

Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1)

Dermatologic lesions in patients infected with the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)

Vandack Nobre¹, Antônio Carlos Martins Guedes², Fernando Augusto Proietti³, Edel Stancioli⁴, Marina Lobato Martins⁵, José Carlos Serufo¹, Carlos Maurício Antunes⁶, Maria Aparecida Grossi⁷, José Roberto Lambertucci¹ e GIPH (Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV-1/2)

RESUMO

O vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) é o primeiro retrovírus isolado do ser humano. Descreveu-se, em pouco tempo, o seu papel etiológico em algumas doenças, com destaque para a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a uveíte associada ao HTLV-1 (HAU). Na década de 90, o HTLV-1 foi associado a eczema grave da infância, conhecido como dermatite infecciosa (DI). Desde então, diversos outros tipos de lesões cutâneas têm sido observados em pacientes infectados pelo HTLV-1, em especial, nos doentes de HAM/TSP ou de ATLL. Porém, mesmo portadores assintomáticos do vírus apresentam doenças dermatológicas. Excetuando-se a dermatite infecciosa, não há lesão da pele específica da infecção pelo HTLV-1. Aqui, os autores apresentam as principais lesões dermatológicas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1, destacando o valor epidemiológico e clínico desses achados.

Palavras-chaves: HTLV-1. Retrovírus. ATLL. HAM/TSP. Lesões dermatológicas. Pele.

ABSTRACT

Human T-cell Lymphotropic virus type I (HTLV-1) was the first human retrovirus described. Some time after its discovery a group of diseases were related to this virus, such as, adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL), HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and HTLV-1 associated uveitis (HAU). In the nineties, HTLV-1 was associated to a severe eczema of children, called infective dermatitis (ID). Since then, several other skin manifestations have been observed in HTLV-1-infected individuals, particularly in patients with ATLL or HAM/TSP. However, according to some reports, dermatologic lesions are also common in asymptomatic HTLV-1 carriers. Besides ID, all other skin lesions reported are nonspecific. The aim of this review is to outline the dermatologic manifestations reported in HTLV-1 infected patients, emphasizing the clinical and epidemiological value of these findings.

Key-words: HTLV-1. Retrovirus. ATLL. HAM/TSP. Dermatological lesions. Skin.

1. Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 2. Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 3. Departamento de Medicina Social e Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 4. Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 5. Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil. 6. Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 7. Centro Geral de Pediatria (CGP), FHEMIG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. José Roberto Lambertucci, Faculdade de Medicina/UFMG, Avenida Alfredo Balena 190, 30130-100 Belo Horizonte, MG, Brasil.

e-mail: lamber@uai.com.br

Recebido para publicação em 01/10/2004

Aceito em 2/10/2004

O vírus linfotrófico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus isolado no ser humano. As primeiras descrições desse vírus ocorreram na década de 80, nos Estados Unidos⁷⁹⁻⁸⁰ e no Japão³⁸⁻³⁹ e, desde então, novos conhecimentos acerca da infecção por esse agente surgiram¹⁶⁻⁶⁵. A descrição inicial do vírus linfotrófico humano de células T do tipo 2 (HTLV-2) aconteceu em 1982, em paciente com leucemia de células pilosas⁴². Informações adicionais sobre o HTLV-2 podem ser obtidas em outro estudo³⁴.

O HTLV-1 pertence à família *retroviridae*, subfamília *oncovirinae*⁹. A sua transmissão ocorre predominantemente por via vertical, com destaque para a amamentação⁴¹. Outras formas de transmissão são a transfusão de sangue e de hemoderivados contaminados com o vírus, a relação sexual (sobretudo do homem para a mulher) e o uso de drogas injetáveis¹⁶⁻⁶⁵. O HTLV-1 é um vírus cosmopolita, apresentando ampla distribuição mundial⁶². Entre as regiões de maior endemicidade destacam-se o Japão, a Melanésia, o Caribe, a América do Sul e a África⁶⁻¹⁶⁻¹⁷⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁸⁴⁻⁸⁹. A maior parte dos estudos de prevalência realizados considerou doadores de sangue ou outros grupos com risco elevado para adquirir a infecção, como usuários de drogas injetáveis e mulheres profissionais do sexo. São escassos, portanto, os estudos de base populacional²⁵⁻⁸³. O Brasil apresenta prevalência moderadamente elevada para o HTLV-1, observando-se aumento da prevalência, quando se caminha a partir dos estados do sul para os da região norte do país (Catalan-Soares, comunicação pessoal). Considerando-se a sua população, acredita-se que o Brasil abrigue o maior número absoluto de indivíduos infectados pelo HTLV-1 no mundo⁸³.

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 é feito geralmente por meio de exames sorológicos, com destaque para as técnicas de ELISA (triagem) e Western blot (confirmatório)²⁰. O Western blot permite distinguir a infecção pelo HTLV-1 do HTLV-2. A reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue, líquido ou em outros materiais (e.g., pele, linfonodos) pode ser útil, particularmente nos casos em que a sorologia mostra-se indeterminada²⁶.

Desde a descrição do HTLV-1, acreditava-se em sua associação com doenças humanas. A primeira condição associada ao vírus foi a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), cujo papel etiológico do HTLV-1 foi confirmado com a demonstração da integração monoclonal do DNA proviral ao genoma das células neoplásicas³⁸⁻⁶¹⁻⁹³⁻¹⁰³. Em seguida, definiu-se o papel etiológico do HTLV-1 em um tipo de mielopatia espástica, hoje conhecida como mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)²⁶⁻⁷¹⁻⁸⁴. Finalmente, em 1992, Mochisuchi e colaboradores⁶⁸⁻⁶⁹ demonstraram associação causal do HTLV-1 a uma forma de uveíte predominantemente intermediária, a uveíte associada ao HTLV-1 (HAU).

Diversos relatos apontam para a presença de lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus, em especial, os portadores de ATLL⁷⁻²⁵⁻⁹³⁻⁹⁸ e de HAM/TSP³⁻¹⁴⁻⁴⁹⁻⁵⁹⁻⁹². A seguir, constatou-se que as lesões ocorrem também em indivíduos infectados e considerados assintomáticos³¹. O estudo dessas dermatopatias merece destaque, uma vez que, a pele permite a realização de procedimentos diagnósticos de doenças que acometem os órgãos internos⁴⁸.

No início da década de 90, La Grenade e cols⁴⁹⁻⁵¹⁻⁵⁴⁻⁵⁶⁻⁵⁷ correlacionaram o HTLV-1 a um eczema grave da infância, descrito na Jamaica em 1966¹⁰⁵ e conhecido como dermatite infecciosa (DI). Ainda hoje, essa constitui a única dermatopatia específica da infecção pelo HTLV-1. A seguir, serão descritas as principais lesões dermatológicas observadas em pacientes infectados pelo HTLV-1.

CLASSIFICAÇÃO

Não há classificação consensual das lesões dermatológicas apresentadas pelos pacientes infectados pelo HTLV-1, ainda que as propostas se mostrem semelhantes. Nesta revisão, utilizou-se uma classificação que aglutina as sugeridas por Rueda & Blanck⁸⁷ e por La Grenade⁵³, e que expressa mais adequadamente o conhecimento atual sobre a doença e o entendimento dos autores deste trabalho acerca dos prováveis mecanismos subjacentes a essas lesões (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificações das lesões dermatológicas, segundo três autores, em pacientes infectados pelo HTLV-1.

Classificação

Rueda & Blanck (1996)

Lesões associadas à presença de células infectadas pelo HTLV-1

Neoplásicas

Inflamatórias não-neoplásicas

Lesões associadas à imunossupressão

Infecciosas

Neoplásicas

La Grenade (2000)

Lesões relacionadas às doenças causadas pelo HTLV-1

Lesões relacionadas à imunossupressão

Lesões inespecíficas

Nobre (2004)

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

Neoplásicas

Não-neoplásicas

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

Produção de citocinas

Imunossupressão

Alterações neurológicas

Outros mecanismos indiretos

Lesões inespecíficas

1- Lesões diretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1: acredita-se que a maior parte das lesões cutâneas vistas nos portadores do HTLV-1 seja associada à presença de células infectadas na pele. As lesões podem ser determinadas de forma direta ou indireta. No primeiro caso ocorre, por exemplo, infiltração cutânea de células neoplásicas, como se observa nos pacientes com ATLL. O estudo histológico da pele desses pacientes revela densos infiltrados de células pleomórficas (linfócitos atípicos) na derme que, com frequência, se estendem ao tecido subcutâneo. O achado de epidermotropismo é incomum, em contraposição ao que se observa nos linfomas

cutâneos de células T (LCCT) não associados ao HTLV-1⁴⁵. Além disso, o HTLV-1 pode infectar e, hipoteticamente, modificar a função de células constituintes do tecido cutâneo, tais como, ceratinócitos, fibroblastos e células de glândulas sudoríparas^{46 78 90}.

2 - Lesões indiretamente causadas por células infectadas pelo HTLV-1: há evidências de que citocinas produzidas por linfócitos infectados pelo HTLV-1 determinem alterações funcionais de células constituintes da pele, como, por exemplo, dos ceratinócitos⁶⁷. Esse mecanismo, ainda pouco estudado em relação às lesões cutâneas, parece bastante plausível, já que predomina em outras condições associadas ao HTLV-1, mormente na HAM/TSP⁸⁵.

Outro grupo de lesões indiretas associa-se à imunossupressão. Os pacientes portadores de ATLL apresentam imunossupressão grave e, por conseguinte, várias lesões oportunistas podem se desenvolver, citando-se a pneumocitose, a criptococose e o sarcoma de Kaposi⁶⁶. Entretanto, mesmo pacientes sem ATLL, apresentam imunossupressão, sobretudo do tipo celular. Nesse sentido, Tachibana e colaboradores⁹⁷ demonstraram que, os pacientes infectados pelo HTLV-1 apresentam diminuição da resposta cutânea tardia ao PPD. Popovic e colaboradores⁸¹ evidenciaram significativas alterações na função de linfócitos T auxiliares e de linfócitos citotóxicos promovidas pelo HTLV-1. No primeiro caso, quando infectadas, as células T podem estimular os linfócitos B de forma anômala, promovendo produção policlonal de imunoglobulinas, independente da estimulação antigênica. Com relação aos linfócitos citotóxicos, observou-se que à medida que a proporção de células infectadas pelo HTLV-1 aumenta, a atividade citotóxica dessas células diminui. Finalmente, estudando o *índice de regressão do foco de células B* induzidas pelo vírus Epstein Barr, Katsuki e colaboradores⁴⁴ demonstraram que, os portadores assintomáticos do HTLV-1 apresentam supressão da imunidade celular. Outras evidências da presença de imunossupressão nos pacientes infectados pelo HTLV-1, são: a) aumento da prevalência e da gravidade da estrogiloidíase e da escabiose nesses pacientes^{5 11 58 71 77 82}; b) desenvolvimento da dermatite infecciosa (DI), cuja associação com o HTLV-1 encontra-se estabelecida^{54 56} e, c) a apresentação atípica de doenças cutâneas em pacientes infectados pelo HTLV-1, como ocorre na sífilis secundária¹⁵.

Outros mecanismos existem. Assim, as alterações, do tipo xerose (secura na pele), observadas nos pacientes com HAM/TSP, devem-se a alterações do sistema nervoso autônomo que alteram a função de glândulas sudoríparas responsáveis pela lubrificação da pele³⁶.

3- Lesões inespecíficas: grande parte das lesões dermatológicas observadas nos pacientes infectados pelo HTLV-1 não conhecem explicação. Essas lesões são, portanto, consideradas inespecíficas. Cita-se, como exemplo, o vitiligo.

As principais lesões dermatológicas apresentadas pelos pacientes infectados pelo HTLV-1 encontram-se listadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais lesões dermatológicas descritas nos pacientes infectados pelo HTLV-1.

Característica da infecção	Lesões dermatológicas	Observações
1- ATLL	Máculas, pápulas, placas, nódulos, eritrodermias, tumorações, dermatofitose, escabiose.	Predominam na forma subaguda da doença. Podem ser difusas ou localizadas. Existe a forma cutânea isolada da ATLL. Dermatopatias podem ser pródromos da ATLL.
2- HAM/TSP	Xerose, ictiose, candidíase, eritema palmar e malar; lesões relacionadas à imobilidade (escaras, dermatite perineal). Cita-se também dermatofitose e foliculite decalvante.	As lesões predominantes são: xerose e ictiose.
3- Dermatite infecciosa (DI)	Eczema grave e recidivante, predomina em crianças, acomete várias regiões do corpo.	Pode ocorrer em adultos jovens e geralmente está associada à infecção persistente por cocos Gram positivos. O principal diagnóstico diferencial é a dermatite seborréica. DI pode ser pródromo de ATLL ou de HAM/TSP
4- Portadores assintomáticos*	Xerose, ictiose, dermatite seborréica, vitiligo, escabiose, dermatofitoses	Poderiam motivar a suspeição da infecção pelo HTLV-1.

*Sem ATLL e HAM/TSP

1- Pacientes com ATLL: diferentemente dos LCCT não associados ao HTLV-1, geralmente primários da pele, na ATLL o processo neoplásico mais comumente se inicia nos órgãos internos, atingindo a pele apenas numa segunda fase. Cerca de 40% a 50% dos pacientes com ATLL apresentam lesões dermatológicas^{93 101 102}. Estas se mostram variadas e inespecíficas, predominando nos pacientes com a forma subaguda da doença. Assim, podem ocorrer máculas, pápulas, nódulos, placas, eritrodermia e tumorações, sendo as três primeiras mais comuns^{8 93 98}. As lesões podem ser difusas ou localizadas. Dosaka e colaboradores²⁵ descreveram as dermatoses encontradas em nove pacientes com ATLL em diferentes fases de evolução. Dentre as lesões descritas cita-se a verruga vulgar, os tumores do subcutâneo, o eritema nodoso, as pápulas, nódulos, eritema reticular, prurido, *Tinea corporis* e eritrodermia esfoliativa. As lesões também podem variar ao longo do curso da ATLL⁹⁸.

Há, adicionalmente, a forma cutânea isolada da ATLL, caracterizada pela integração monoclonal do DNA proviral ao genoma dos linfócitos que infiltram a pele, e policlonal nos linfócitos do sangue periférico^{28, 29}. A distinção dessa forma com os LCCT não associados à ATLL (micose fungóide e síndrome de Sézary) é difícil⁴⁵. Quanto à micose fungóide, há grande discussão na literatura acerca do papel etiológico do HTLV-1 na gênese desta neoplasia. Ainda que a pesquisa sorológica do HTLV-1 revele-se positiva em apenas 15% dos casos⁹⁴, alguns grupos relatam o encontro de material genético do vírus na pele de praticamente todos os pacientes com micose fungóide^{46 74 75 76}. Contudo, os

achados de outros pesquisadores, sobretudo europeus, negam tal associação^{410 47 62 106}. Bittencourt e colaboradores⁸ relataram o primeiro caso de linfoma cutâneo associado ao HTLV-1 ocorrido na Bahia. O paciente apresentava massas tumorais na região cervical e lesões maculopapulares descamativas no tronco e membros. Em outro estudo, o mesmo grupo não observou diferenças significativas na avaliação histológica da pele de pacientes portadores de LCCT associados ou não ao HTLV-1⁷.

A ATLL é dividida em cinco subtipos, quais sejam, as formas aguda, subaguda ou *smouldering*, crônica, o tipo linfoma e a doença cutânea isolada⁹³. As principais lesões dermatológicas observadas em cada subtipo são⁸⁷:

- a) ATLL aguda: predominam lesões nodulares e papulares.
- b) ATLL crônica: predominam placas eritematosas e edematosas. Eritrodermia ocorre com menor frequência.
- c) ATLL subaguda ou *smouldering*: é a forma que mais se associa a lesões cutâneas. Estas se assemelham às observadas nas outras formas de ATLL, predominando nódulos e pápulas.
- d) ATLL tipo linfoma: as lesões são extensas, evoluindo de placas para nódulos e tumores.
- e) ATLL cutânea isolada: representa o linfoma cutâneo associado ao HTLV-1. As lesões mais comuns são tumores, pápulas, nódulos e eritrodermia.

Há várias publicações na literatura sugerindo que lesões cutâneas podem se comportar como pródromos das doenças associadas ao HTLV-1, notadamente da ATLL^{13 22 37 91 105}. Entretanto, a maioria dos trabalhos trata de casos isolados. A dermatite infecciosa constitui a dermatopatia mais bem estudada nesse sentido, ainda que, mesmo neste caso, pare dúvidas acerca do caráter pré-maligno das lesões^{30 35 51}.

2- Pacientes com HAM/TSP: várias lesões cutâneas têm sido observadas em pacientes portadores de HAM/TSP. Hashiguchi e colaboradores³⁶ observaram a presença de xerodermia em 12 (66%) de 18 pacientes com HAM/TSP no Japão, a maior parte deles com sinais de hipo-hidrose. Numa outra série de casos, os mesmos autores relataram o encontro de eritema palmar e malar em 19 (22,9%) de 83 pacientes com HAM/TSP.

Mais recentemente, no Brasil, Lenzi e colaboradores⁶⁰ estudaram as manifestações cutâneas apresentadas por 60 pacientes com HAM/TSP, comparando-os com 38 doadores de sangue sem infecção pelo HTLV-1, pareados por idade. Xerodermia, candidíase cutânea e eritema palmar mostraram-se significativamente mais comuns nos pacientes com HAM/TSP. Os autores observaram que a intensidade da xerose se correlacionava diretamente com a gravidade da doença neurológica.

Outras lesões descritas nos pacientes com HAM/TSP são eritrodermia^{14 49}, foliculite decalvante⁴, dermatofitose, dermatite seborréica, vitiligo, molusco contagioso e erisipela bolhosa de repetição¹⁴.

3- Dermatite infecciosa (DI): a DI foi descrita por Sweet em 1966⁹⁶. No ano seguinte, Walshe descreveu casos adicionais da doença e demonstrou a presença de infecção bacteriana persistente na pele e nas mucosas dos pacientes com essa dermatose¹⁰⁴. A DI representa o terceiro tipo de eczema mais freqüentemente encontrado em crianças jamaicanas⁵⁷. Além da Jamaica, há relatos de casos provenientes de outros países endêmicos para o HTLV-1, como o Japão¹⁰⁰ e a Colômbia⁹. No Brasil, o primeiro caso de DI foi descrito em 1996⁶.

A suspeita inicial acerca da associação entre o HTLV-1 e a DI adveio da observação de óbitos por ATLL em mães de pacientes portadores da dermatite e foi confirmada em trabalhos publicados no início da década de 90. No primeiro estudo, os autores demonstraram soropositividade para o vírus em 14 crianças com DI. Onze crianças portadoras de eczema atópico foram avaliadas como controles e todas apresentaram sorologia negativa⁵⁴. Alguns anos depois, um grupo maior de pacientes foi estudado, incluindo 50 casos de DI, e todos se revelaram infectados pelo HTLV-1. Por outro lado, nenhum dos 36 controles com eczema atópico apresentaram sorologia positiva⁵⁰.

A DI habitualmente se manifesta após os dois anos de idade. Inicia-se com rinite, em geral interpretada pelos pais como resfriado. Segue-se aumento da secreção nasal e descamação do couro cabeludo, pavilhão auricular, narinas, pescoço, axilas, umbigo e períneo, às vezes associados com blefarconjuntivite. Febre alta mostra-se incomum. Ocorrem, em seguida, dermatite exsudativa grave, formação de crostas nas narinas e outras regiões, coriza aquosa e intensificação das lesões nas áreas citadas. Linfadenomegalia reacional é comum. A cultura da secreção obtida nas narinas e pele demonstra *S. aureus* e/ou *Streptococcus* beta-hemolítico. Os principais diagnósticos diferenciais são a dermatite seborréica e o eczema atópico⁵⁶. La Grenade e colaboradores propuseram critérios diagnósticos para a dermatite infecciosa, dividindo-os em maiores e menores⁵⁵. Para se definir um caso são necessários quatro dos cinco critérios maiores, sendo obrigatórios os critérios "1", "2" e "3". Para o preenchimento do critério maior "1", pelo menos duas das regiões citadas devem estar acometidas (Tabela 3).

Os pacientes portadores de DI apresentam resposta inicial adequada ao tratamento antimicrobiano; contudo, observa-se rápida piora após a interrupção do mesmo. Habitualmente, administram-se os antibióticos por via oral até a puberdade, época em que os sintomas costumam remitir. A necessidade de se manter a antibioticoterapia por tempo prolongado nos pacientes com dermatite infecciosa favorece a hipótese de imunossupressão como base para o desenvolvimento da doença. Contudo, fatores sócio-econômicos podem contribuir. Corticoesteróides tópicos de leve potência, anti-histamínicos orais e xampus ceratolíticos para o couro cabeludo também são indicados. Não se utiliza terapia antiviral ou imunomoduladora⁵⁵.

Complicações ocorrem em até 35% dos pacientes com DI, sendo mais comuns, as opacidades corneanas, a escabiose norueguesa, as bronquiectasias e as infecções helmínticas, destacando-se a strongiloidíase. Além dessas, cita-se a pneumonite intersticial linfocítica, a histiocitose e a glomerulonefrite⁵².

Tabela 3 - Critérios diagnósticos para dermatite infecciosa (La Grenade et al, 1998).

Critérios
Critérios maiores
1. Eczema do couro cabeludo, pavilhão auricular, pálpebras, pele paranasal, pescoço, axilas e/ou região inguinal.
2. Coriza crônica, com formação de crostas nas narinas e ausência de rinite.
3. Sorologia positiva para o HTLV-1
4. Dermatite crônica, rapidamente responsiva aos antibióticos; entretanto, há recidiva precoce após a interrupção do tratamento.
5. Início precoce na infância.
Critérios menores
1. Rash papular fino generalizado.
2. Cultura de material obtido na região anterior das narinas ou da pele de outros locais positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>Streptococcus beta-hemolítico</i> .
3. Anemia.
4. Elevação da velocidade de eritrossedimentação.
5. Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática.
6. Hiperimunoglobulinemia (IgD e IgE).
7. Elevação das contagens de células CD4+, CD8+ e da razão CD4/CD8.

A seguir, descreve-se um caso de dermatite infecciosa acompanhado por um dos autores (MAG):

*A paciente, de dois anos de idade, residente na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, foi atendida no Centro Geral de Pediatria da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, apresentando lesões eczematosas e pruriginosas, localizadas predominantemente no couro cabeludo e nas regiões perinasal, retro-auricular, axilar e inguino-crural (Figura 1). O início das lesões se deu aos três meses de idade e se mostravam freqüentemente associadas a infecção bacteriana secundária. A evolução da paciente caracterizou-se por duas internações prolongadas. Como complicações do quadro, diagnosticou-se desnutrição, otite externa, sinusite e infecção do trato urinário. Durante as internações, a cultura de secreções cutâneas revelou-se positiva para *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. A sorologia para o HIV resultou negativa, mostrando-se positiva para o HTLV-1 (ELISA e Western blot) na criança e em seus pais. Na primeira internação, a criança recebeu antibioticoterapia, hidrocortisona creme e umectação com creme hidratante, com boa resposta clínica. Entretanto, houve recidiva, o que justificou nova internação. Após melhora significativa, ela recebeu alta hospitalar e não retornou ao serviço por ter se mudado com os pais para outro estado.*

Além de um provável papel prodromico na ATLL, suspeita-se de que a DI possa produzir também o desenvolvimento de HAM/TSP⁵¹. Discute-se se um mesmo fator predisponente (e.g., HLA DRB1**DQB1**) poderia, simultaneamente, determinar o



Figura 1 - Dermatite infecciosa em uma criança de dois anos de idade, infectada pelo HTLV-1. Lesões eczematosas observadas predominantemente no couro cabeludo, face e nas regiões inguinal, axilar e cervical.

desenvolvimento dessa dermatose e da HAM/TSP⁵⁷. Estudos epidemiológicos e moleculares são necessários para esclarecer se a DI constitui unicamente uma forma grave de dermatite generalizada associada ao HTLV-1 ou se ela representa, também, um marcador do desenvolvimento de patologias mais graves associadas ao vírus⁹⁹.

4- Outras lesões cutâneas descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1: a presença de lesões cutâneas nos pacientes infectados pelo HTLV-1 independe da coexistência de ATLL ou de HAM/TSP. Nesse sentido, Gonçalves e colaboradores, estudando candidatos à doação de sangue pela Fundação Hemominas de Minas Gerais, compararam o exame dermatológico de indivíduos infectados pelo HTLV-1 com o de doadores sem essa infecção. Os autores concluíram que os portadores do vírus apresentam lesões dermatológicas com freqüência significativamente elevada, com destaque para ictiose adquirida idiopática, dermatite seborréica e, infecção pela *Tinea pedis* (Figuras 2 e 3). Houve associação fraca da infecção pelo HTLV-1 com vitiligo e onicomicose. Outro achado relevante desse estudo foi o de que a presença do HTLV-1 na pele, pesquisada pela técnica de PCR, mostrou-se mais comum conforme a maior intensidade da lesão cutânea observada, clínica e/ou histológica³¹.

Estudando 30 membros de três gerações de uma família, 15 (50%) deles infectados pelo HTLV-1, Nobre demonstrou que xerodermia e ictiose adquirida ocorreram exclusivamente entre os infectados pelo vírus. Adicionalmente, dois pacientes infectados apresentavam cicatriz de herpes zoster, condição geralmente associada à imunodeficiência. Na pesquisa do HTLV-1 na pele através da técnica de PCR, encontrou-se material genético do vírus nos 13 pacientes com sorologia positiva em que o exame foi realizado (dados não publicados). Quanto ao herpes zoster, outros relatos na literatura sugerem a ocorrência dessa virose em pacientes infectados pelo HTLV-1, mesmo quando eles não são portadores de ATLL⁸⁷.

Dentre as infecções bacterianas relatadas, destaca-se a DI, geralmente associada à infecção pelo *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus beta hemolítico*. Outro exemplo de infecção bacteriana descrito é a foliculite decalvante, embora haja apenas relatos isolados³.



Figura 2 - Ictiose adquirida idiopática, observada na perna de um paciente portador assintomático do HTLV-1.



Figura 3 - Tinea pedis, diagnosticada em um outro portador assintomático do HTLV-1.

Uma outra evidência de que a infecção pelo HTLV-1 associa-se ao desenvolvimento de lesões cutâneas refere-se ao fato de que pacientes atendidos em clínicas dermatológicas apresentam maior prevalência da infecção por esse vírus. Na Nigéria, Olumide e colaboradores⁷² demonstraram prevalências de soropositividade de 35% a 50% em uma clínica dermatológica e de doenças sexualmente transmissíveis, utilizando ELISA e Western blot. Na Índia, encontrou-se prevalência de 4,4% de 45 pacientes atendidos em clínica de dermatologia¹. Nobre encontrou prevalência de 0,73% para o HTLV-1 em 1229 pacientes atendidos em clínica dermatológica da cidade de Belo Horizonte, em Minas Gerais.

A prevalência da infecção em candidatos à doação de sangue atendidos no mesmo período pela Fundação Hemominas foi de 0,01% (dados não publicados).

As características de algumas outras dermatopatias descritas em pacientes infectados pelo HTLV-1, inclusive naqueles sem ATLL ou HAM/TSP, são descritas a seguir:

ESCABIOSE

Acredita-se que, a escabiose, ectoparasitose causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, ocorra nos pacientes infectados pelo HTLV-1 predominantemente devido à imunodepressão determinada pelo vírus⁸⁷. A escabiose em geral cursa com manifestações discretas, mas pode se agravar em pacientes infectados pelo HTLV-1. A forma grave dessa doença é chamada de escabiose crostosa ou norueguesa¹⁸. Tem-se demonstrado, inclusive, que a infecção pelo HTLV-1 determina o desenvolvimento dessas apresentações independentemente da presença de ATLL^{12 21 22 70}.

No Japão, Suzumiya e colaboradores descreveram um caso de escabiose norueguesa em paciente com o diagnóstico de ATLL⁹⁵. Del Giudice e colaboradores²³ relataram seis casos de escabiose norueguesa na Guiana Francesa, ocorrendo em pacientes portadores do HTLV-1, quatro deles com diagnóstico de ATLL. Os dois pacientes sem ATLL apresentavam, respectivamente, estrogiloidíase recorrente e tuberculose pulmonar.

Quanto à ocorrência de casos em portadores do vírus sem ATLL, considerados assintomáticos, Cordoliani e colaboradores²¹ relataram o caso de uma paciente africana que apresentou escabiose norueguesa e *Tinea corporis* difusa. Daisley e colaboradores²² reportaram outro caso, com escabiose recidivante associada a *Tinea corporis* e *Tinea unguium*, em mulher jovem, HTLV-1 positiva. No mesmo ano, Mollison e colaboradores⁷⁰ encontraram soropositividade para o HTLV-1 em cinco aborígenes australianos portadores de escabiose norueguesa. Por outro lado, apenas seis de 19 pacientes com outras condições clínicas revelaram-se infectados. Mais recentemente, no Brasil, Brites e colaboradores¹² revisaram 91 casos de escabiose, ocorridos no estado da Bahia, e encontraram prevalências elevadas da infecção pelo HTLV-1 (32%), HIV (50%) ou pelos dois vírus (20%) nestes pacientes. Demonstraram ainda que os casos mais graves de escabiose estavam significativamente associados à infecção pelo HTLV-1.

ICTIOSE ADQUIRIDA

A ictiose representa a forma mais intensa e de difícil controle da xerose cutânea. A sua etiologia e a patogênese não se encontram definidas. Há duas formas principais de ictiose, a congênita e a adquirida. A ictiose adquirida predomina na idade adulta e pode se associar a várias doenças, como linfoma, hipotireoidismo, hanseníase e lupo eritematoso sistêmico. Vários medicamentos também têm sido implicados na etiologia dessa dermatose. Em outro grupo de casos ela é considerada idiopática².

Xerose cutânea e ictiose constituem achados comumente descritos em pacientes infectados pelo HTLV-1, notadamente nos portadores de HAM/TSP⁶⁰. As lesões predominam na face lateral das pernas, nos flancos e nos braços, mas podem acometer todo o corpo (Figura 2). Nos pacientes com HAM/TSP, a hiperkeratose apresentada parece ocorrer por retenção (em contraposição ao tipo hiper-proliferativo, observado em outras doenças)⁶⁷.

Kaplan e colaboradores demonstraram maior frequência de ictiose adquirida em pacientes infectados pelo HIV quando estes são co-infectados pelo HTLV-2⁴³. A ictiose adquirida foi apontada por Gonçalves e colaboradores como sendo condição associada à sorologia positiva para o HTLV-1 em candidatos à doação de sangue³¹. Mais recentemente, estudando 30 membros de uma família no Brasil, Nobre e colaboradores demonstraram predomínio de xerodermia e de ictiose adquirida dentre as dermatoses encontradas nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, quando comparados aos seus familiares soronegativos (dados não publicados).

DERMATITE SEBORRÉICA

A dermatite seborréica tem sido comumente demonstrada em pacientes infectados pelo HTLV-1, na forma de relatos isolados⁴⁴ ou em estudos controlados de candidatos a doadores de sangue^{30,31}. Especula-se que, à semelhança do que ocorre na infecção pelo HIV, a imunodepressão celular possa predispor a uma maior frequência de dermatite seborréica observada nos pacientes infectados pelo HTLV-1. Além disso, a dermatite seborréica guarda diversas semelhanças com a DI⁵². Em uma coorte de 308 crianças, 28 infectadas pelo HTLV-1 e 280 sem a infecção, Maloney e colaboradores⁶⁴ demonstraram que as crianças infectadas apresentam frequência cinco vezes maior de dermatite seborréica e duas vezes maior de eczema, quando comparadas com crianças não infectadas. Assim, todo paciente com dermatite seborréica mais extensa, sobretudo se for criança, deveria submeter-se à sorologia para a infecção pelo HTLV-1.

VITILIGO

Há várias citações de vitiligo ocorrendo em pacientes infectados pelo HTLV-1, com e sem HAM/TSP ou ATLL^{14,31,88}. Dentre nove pacientes com sorologia positiva para o HTLV-1, identificados em um grupo de 1229 pacientes atendidos em clínica dermatológica, Nobre encontrou dois casos de vitiligo (dados não publicados). Entretanto, Grimes e colaboradores³² encontraram apenas o citomegalovírus (38% dos casos), ao pesquisarem diversos agentes virais, pela técnica de PCR, na pele de 29 pacientes com vitiligo. A pesquisa do HTLV-1 revelou-se negativa, na pele, em todos os casos.

MICOSES CUTÂNEAS

À semelhança da escabiose, as micoses cutâneas, notadamente as dermatofitoses, ocorrem com maior

freqüência nos pacientes infectados pelo HTLV-1 (Figura 3). O mecanismo sugerido é o da imunossupressão celular determinada pelo vírus^{33,87}. Casos de dermatofitose extensa associada à escabiose norueguesa foram descritos^{21,22}. Além disso, portadores assintomáticos do HTLV-1 apresentam maior freqüência de dermatofitoses³¹.

CONCLUSÃO

Diversas lesões cutâneas são observadas nos indivíduos infectados pelo HTLV-1. A despeito de predominarem nos pacientes com ATLL ou HAM/TSP, observa-se, de modo crescente que essas lesões também ocorrem com freqüência aumentada nos portadores do vírus. A identificação e o estudo das dermatopatias mais prevalentes em pacientes infectados pelo HTLV-1, assim como a eventual definição de outras lesões específicas (como a dermatite infecciosa), auxiliará no entendimento da fisiopatologia, assim como na identificação precoce dessa infecção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ajithkumar K, Romalingam S, Kannangai R, Prakash KJ. Human T lymphotropic virus-1 (HTLV-1) infection in patients with unclassifiable dermatitis in central Kerala, South India: a preliminary study. *Sexually Transmitted Infections* 78: 434, 2002.
2. Aram H. Acquired ichthyosis and related conditions. *International Journal of Dermatology* 23: 458-461, 1984.
3. Araújo AQC, Andrade-Serpa MJ, Paulo-filho TA, Rodrigues MT, Prado LAF. Folliculitis decalvans and human T cell lymphotropic virus type I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clinical Infectious Diseases* 20: 696-699, 1995.
4. Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, Vallejo A, Moudjil T, Matutes E, Peries J, Molina A, The H, Shuz TE, Catovsky D, Gill PS. Mycosis fungoides and Sézary syndrome are not associated with HTLV-1 infection: an international study. *British Journal of Haematology* 98: 927-933, 1997.
5. Benhur Junior A, Serufo JC, Lambertucci JR. Pulmonary strongyloidiasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37: 359-360, 2004.
6. Biggar RJ, Saxinger C, Gardiner C, Collins WE, Levine PH, Clark JW, Nkrumah FK, Blattner WA. Type 1 HTLV antibody in urban and rural Ghana, West Africa. *International Journal of Cancer* 34: 215-219, 1984.
7. Bittencourt AL, Barbosa HS, Brites C, Ferraz N, Freitas V, Pereira Filho, CS, Harrington Jr W. Clinicopathological aspects of HTLV-I positive and negative cutaneous T-cell lymphoma. *European Journal of Dermatology* 7: 283-289, 1997.
8. Bittencourt AL, Fernandes DJ, Sampaio Filho C, Moreira Jr ED, Ribeiro TT, Harrington Jr W. HTLV-I associated cutaneous T-cell lymphoma: report of a case with atypical clinical presentation. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 89: 59-61, 1994.
9. Blank A., Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet* 346: 710, 1995.
10. Boni R, Davis-Daneshfar A., Burg G, Fuchs D, Wood GS. No detection of HTLV-I proviral DNA in lesional skin biopsies from Swiss and German patients with cutaneous T-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 134: 282-284, 1996.
11. Brites C, Maciel E, Espinheira L. Strongyloidiasis as an opportunistic infection in a HAM/TSP patient. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 3: 23-27, 1999.
12. Brites C, Weyl M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV/HTLV-I) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* 16: 1292-1293, 2002.

13. Bunker CB, Whittaker S, Luzzato L, Gore ME, Rustin MHA, Smith NP, Levine GM. Indolent cutaneous prodrome of fatal HTLV-I infection. *Lancet* 335: 426, 1990.
14. Carnaúba Jr D, Braga Jr, JWR, Oliveira LDP, Canuto CPB, Diegues JF, Moraes AL. Manifestações dermatológicas em pacientes com mielopatia associada ao HTLV-I. In: Simpósio Internacional Sobre HTLV-I/II no Brasil, 4, Belo Horizonte. Resumos dos trabalhos apresentados. Belo Horizonte: [s.n.], p.49, 1996.
15. Carnaúba Jr D, Bittencourt A, Brites C. Atypical presentation of syphilis in an HTLV-I infected patient. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 7: 271-277, 2003.
16. Carneiro-Proietti ABF, Ribas JG, Catalan-Soares B, Martins M, Brito-Melo GEA, Martins-Filho O, Araujo AQC, Galvão-Castro B, Pombo de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 499-508, 2002.
17. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T-cell lymphotropic virus in South America: should it be a public health concern? *Journal of Biological Sciences* 9: 587-595, 2002.
18. Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 355: 819-826, 2000.
19. Coffin JM. Retroviridae: the viruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Fields virology*. 3rded. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, v.2, cap.58, p.1767-1847, 1996.
20. Constantine NT. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 7: 1-13, 1993.
21. Cordoliani E, Vasseur E, Baccard M, Fournier S, Feuilhade-Cheuin M, Tancrede E, Morel P. Ivermectin-responsive crusted scabies in HTLV1 carrier. *Dermatology* 192:351-352, 1996.
22. Daisley H, Charles W, Suite M. Crusted (Norwegian) scabies as a prediagnostic indicator for HTLV-1 infection. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 87: 295, 1993.
23. Del Giudice P, Sainte Marie D, Gérard Y, Couppié P, Pradinaud R. Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell leukemia/lymphoma in human T lymphotropic virus type 1-seropositive patients? *Journal of Infectious Diseases* 176: 1090-1092, 1997.
24. Dosaka N, Tanaka T, Miyachi Y, Ymamura S, Kakizuka A. Examination of HTLV-I integration in the skin lesions of various types of adult T-cell leukemia (ATL): independence of cutaneous-type ATL confirmed by southern blot analysis. *Journal of Investigative Dermatology* 96: 196-200, 1991.
25. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, Gloria Teixeira M, Galvao-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 34: 527-531, 2003.
26. Ehrlich GD, Glaser JB, Lavigne K, Quan D, Mildvan D, Sninsky JJ, Kwok S, Papsidero L, Poiesz BJ. Prevalence of human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV) type II infection among high-risk individuals: type-specific identification of HTLVs by polymerase chain reaction. *Blood* 74: 1658-1664, 1989.
27. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A., Thé G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 24: 407-409, 1985.
28. Gessain A, Caumes E, Feyeux C, Dägay MF, Capesius C, Gentilini M, Morel P. The cutaneous form of adult T-cell leukemia/lymphoma in a woman from Ivory Coast. *Cancer* 69: 1362-1367, 1992.
29. Gessain A, Moulouguet I, Flageul B, Perrin P, Capesius C, D'agay MF, Gisselbrecht C, Sigaux F, Civatte J. Cutaneous type of adult T cell leukemia/lymphoma in a French West Indian woman. *Journal of the American Academy of Dermatology* 23: 994-1.000, 1990.
30. Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti A.B, Lambertucci J.R. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*:100-102, 2000.
31. Gonçalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Interdisciplinary HTLV-1/2 Research Group. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-1. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 68: 562-5, 2003.
32. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology* 35: 21-26, 1996.
33. Grossman ME, Pappert AS, Garzon MV, Silvers DN. Invasive *Trichophyton rubrum* infection in the immunocompromised host: report of three cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 33: 315-318, 1995.
34. Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H, Ferreira MDAC, Azevedo V, Ishak MO, Ferreira ODAC, Monken C, Kurata T. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology* 13 (suppl 1) S204-214, 1996.
35. Hanchard B, LaGrenade L, Carberry C, Fletcher V, Williams E, Cranston B, Blattner W, Manns A. Childhood infective dermatitis evolving into adult T-cell leukaemia after 17 years. *Lancet* 338: 1593-1594, 1991.
36. Hashiguchi T, Osame M, Arimura K, Fijiyama J, Furukawa Y, Kubota R, Koreeda Y, Maruyama I, Matsumoto M, Tashiro M, Sato E. Skin manifestations in HTLV-I associated myelopathy (HAM): xerosis and erythema. In: Róman CG, Vernantj C, Osame M (eds) *HTLV-I and the nervous system*. Alan R. Liss, New York, p.443-448, 1989.
37. Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M, Motoji T, Mizoguchi H. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Dermatology* 206: 157-160, 2003.
38. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, Kondo T, Kohakura M, Takenaka T, Kikuchi M, Ichimaru M, Yunoki, K, Sato I, Matsuo R, Takiuchi Y, Uchino H, Hanaoka M. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide seroepidemiologic study. *International Journal of Cancer* 29: 631-635, 1982.
39. Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, Shibarawa S, Miyoshi I. 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 Science* 78: 6476-6480, 1981.
40. Ishida T, Yamamoto K, Omoto K, Iwanaga M, Osato T, Hinuma Y. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: evidence for a possible ancient origin. *Journal of Infection* 11:153-157, 1985.
41. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *Journal of Infectious Diseases* 154: 851-857, 1986.
42. Kalyanaraman VS, Sarndadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Blayney D, 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* 218: 571-573, 1982.
43. Kaplan MH, Sadick NS, McNutt S, Talmor M, Coronese M, HALL W. Acquired ichthyosis in concomitant HIV-1 and HTLV-II infection: a new association with intravenous drug abuse. *Journal of the American Academy of Dermatology* 29: 701-708, 1993.
44. Katsuki T, Katsuki K, Imai J, Hinuma Y. Immune suppression in healthy carriers of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I): impairment of T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B-cells. *Japanese Journal of Cancer Research* 78: 639-642: 1987.
45. Kerl H, Cerroni L, Burg G. The morphological spectrum of T-cell lymphomas of the skin: a proposal for a new classification. *Seminars in Diagnostic Pathology* 8: 55-61, 1991.
46. Khan JM, Sebenik M, Zucker-Franklin, D. Localization of human T-cell lymphotropic virus-1 tax proviral sequences in skin biopsies of patients with mycosis fungoides by *in situ* polymerase chain reaction. *Journal of Investigative Dermatology* 106: 667-672, 1996.
47. Kikuchi A, Nishikawa T, Ikeda Y, Yamaguchi K. Absence of human T-lymphotropic virus type I in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 89: 1529-1532, 1997.
48. Kirsner RS, Federman DG. Cutaneous clues to systemic disease. *Postgraduate Medicine* 101: 137-139, 1997.
49. Kuwabara H, Nagai M, Hojo W, Yamada A, Miki H, Takeuchi H, Teranishi K, Matsuda K, Uchida Y, Nakashima K, Sasaki M, Sepp R. Human T lymphotropic virus type I associated myelopathy with pulmonary and cutaneous lesions. *Journal of Clinical Pathology* 46: 273-275, 1993.

50. La Grenade L. Infective dermatitis of Jamaican children 1966-1991. *West Indian Medical Journal* 41 (suppl): 33, 1992.
51. La Grenade L. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-I-associated infective dermatitis: report on two cases. *West Indian Medical Journal* 44: 34-35, 1995.
52. La Grenade L. HTLV-I associated infective dermatitis: past, present and future. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes Human Retrovirus* 13: 46-49, 1996.
53. La Grenade L. Manifestações dermatológicas do HTLV-I. *In: Proietti, ABFC (ed) HTLV-I/II. Cadernos Hemominas, vol. XI. Cap. 4, p139-146, 2000.*
54. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 336: 1.345-1.347, 1990.
55. La Grenade L, Manns A, Fletcher V, Carberry C, Hanchard B, Maloney E, Cranston B, Williams NP, Wilks R, Kang EC, Blattner WA. Clinical, Pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. *Archives of Dermatology* 134: 439-444, 1998.
56. La Grenade L, Schwartz RA, Janniger C.K. Childhood dermatitis in the tropics: with special emphasis on infective dermatitis, a marker for infection with human T-cell leukemia virus-I. *Cutis* 58: 115-118, 1996.
57. La Grenade L, Sonoda S, Miller W, Rodgers-Johnson P, Hanchard B, Cranston B, Fujiyoshi T, Yashiki S, Blank M, Gibbs CJ, Manns A. HLA DRB1*0401* haplotype in HTLV-I-associated familial infective dermatitis may predict development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *American Journal of Medical Genetics* 61: 37-41, 1996.
58. Lambertucci JR, Leao FC, Barbosa AJ. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 541-542, 2003.
59. Lenzi MER, Araujo AQC, Maya TC, Serapião MJ, Leite ACC, Schor D, Andrade-Serpa MJ. Dermite infectiva associada ao HTLV-I: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 71: 115-118, 1996.
60. Lenzi MER, Cuzzi-Maya T, Oliveira ALA, Andrade-Serpa MJ, Araujo AQC. Dermatological findings of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clinical Infectious Diseases* 36: 507-513, 2003.
61. Levine PH, Cleghorn F, Manns A, Jaffe ES, Navarro-Roman L, Blattner WA, Hanchard B, Oliveira MS, Matutes E, Catovsky D, Shimoyama M, Tajima K, Sonoda S, Yamaguchi K, Takatsuki K. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point-score classification for epidemiological studies. *International Journal of Cancer* 59: 491-493, 1994.
62. Lisby G, Reitz MS, Vejlsgaard GL. No detection of HTLV-I DNA in punch skin biopsies from patients with cutaneous T-cell lymphoma by the polymerase chain reaction. *Journal of Investigative Dermatology* 98: 417-20, 1992.
63. Madeleine MM, Wiktor SZ, Goedert JJ. HTLV-I and HTLV-II world-wide distribution: reanalysis of 4,832 immunoblot results. *International Journal of Cancer* 54: 258-260, 1993.
64. Maloney EM, Wiktor SZ, Palmer P, Cranston B, Pate EJ, Cohn S, Kim N, Miley W, Thomas TL, Blattner WA, Hanchard B. A cohort study of health effects of human T-lymphotropic virus type I infection in Jamaican children. *Pediatrics* 112: 136-142, 2003.
65. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 353: 351-358, 1999.
66. Marsh B.J. Infectious complications of human leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clinical Infectious Diseases* 23: 138-145, 1996.
67. Milagres SP, Sanches JA, Milagres ACP, Valente NYS. Histopathology and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *British Journal of Dermatology* 149: 776-781, 2003.
68. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, Araki S, Takatsuki K, Mori S, Miyata N. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *American Journal of Ophthalmology* 114: 123-129, 1992.
69. Mochizuchi M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajim K. HTLV-I and uveitis [letter]. *Lancet* 339: 1110, 1992.
70. Mollison LC, Lo STH, Marning G. HTLV-I and scabies in Australian aborigines. *Lancet* 341: 1.281-1.283, 1993.
71. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone T, Nakasone K, Oshiro Y, Kohakura M, Hinuma Y, Seiki M, Yoshida M, Matutes E, Catovsky D, Ishi T, Takatsuki M. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *International Journal of Cancer* 40: 145-148, 1987.
72. Olumide YM, Dada AJ, Sogbanmu IB, Aruna GA. Seroprevalence study of HIV-I, HIV-II and HTLV-I among patients at the Dermato-Venereology Clinic of the Lagos University Teaching Hospital. *International Journal of Dermatology* 36:741-744, 1997.
73. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijishi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 1031-1032, 1986.
74. Pancake BA, Zucker-Franklin D. The difficulty of detecting HTLV-I proviral sequences in patients with mycosis fungoides. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 13: 314-319, 1996.
75. Pancake BA, Zucker-Franklin D, Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. *Journal of Clinical Investigation* 95: 547-554, 1995.
76. Pancake E, Zucker-Franklin D. HTLV tax and mycosis fungoides. *New England Journal of Medicine* 329: 580, 1993.
77. Patey O, Gessain A, Breuil J, Courillon-Mallet A, Aniel MT, Miclea JM, Roucayrol AM, Sigaux F, Lafaix C. Seven years of recurrent severe strongyloidiasis in an HTLV-I-infected man who developed adult T-cell leukemia. *AIDS* 6: 575-579, 1992.
78. Pfeilsticker OMC. Pesquisa do vírus HTLV-I em biópsias de pele de indivíduos soropositivos: aspectos ultra-estruturais e moleculares. *Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.*
79. 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* 77: 7415-7419, 1980.
80. Poiesz BJ, Ruscetti F, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo R. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T cell leukemia. *Nature* 294: 268-271, 1981.
81. Popovic M, Flomenberg N, Volkman DJ, Mann D, Fauci AS, Dupont B, Gallo R. Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. *Science* 226: 459-461, 1984.
82. Porto MAF, Muniz A, Oliveira Jr, J, Carvalho EM. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-I e a estrogiloidíase. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 641-649, 2002.
83. Proietti FA, Lima-Martins MVC, Passos VMA, Brener S, Carneiro-Proietti AB. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brasil. *Vox Sanguinis* 67: 77, 1994.
84. Reeves WC, Saxinger C, Brener MM, Quiroz E, Clark JW, Hoh MH, Blattner WA. Human T cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) seroepidemiology and risk factors in metropolitan Panama. *American Journal of Epidemiology* 127: 532-539, 1988.
85. Ribas JGR, Melo GCN. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 377-384, 2002.
86. Róman G, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1: 651, 1998.
87. Rueda R, Blank A. HTLV-I associated cutaneous manifestations. *In: Zaninovic V (ed) HTLV - truths and questions. Cali: Feriva, p. 212-222, 1996.*
88. Salazar-Gruesso EF, Holzer TJ, Gutierrez RA, Casey JM, Desai SM, Devare SG, Dawson G, Roos RP. Familial spastic paraparesis syndrome associated with HTLV-I infection. *New England Journal of Medicine* 323: 732-737, 1990.
89. Sarim SG, Fang C, Williams A. Retroviral infections transmitted by blood transfusion. *Yale Journal of Biology and Medicine* 63: 353-360, 1990.
90. Setoyama M, Kerdel FA, Elgard G, Kanzaki T, Byrnes J.J. Detection of HTLV-1 by polymerase chain reaction *in situ* hybridization in adult T-cell leukemia/lymphoma. *American Journal of Pathology* 152: 683-689, 1998.

91. Setoyama M, Mizoguchi S, Kanzaki T. Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukemia/lymphoma. *British Journal of Dermatology* 138: 137-140, 1998.
92. Sharata HH and Colvin JH, Fuhwara K, Goldman B, Hashimoto K. Cutaneous and neurologic disease associated with HTLV-I infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 36 (5 Pt 2): 869-871, 1997.
93. Shimoyama M and Members of the Lymphoma Study Group (1984-87). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *British Journal of Haematology* 79: 428-437, 1991.
94. Siegel RS, Pamdolino T, Guitard J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2.908-2.925, 2000.
95. Suzumiya J, Sumiyoshi A, Kuroki Y, Onoue S. Crusted (Norwegian) scabies with adult T-cell leukemia. *Archives of Dermatology* 121: 903-904, 1985.
96. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *British Journal of Dermatology* 78, 93-100, 1966.
97. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, Shiori S, Tsuda K, Essex M, Mueller N. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *International Journal of Cancer* 42, 829-831, 1988.
98. Thariat J. Cutaneous manifestations of the leukemia-lymphoma of HTLV 1: a case report. *Medicine Tropicale* 61: 173-176, 2001.
99. Tschachler E, Franchini G. Infective Dermatitis. A pabulum for human T-lymphotropic virus type I leukemogenesis? *Archives of Dermatology* 134: 487-488, 1998.
100. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *International Journal of Cancer* 57: 293, 1994.
102. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50: 481-492, 1977.
103. Yamaguchi K. Human T-Lymphotropic Virus Type I in Japan. *Lancet* 43: 213-216, 1994.
104. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukaemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukaemia suggests causative role of human T-cell leukaemia virus in the disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81: 2534-2537, 1984.
105. Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *British Journal of Dermatology* 79: 229-236, 1967.
106. Whittaker SJ, Ng YL, Levene G, McGibbon DH, Smith NP. HTLV-1-associated cutaneous disease: a clinicopathological and molecular study of patients from the U.K. *British Journal of Dermatology* 128: 483-492, 1992.
107. Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M, Kikuchi M. No evidence of HTLV-1 proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *American Journal of Pathology* 150:667-673, 1997.