois tiveram as características clínico-patológicas dessa forma de ATL<sup>76</sup>. O caso 14 teve evolução fora do comum. As lesões iniciaram-se aos 7 anos idade e, aos 24 anos, o paciente continua com lesões restritas à pele, embora tenham progressivamente aumentado de número e volume, tendo sido necessário o uso de radioterapia com elétrons para redução das lesões. (Bittencourt, dados não publicados).

Já se observou comportamento diferente de dois gêmeos univitelinos infectados por transfusão de sangue logo após o nascimento<sup>88</sup>. Um evoluiu para ATL, com lesões cutâneas desde os 5 anos de vida, e o outro continuou com infecção assintomática pelo menos até os 13 anos de vida. No entanto, há referência a dois irmãos que desenvolveram linfoma precocemente, um com 16 e o outro com 24 anos<sup>84</sup>, mostrando uma tendência familiar no desenvolvimento da ATL, fato que já foi observado em pacientes adultos<sup>94</sup>.

**Patogênese**

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

Na DIH, a presença dos antígenos virais e de superantígenos bacterianos causaria estimulação dos linfócitos e, portanto, aumentaria a quantidade de células-alvo a serem infectadas pelo HTLV-I. Com a expansão de células T infectadas, seriam produzidos sinais para ativação e fatores

de crescimento para as células T não infectadas, e repetidas expansões clonais dessas células aumentariam as chances de eventos adicionais necessários para que ocorram a transformação e a leucemogênese<sup>46</sup>.

Gabet et al.<sup>51</sup> estudaram a replicação do HTLV-I durante 2 anos em uma paciente com DIH associada à estrogiloidíase, parasitose que predispõe portadores desse vírus a desenvolver ATL<sup>75</sup>. Encontraram elevadas cargas virais, ao lado de persistente expansão oligoclonal de linfócitos infectados. O padrão de replicação foi muito diferente do observado em portadores assintomáticos, tendo sido mais próximo do que se observa na ATL<sup>51</sup>.

Experimentalmente, observou-se que a inoculação do HTLV-I por via oral não induz resposta imune de células T específicas, resultando em aumento da carga viral. Como há semelhança entre a inoculação experimental por via oral e a infecção pela amamentação, os achados acima referidos sugerem que os fatores de risco para ATL (transmissão vertical e elevada carga viral) possam ser resultantes de uma insuficiente resposta de células T específicas por parte do hospedeiro. Esse risco poderia ser reduzido caso o portador viesse a recuperar a resposta imune específica<sup>95</sup>. Assim, haveria elevado risco para

**Tabela 1** - Casos da literatura de ATL ocorrendo na infância e adolescência<sup>76</sup>

Nº	Autores	Idade/ sexo	Pele	LN	Baço e/ou fígado	MO	SNC	Sobrevida (anos)
1	Vilmer et al. <sup>77</sup>	1/M	+	-	-	-	-	Vivo (8)
2	Foucar et al. <sup>78</sup>	16/F	+	+	+	+	-	Óbito (0,1)
3	Ikaí et al. <sup>79</sup>	10/F	+	-	-	-	-	Vivo (3,6)
4	Ratner et al. <sup>80</sup>	7/F	+	...	...	...	...	Óbito (...)
5	Fort et al. <sup>81</sup>	16/M	-	+	+	-	-	Óbito (0,2)
6	Blank et al. <sup>82</sup>	17/M	-	+	+	...	...	Óbito (...)
7	Williams et al. <sup>83</sup>	12/M	-	...	+	+	-	...
8	Wilks et al. <sup>84</sup>	16/F	+	+	+	+	-	Óbito (0,3)
9	Broniscer et al. <sup>85</sup>	16/F	+	+	+	+	+	Vivo (...)
10	Lin et al. <sup>86</sup>	12/F	+	+	-	+	-	Vivo (5)
11	Valle et al. <sup>87</sup>	15/M	+	+	+	...	...	Óbito (0,2)
12	Lewis et al. <sup>88</sup>	13/M	+	-	-	-	-	Vivo (...)
13	Bittencourt et al. <sup>89</sup>	18/F	+	+	-	+	-	Óbito (1,9)
14	Bittencourt et al. (comunicação pessoal)*	9/M	+	-	-	-	-	Vivo (14)
15	Pombo de Oliveira et al. <sup>90†</sup>	2/F	+	+	+	...	+	Óbito (2)
16	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	18/M	+	+	+	...	+	Óbito (0,6)
17	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	11/M	+	+	+	...	+	Óbito (4)
18	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	15/M	+	+	-	...	+	Óbito (0,2)
19	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	14/M	+	+	+	...	-	Óbito (0,5)
20	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	16/F	-	+	+	...	-	Óbito (0,2)
21	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	16/F	-	+	+	...	-	Óbito (0,2)
22	Pombo de Oliveira et al. <sup>90*</sup>	7/M	-	+	-	...	-	Vivo (3)
23	Mahé et al. <sup>31</sup>	17/F	+	+	-	...	-	Óbito (0,16)
24	Oliveira et al. <sup>91</sup>	16/F	+	-	-	-	-	Viva (1,4)

ATL = leucemia/linfoma de células T do adulto; LN = linfonodos; MO = medula óssea; SNC = sistema nervoso central; ... = sem referência.

\* Integração viral de tipo monoclonal.

† Medula óssea envolvida em quatro casos.

o desenvolvimento de ATL em um pequeno grupo de portadores infectados verticalmente que permanecesse em estado de baixa resposta imunológica ao vírus, apesar da presença de elevada carga viral. É provável que a magnitude da resposta imune quando da infecção primária seja crucial para determinar os níveis persistentes do vírus<sup>95</sup>.

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

### Tratamento

É muito importante o reconhecimento dos casos de ATL, porque o prognóstico e o tratamento são diferentes dos outros tipos de leucemia/linfoma. A ATL não responde à quimioterapia como os outros linfomas e leucemias e, dentre os vários esquemas terapêuticos que vêm sendo tentados, o mais usado é a associação de interferon-alfa com zidovudine<sup>96</sup>. É importante salientar que a orientação terapêutica depende também da forma clínica da ATL<sup>96,97</sup>.

### Manifestações oculares

Opacificação e úlcera da córnea têm sido descritas em pacientes com DIH<sup>27,36</sup>.

A uveíte associada a HTLV-I é uma doença de adultos de meia idade que pode ocorrer em portadores do HTLV-I ou em pacientes com HAM/TSP<sup>98</sup>. No entanto, há referência a cinco casos de uveíte associada ao HTLV-I, quatro dos quais do sexo feminino, com idade variando de 3 a 14 anos e com sintomatologia semelhante à observada no adulto<sup>99,100</sup>. Essa patologia responde bem a tratamento tópico ou sistêmico com corticosteróides, mas pode apresentar recidivas<sup>100</sup>.

Mais recentemente, Nakao & Ohba<sup>101</sup> descreveram quadro de vasculite retiniana acompanhada por discretas alterações visuais em três adolescentes portadores do HTLV-I, referindo que esse quadro difere das alterações vasculares comumente vistas na uveíte associada ao HTLV-I. Tem curso lento, responde mal aos corticosteróides e, eventualmente, resulta em difusa degeneração coriorretiniana.

### Conclusão

Como foi dito, a DIH, a ATL e a forma infanto-juvenil da HAM/TSP ocorrem em indivíduos infectados verticalmente, e sabe-se que a principal forma de transmissão vertical é através da amamentação. Isso mostra a importância da prevenção dessa forma de transmissão em áreas endêmicas, como Salvador, a qual deve se basear na triagem sorológica das gestantes e aconselhamento das soropositivas para se absterem de amamentar<sup>4</sup>. Considerando que as mães portadoras do HTLV-I em nosso meio são geralmente

de classe social baixa, é necessário que seja fornecido para seus lactentes suprimento nutricional alternativo e assistência pediátrica. Em Nagasaki (Japão), uma ampla intervenção usando essa estratégia bloqueou em cerca de 80% a transmissão vertical do HTLV-I<sup>14</sup>.

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

### Referências

1. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araujo I, Pereira Filho CS, Furlan R, Pedrosa C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21:65-71.
2. Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40:245-51.
3. Soares BCC, Castro MSM, Proietti FA. Epidemiologia do HTLV-I/II. In: Proietti AB, editor. HTLV-I/II. Cadernos hemominas. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2000. p. 53-75. Vol. XI.
4. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997;37:242-3.
5. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:527-31.
6. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-Cell lymphotropic virus type I infection among pregnant women in Northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:490-4.
7. Kinoshita K, Hino S, Amagasaki T, Ikeda S, Yamada Y, Suzuyama J, et al. Demonstration of adult T cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann*. 1984;75:103-5.
8. Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, Ishimaru T, Miyamoto T, Hino S. Prevention of mother to child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics*. 1990;86:11-7.
9. Yamanouchi K, Kinoshita K, Moriuchi R, Katamine S, Amagasaki T, Ikeda S, et al. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:481-7.
10. Ando Y, Saito K, Nakano S, Kakimoto K, Furuki K, Tanigawa T, et al. Bottle-feeding can prevent transmission of HTLV-I from mothers to their babies. *J Infect*. 1989;19:25-9.
11. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer*. 1991;49:673-7.
12. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, Nakashima K, Kajiyama W, Kashiwagi S, et al. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother-to-child transmission. *Int J Epidemiol*. 1992;21:989-94.
13. Oki T, Yoshinaga M, Otsuka H, Miyata K, Sonoda S, Nagata Y. A sero-epidemiological study on mother-to-child transmission of HTLV-I in Southern Kyushu, Japan. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. 1992;18:371-7.
14. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S199-203.
15. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, Murphy E, Lepere JF, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer*. 1999;82:832-6.
16. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedrosa C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44:63-5.

17. 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.
18. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:1-6.
19. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis.* 2004;4:7.
20. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS.* 2002;16:1292-3.
21. Gonçalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Lambertucci JR, et al. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:562-5.
22. Marsh BJ. Infectious Complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis.* 1996;23:138-45.
23. Marinho J, Galvão-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:625-8.
24. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *B J Dermatol.* 1966;78:93-100.
25. 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.
26. Gonçalves 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.
27. Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, Magalhães P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T-cell lymphotropic virus type I HTLV-I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e90-6.
28. 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. *Arch Dermatol.* 1998;134:439-44.
29. Suite M, Jack N, Basdeo-Maharaj K, Edwards J, White F, Blattner W, et al. Infective dermatitis in Trinidad and Tobago. *Aids Res Hum Retroviruses.* 1994;10:447.
30. Aquije M, Ballona R. Dermatitise infectiva asociada a HTLV-I en el Servicio de Dermatología del instituto de la Salud del Niño. *Folia Dermatol Peruana.* 2002;13:1-8.
31. Mahé 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. *Br J Dermatol.* 2004;150:958-65.
32. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer.* 1994;57:293.
33. 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.
34. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol.* 1991;133:1114-24.
35. 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. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:560-5.
36. La Grenade L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 Suppl 1:S46-9.
37. Rueda R, Blank A. HTLV-I associated cutaneous manifestations. In: Zanonovic V, editor. *HTLV -Truths and Questions.* Cali: Feriva; 1996. p. 212-22.
38. Bittencourt AL, Oliveira Mde F, Brites C, Van Weyenbergh JV, da Silva Vieira MG, Araújo I. Histopathological and immunohistochemical studies of infective dermatitis associated with HTLV-I. *Eur J Dermatol.* 2005;15:26-30.
39. Holden CA, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology.* 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1998. p. 681-708.
40. Hurwitz S. *Clinical Pediatric Dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
41. Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, et al. Prediagnostic human T lymphotropic virus type I provirus loads were highest in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia. *J Infect Dis.* 2004;189:41-5.
42. Burton JL, Holden CA. Eczema, lichenification and prurigo. In: Champion RH, Bourton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology.* 6th ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1998. p. 629-80.
43. Zaidi Z, Wahid Z, Cochinwala R, Soomro M, Qureishi A. Correlation of the density of yeast Malassezia with the clinical severity of seborrheic dermatitis. *J Pak Med Assoc.* 2002;52:504-6.
44. LaGrenade L, Sonoda S, Miller W, Pate E, Rodgers-Johnson P, Hanchard B, et al. HLA DRB1\* DQB1\* haplotype in HTLV-I-associated familial infective dermatitis may predict development of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Am J Med Genet.* 1996;61:37-41.
45. Shinzato O, Kamihira S, Ikeda S, Kondo H, Kanda T, Nagata Y, et al. Relationship between the anti-HTLV-1 antibody level, the number of abnormal lymphocytes and the viral-genome dose in HTLV-1-infected individuals. *Int J Cancer.* 1993;54:208-12.
46. Tschachler E, Franchini G. Infective dermatitis a pabulum for human T-lymphotropic virus type I leukemogenesis? *Arch Dermatol.* 1998;134:487-8.
47. Primo JR, Brites C, Oliveira M de F, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective dermatitis and juvenile HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin Infect Dis.* 2005;41:535-41.
48. 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.
49. LaGrenade L, Morgan C, Carberry C, Hanchard B, Fletcher V, Gray R, et al. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis. Report of two cases. *West Indian Med J.* 1995;44:34-5.
50. Bittencourt AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005;9:437-8.
51. Gabet AS, Kazanji M, Couppe P, Clity E, Pouliquen JF, Sainte-Marie D, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma-like human T-cell leukemia virus-1 replication in infective dermatitis. *Br J Haematol.* 2003;123:406-12.
52. Moreno-Carvalho OA, Santos JI, Di Credico G, Galvao-Castro B. Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 1992;50:183-8.
53. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol.* 1995;1:50-61.
54. McKhann G 2nd, Gibbs CJ Jr., Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Liberski PP, Gdula WJ, et al. Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-1 encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis.* 1989;160:371-9.
55. Kramer A, Maloney EM, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Manns A, Murphy EL, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol.* 1995;142:1212-20.
56. Kayembe K, Goubau P, Desmyter J, Vlietinck R, Carton H. A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaire): ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:4-10.
57. Osame M, Igata A, Usuku K, Rosales RL, Matsumoto M. Mother-to-child transmission in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet.* 1987;1:106.
58. Araújo AP, Fontenelle LM, Pádua PA, Maia Filho H, Araújo AQ. Juvenile human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *Clin Infect Dis.* 2002;35:201-4.
59. Muniz AL, Rodrigues W Jr., Jesus AR, Braga S, Porto A, Bacellar A, et al. Juvenile HAM/TSP of subacute evolution: case report and literature Review. *Cienc Saude.* 2002;2:59-65.
60. Quintas S, Moreno T, Lobo-Antunes N, Levy-Gomes A. Tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy in infancy. A case report and review of the literature. *Rev Neurol.* 2004;39:1133-6.

61. de Oliveira Mde F, Bittencourt AL, Brites C, Soares G, Hermes C, Almeida FO. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a 7-year-old boy associated with infective dermatitis. *J Neurol Sci.* 2004;222:35-8.
62. Hanchard B. Outcomes of early life exposure to human T cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis.* 2005;41:542-3.
63. Primo JR. Mielopatia associada ao HTLV-I/paraparesia tropical espástica (HAM/TSP) em pacientes com dermatite infecciosa na faixa etária infanto-juvenil [tese]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2005.
64. Leite AC, Silva MT, Alamy AH, Afonso CR, Lima MA, Andrada-Serpa MJ, et al. Peripheral neuropathy in HTLV-I infected individuals without tropical spastic paraparesis / HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol.* 2004;251:877-81.
65. Imamura A, Kitagawa T, Ohi Y, Osame M. Clinical manifestation of human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy and vesicopathy. *Urol Int.* 1991;46:149-53.
66. Saito M, Kondo A, Kato K, Gotoh M. Bladder dysfunction due to human T- lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Urol.* 1991;68:365-8.
67. Correia J, Primo J, Barroso U, Oliveira MF, Brites C, Bittencourt AL. Bladder dysfunction in juvenil HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis: a report on three cases. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:461-515.
68. Yoshida Y, Sakamoto Y, Yoshimine A, Maruyama Y, Ikegami N, Inose M, et al. Three cases of juvenile onset HTLV-I-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. *J Neurol Sci.* 1993;118:145-9.
69. Machigashira N, Yoshida Y, Wang S, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypoparathyroidism. *Neurology.* 2001;56:104-6.
70. Usuku K, Sonoda S, Osame M, Yashiki S, Takahashi K, Matsumoto M, et al. HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol.* 1988;23 Suppl:S143-50.
71. Mueller NE, Blattner WA. Retroviruses: HTLV-I. In: Evans AS, Kaslow R, editors. *Viral infections of humans: epidemiology and control.* New York: Plenum Medical Press; 1997. p. 785-813.
72. Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:3848-53.
73. Jainulabdeen J, Iftikharuddin, Rosenblatt JD. HTLV types I and II. In: Mandell GL, Bennet Je, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 1862-73.
74. Pombo de Oliveira MS, Loureiro P, Bittencourt A, Chiattonne C, Borducchi D, De Carvalho SM, et al. Geographic diversity of adult T-cell leukemia lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J Cancer.* 1999;83:291-8.
75. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-I bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene.* 2000;19:4954-60.
76. Bittencourt AL, Primo JL, Oliveira FP. Manifestações infanto-juvenis associadas a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I). In: Proietti AB, editor. *Cadernos Hemominas. HTLV-I.* Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais; 2006. p. 174-91.
77. Vilmer E, Le Deist F, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, de Prost Y, et al. Smouldering T lymphoma related to HTLV-I in a Sicilian child. *Lancet.* 1985;2:1301.
78. Foucar K, Carroll TJ Jr., Tannous R, Peterson L, Goeken JA, Binion S, et al. Nonendemic adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1985;83:18-26.
79. Ikai K, Uchiyama T, Maeda M, Takigawa M. Sezary-like syndrome in a 10-year-old girl with serologic evidence of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Arch Dermatol.* 1987;123:1351-5.
80. Ratner L, Poesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a non-endemic region. *Medicine (Baltimore).* 1988;67:401-22.
81. Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type I seropositivity. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17:236-8.
82. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia / lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1993;9:407-12.
83. Williams CK, Alexander SS, Bodner A, Levine A, Saxinger C, Gallo RC, et al. Frequency of adult T-cell leukaemia / lymphoma and HTLV-I in Ibadan Nigéria. *Br J Cancer.* 1993;67:783-6.
84. Wilks RJ, LaGrenade L, Hanchard B, Campbell M, Murphy J, Cranston B, et al. Sibling adult T-cell leukemia/lymphoma and clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in a Jamaican family. *Cancer.* 1993;72:2700-4.
85. Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, et al. An adolescent with HTLV-I associated adult T cell leukemia treated with interferon alfa and zidovudine. *Leukemia.* 1996;10:1244-8.
86. Lin BT, Musset M, Szekeley AM, Alexandre J, Fraitag S, Bodemer C, et al. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:1282-6.
87. do Valle AC, Galhardo MC, Leite AC, Araújo AQ, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I infection in a Brazilian adolescent: case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2001;43:283-6.
88. Lewis JM, Vasef MA, Seabury Stone M. HTLV-I-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:525-9.
89. Bittencourt A, Brites C, Pereira Filho C, Dias NF, Vieira M. Linfoma/leucemia de células T associado ao HTLV-I (ATL) em criança e adolescente. *An Bras Dermatol.* 2001;76 Supl 2:88.
90. 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.
91. de Oliveira MF, Primo JRL, Rebouças ATS, Ferraz N, Bittencourt AL. Forma inicial de linfoma em adolescente com mielopatia e dermatite infecciosa associadas ao HTLV-I. *An Bras Dermatol.* 2005;80:S241-2.
92. 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.
93. Bittencourt AL, Barbosa HS, Carvalho BAC, Ferraz N, Brites C. Linfomas primários da pele associados ao HTLV-I na Bahia. Achados clínico-patológicos e imuno-istoquímicos. *An Bras Dermatol.* 2005;80:S246-7.
94. Cordoliani F, Gessain A, Vignon-Pennamen MD, Mouly F, Moulounguet, Flageul B, et al. Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-I: a familial form. *Ann Dermatol Venereol.* 1998;125:708-10.
95. Kannagi M, Ohashi T, Harashima N, Hanabuchi S, Hasegawa A. Immunological risks of adult T-cell leukemia at primary HTLV-I infection. *Trends Microbiol.* 2004;12:346-52.
96. Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A; French ATL therapy group. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J.* 2002;3:276-82.
97. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, Nasr R, de The H, El-Sabban ME, et al. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol.* 2004;5:664-72.
98. Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, et al. Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. Study Group for HTLV-I Associated Ocular Diseases. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38:168-74.
99. Katakura S, Iijima Y, Imagawa T, Tokuhiko E, Nakamura S, Yabuki K, et al. Human T cell lymphotropic virus type I associated uveitis in a child. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:1016.
100. Kihara K, Tsuruda M, Ono A, Ikeda E, Hikita N, Miyata N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 uveitis in children. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1997;101:538-3.
101. Nakao K, Ohba N. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated retinal vasculitis in children. *Retina.* 2003;23:197-201.

## Correspondência:

Achiléa Bittencourt  
 Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA  
 Serviço de Anatomia Patológica  
 Rua Dr. Augusto Viana, s/nº  
 CEP 40110-060 – Salvador, BA  
 E-mail: achilea@uol.com.br