



Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina
Laboratorial

ISSN: 1676-2444

jbpm1@sbpc.org.br, adagmar.andriolo@g
mail.com

Sociedade Brasileira de Patologia
Clínica/Medicina Laboratorial

Neves Santos, Fred Luciano; Mendonça Lima, Fernanda Washington de
Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I
Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, vol. 41, núm. 2, abril, 2005, pp. 105
-116
Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Rio de Janeiro, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541921008>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I

Primeira submissão em 25/11/03
Última submissão em 27/01/05
Aceito para publicação em 09/04/05
Publicado em 20/04/05

Epidemiology, physiopathogenesis and laboratorial diagnosis of the HTLV-I infection

Fred Luciano Neves Santos¹; Fernanda Washington de Mendonça Lima^{1,2}

unitermos	resumo
HTLV-I	O HTLV-I foi descoberto no início dos anos 1980 e associado a leucemia/linfoma de células T (LLTA) e paraparesia espástica tropical (PET). O HTLV pertence à família <i>Retroviridae</i> e tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> e <i>pX</i> . Este último contém os genes reguladores <i>tax</i> e <i>rex</i> . Tax e Rex são as principais proteínas reguladoras do genoma viral, sendo que Tax regula a transcrição do genoma proviral indiretamente ao interagir com diferentes proteínas regulatórias celulares, principalmente genes de citocinas e protooncogenes, e Rex atua como um regulador pós-transcricional do genoma do HTLV-I ao controlar o processamento (<i>splicing</i>) do RNAm viral. Essa infecção é endêmica em diversas regiões do mundo, tais como Japão, vários países da África, Caribe e América do Sul. No Brasil, Salvador é a cidade de maior prevalência, atingindo 1,7% da população geral. A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV-I permanece assintomática no decorrer de suas vidas, correspondendo a aproximadamente 95%. Dos indivíduos sintomáticos, alguns desenvolvem PET e outros, LLTA, sem que suas fisiopatogenias estejam perfeitamente esclarecidas. O diagnóstico rotineiro da infecção causada pelo HTLV-I baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para antígenos das diferentes porções do vírus ou através da pesquisa de seqüências genômicas provirais em células mononucleares periféricas. Ainda não existe nenhum estudo epidemiológico com bases populacionais e com metodologias adequadas sobre a infecção pelo HTLV-I que permita conhecer sua real prevalência no Brasil.
Fisiopatogênese	
Epidemiologia	
Diagnóstico	

abstract

Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) has been identified as the causative agent of both adult T-cell leukemia (ATL) and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Similar to other retroviruses, HTLV-I has a positive strand RNA diploid genome consisting of four genes: gag, pol, env and pX. The pX region codes for the two regulatory proteins tax and rex. Tax protein is essential for efficient virus expression and plays an important role for activation of cellular genes, such as cytokine genes and protooncogenes. Rex protein induces the expression of unspliced and single spliced mRNAs and regulates a fine balance between the levels of expression of the viral proteins. HTLV-I is widely spread throughout the world. It is endemic in Japan, Africa, the Caribbean and South America. In Brazil, Salvador city shows the highest HTLV-I prevalence rate (1.7%) of the country. It has been established that a vast majority (nearly 95%) of HTLV-I-infected individuals will remain asymptomatic throughout their life. The mechanisms by which HTLV-I causes diseases are not fully elucidated. The HTLV-I diagnosis is based on serologic detection of specific antibodies against several antigens of the virus or through amplification of proviral sequences in the peripheral blood mononuclear cells. However, there is not an epidemiological study with populational bases and suitable methodology in order to estimate its real prevalence in Brazil.

key words

HTLV-I
Physiopathogenesis
Epidemiology
Diagnosis

1. Farmacêutico-bioquímico.

2. Mestre e doutora em Imunologia; professora-adjunta do Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Trabalho realizado no Laboratório de Imunobiológicos, Faculdade de Farmácia da UFBA.

Introdução

O vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I) foi descrito pela primeira vez em 1980 em células T de paciente com linfoma cutâneo, sendo incluído na família *Retroviridae* devido às suas propriedades físico-químicas⁽⁸⁶⁾. Em 1982, Gessain *et al.* observaram que um indivíduo da Martinica, com anticorpos para HTLV-I, era portador da paraparesia espástica tropical (PET)⁽³²⁾. Em 1986, Osame *et al.* demonstraram o caráter neurotrópico do HTLV-I, associando-o a mielopatia crônica (MAH) no Japão⁽⁸³⁾. Após demonstração de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no liquor de pacientes que apresentavam PET/MAH nas regiões de Caribe, Colômbia e Japão, Ijichi *et al.* (1989) concluíram que a PET e a MAH são enfermidades relacionadas entre si⁽⁴⁶⁾. A relação entre PET/MAH e HTLV-I foi mais tarde observada em muitas áreas do mundo⁽⁹⁰⁾. E, finalmente, em 1988, o vírus foi isolado por MacHann *et al.*⁽⁶⁴⁾.

O vírus

O HTLV pertence à família *Retroviridae* e tem um genoma de RNA de fita simples com uma estrutura genética similar à dos demais retrovírus, possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma sequência próxima à extremidade 3' conhecida como região X, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex*. O HTLV-I e o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo II (HTLV-II) diferenciam-se principalmente no gene *pX*, sendo, no entanto, homólogos em cerca de 60%. O HTLV-I e o HTLV-II têm propriedades biológicas similares e tropismo para linfócitos T^(40, 41, 45), porém o HTLV-I infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-II tem tropismo para linfócitos T CD8+, com efeito hematológico diferente do HTLV-I⁽⁷⁸⁾.

A estabilidade genética entre as cepas de HTLV-I é muito grande em comparação à sequência *env* do HIV⁽⁹⁵⁾, que apresenta mais de 30% de variabilidade genética, enquanto no HTLV-I esta variabilidade é de apenas 4%⁽⁸⁸⁾. Uma análise detalhada do genoma proviral demonstra que as regiões LTR e *env* do HTLV-I apresentam uma larga variabilidade, enquanto as regiões *gag* e *pol* apresentam uma alta similaridade entre diferentes isolados provirais. Por essa razão, as sequências LTR são particularmente preteridas para a caracterização genotípica dos subtipos virais⁽⁵⁸⁾. Esses isolados exibem distribuições geográficas peculiares⁽⁹⁴⁾, mas acredita-se que não estejam associados a diferentes patologias dessa infecção retroviral⁽¹⁰⁷⁾.

Como os demais retrovírus, seu ciclo de vida é dependente da enzima transcriptase reversa. Inicialmente a partícula viral necessita se ligar à superfície celular. Essa inserção ocorre entre as glicoproteínas do envelope viral e receptores específicos da superfície celular, ainda desconhecidos. Após essa interação, o vírus torna-se capaz de penetrar na célula, liberando todo o seu conteúdo no citoplasma. Neste, a fita simples de RNA viral é transcrita à DNA de fita dupla pela transcriptase reversa. A dupla fita de DNA linear migra para o núcleo e integra-se no genoma do hospedeiro pela ação de uma integrase viral⁽⁹⁶⁾. Uma vez integrado, o provírus utiliza a maquinaria celular para a transcrição primária do RNA genômico. Parte do RNA viral sintetizado é processada para gerar o RNAm que será traduzido nas proteínas virais apropriadas no citoplasma. Como último passo, o *core* viral é montado e o vírus é liberado da superfície celular por um processo mais ou menos simultâneo (Figura 1)⁽⁹⁾. Os dados até agora disponíveis sugerem que o HTLV-I é um vírus pouco replicativo e que a replicação viral *in vivo* ocorre mais devido à expansão clonal das células infectadas, via mitose, do que via transcrição reversa^(13, 115).

Vias de transmissão e fatores de risco

A transmissão do HTLV-I ocorre, principalmente, por três vias: a) horizontal (contato sexual), sendo a infecção mais frequentemente transmitida do homem para a mulher. Presume-se que a infecção adquirida através da atividade sexual seja conseqüente dos linfócitos infectados presentes no sêmen e na secreção vaginal⁽⁵⁰⁾; b) vertical (da mãe para

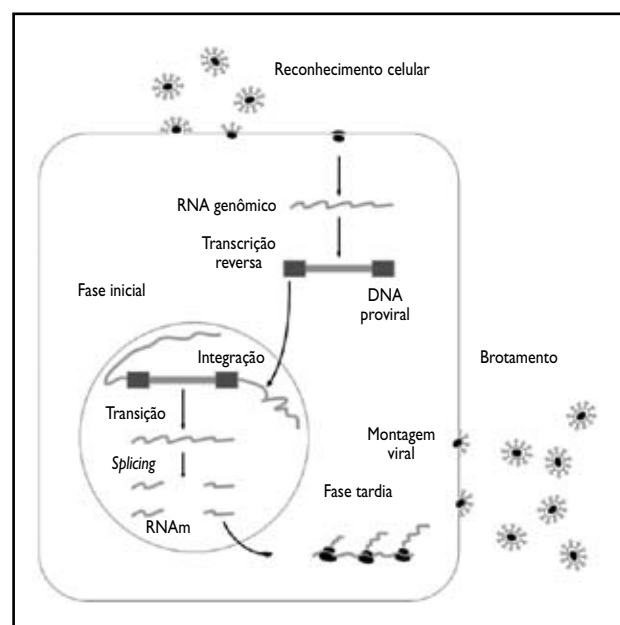


Figura 1 – Representação esquemática do ciclo viral do HTLV-I

o filho), caracterizada por transmissão transplacentária, durante o parto e pela amamentação^(2, 102); e c) parenteral, ocorrendo através da transfusão de sangue contaminado e seus produtos, bem como do uso de seringas contaminadas. A transmissão do HTLV-I é menos eficiente que a do vírus da imunodeficiência humana (HIV), devido à baixa carga viral e ao fato de a infecção ser dependente do contato célula/célula⁽⁵²⁾.

Em 1995, Krämer *et al.* observaram que 100% dos pacientes com PET/MAH na Jamaica possuíam anticorpos anti-HTLV-I, indicando que esse vírus é o principal fator de risco para a doença naquele país⁽⁵⁶⁾. Os casos de PET/MAH em pacientes do sexo feminino podem ser diretamente relacionados a uma transmissão mais alta do homem para a mulher do que da mulher para o homem⁽⁷⁷⁾. A associação de PET/MAH com uma vida sexual precoce e ativa pode ter diversas explicações possíveis. Primeiro, esse parâmetro poderia identificar um subgrupo de pacientes que adquiriu HTLV-I em idade precoce e então desenvolveu a doença após uma latência que pode variar de meses a anos. Segundo, mulheres jovens poderiam ser mais susceptíveis à infecção pelo HTLV-I devido à imaturidade do trato genital feminino, que as predispõe a uma variedade de doenças sexualmente transmissíveis⁽⁸⁾. Doenças inflamatórias sexualmente transmissíveis poderiam atrair uma alta densidade de linfócitos para o trato genital, condição necessária para que a infecção pelo HTLV-I ocorra. Entretanto, uma vida sexual precoce parece não ser um fator de risco para a LLTA. Esse fato suporta a idéia de que a PET/MAH resulta de uma infecção pelo HTLV-I ainda na adolescência, enquanto a LLTA resulta de uma infecção adquirida via transmissão vertical⁽⁷⁶⁾.

A transfusão sanguínea constitui um outro fator de risco importante para a infecção pelo o HTLV-I e conseqüente desenvolvimento de PET/MAH. Foi observado, no Japão, que em cerca de três anos uma alta porcentagem dos pacientes transfundidos com sangue contaminado pelo HTLV-I desenvolveu PET/HAM⁽⁸⁴⁾.

Origem

Quanto à origem geográfica, algumas pesquisas sugerem que o HTLV-I tenha se originado na África, por transmissão interespecíes, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao novo mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século 16^(29, 34, 91, 100). É sabido que durante o tráfico de escravos houve escala das embarcações nas ilhas do Caribe, região endêmica para

o HTLV-I^(48, 119, 120). Através de estudos do haplótipo da β A globina, Alcântara *et al.*, em 2003, observaram que de 34 pacientes infectados pelo HTLV-I em Salvador, Bahia, 29,4% foram caracterizados como pertencentes ao haplótipo Central African Republic (CAR); 45,6% como Benin (BEN) e 25% foram caracterizados como pertencentes ao grupo Senegal (SEN)⁽¹⁾. Esses resultados corroboram a hipótese de múltiplas introduções pós-colombianas de cepas de HTLV-I da África no novo mundo.

Numa outra pesquisa é defendida a hipótese da migração de paleomongolóides através do Estreito de Bering: partindo inicialmente do norte da Ásia, passando pela América do Norte, até se espalharem pela América do Sul, se estabeleceram nos Andes e nas regiões Amazônicas⁽¹²⁰⁾. Hoje em dia, as duas vertentes são igualmente aceitas⁽¹⁰⁹⁾.

Caracterização filogenética

As análises filogenéticas, baseadas no gene LTR, classificam o HTLV-I em quatro subtipos: Ia ou cosmopolita, é endêmico em diferentes regiões geográficas na Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil^(70, 71); Ib ou da África Central, é endêmico na África Central^(39, 110); Ic ou melanésico, é endêmico na Austrália e em Papua-Nova Guiné^(4, 33); e Id, descrito como um novo subtipo isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo do Gabão^(12, 65). O subtipo cosmopolita consiste em quatro subgrupos: A – transcontinental; B – japonês, é endêmico no Japão e em áreas isoladas da América do Sul; C – oeste da África; e D – norte da África. Os subgrupos transcontinental e do Oeste Africano foram confirmados em vários países americanos^(31, 70, 110, 114). Em 1998, Salemi *et al.*, baseando-se na seqüência LTR e *env* do HTLV-I, descreveram mais dois novos subtipos, divergentes dos já publicados: Ie, de um pigmeu Efe-Mbuti vivendo no Congo, e If, de um indivíduo do Gabão⁽⁹²⁾.

Epidemiologia

As principais áreas endêmicas no mundo para infecção pelo HTLV-I são Japão, Caribe, América Central e do Sul, África Equatorial, Oriente Médio e Melanésia^(62, 75). Como conseqüência da baixa transmissão horizontal do vírus, a prevalência nessas áreas endêmicas não é uniforme. O sul do Japão (Kyushu, Shikoku e Okinawa) é a região mais endêmica do mundo^(43, 51), onde a soroprevalência pode atingir até 20% da população⁽⁷⁵⁾. O HTLV-I foi também encontrado no norte desse país, em uma comunidade Ainu, descendente de aborígenes japoneses⁽⁴⁸⁾. A existência de infecções pelo

HTLV-I na África Equatorial^(19, 22, 93, 113), juntamente com a presença do HTLV-I entre descendentes de africanos residentes no Caribe e na América Latina, sugere que a África é o reservatório primário desse vírus⁽¹¹¹⁾. Goubau *et al.* (1990) demonstraram que a Província Equatoriana do Congo possui a mais alta soroprevalência da África (mais de 15% da população), com a maior incidência de PET/MAH⁽³⁷⁾. Mais recentemente, infecções pelo HTLV-I foram registradas entre diferentes tribos de pigmeus que habitam em Camarões, na República da África Central e no nordeste do Congo^(38, 65, 92). No Oriente Médio, o HTLV-I tem uma soroprevalência de cerca de 3% no nordeste do Irã⁽¹¹⁷⁾. Outras importantes áreas endêmicas para o HTLV-I são a Melanésia e a Austrália; cerca de 14% de soroprevalência foi encontrada em Hagahai, uma tribo isolada que vive em Papua-Nova Guiné⁽¹¹⁸⁾. Soroprevalências de 2% a 10% e de 1% a 7% foram encontradas nas Ilhas de Solomon e entre aborígenes australianos, respectivamente^(4, 119). No Novo Mundo, a maioria dos casos positivos ocorre em descendentes africanos, em imigrantes japoneses e em índios nativos. No Caribe a soroprevalência varia de 0% a 10% nas distintas ilhas e nos diferentes grupos étnicos, com uma alta incidência entre a população negra de descendência africana^(6, 21). Os casos de HTLV-I relatados nos Estados Unidos ocorrem em áreas endêmicas isoladas ou foram encontrados entre os usuários de drogas⁽⁶¹⁾. O HTLV-I foi também isolado em índios norte-americanos⁽³⁵⁾, em aborígenes do Alasca⁽¹⁶⁾ e em índios canadenses que apresentaram sintomas das doenças relacionadas ao vírus⁽¹⁸⁾. Por outro lado, o vírus é endêmico em diversos países da América Central e do Sul, incluindo Honduras⁽¹⁷⁾, Panamá⁽⁸⁹⁾, Colômbia^(25, 66), Venezuela⁽⁶⁹⁾, Bolívia⁽¹⁰⁵⁾, Brasil^(7, 26, 67, 92, 103), Peru^(36, 49), Chile⁽¹⁰⁾ e Argentina⁽⁷⁾.

No Brasil, o HTLV-I foi primeiramente descrito em 1986, por Kitagawa *et al.*, em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13%, sendo a maioria dos indivíduos oriundos de Okinawa, sul do Japão⁽⁵⁵⁾. Cortes *et al.* (1989) mostraram taxas de positividade ao HTLV-I de 1% em prostitutas da zona rural e 13% em hemofílicos dos estados de Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo⁽¹⁴⁾. Estudos sobre a prevalência do HTLV-I em doadores de sangue provenientes das diferentes regiões geográficas brasileiras demonstraram que a prevalência da infecção varia nessas regiões, sendo 0,08% no norte e no sul do país (Manaus e Florianópolis); 0,33% no nordeste e no sudeste (Recife e Rio de Janeiro) e 1,35% em Salvador⁽³⁰⁾. Provavelmente essa elevada prevalência em Salvador deve-se ao fato de a população dessa cidade ter características sociodemográficas semelhantes às cidades

africanas situadas abaixo do Saara⁽³⁰⁾. No Brasil o HTLV-II é endêmico em diversas populações indígenas, com prevalências de 33,3% a 57,9% na tribo Kaiapó^(27, 47, 67); 12,2% na tribo Kraho⁽⁶⁷⁾; 0,42% a 15,4% na tribo Tiriyo^(47, 97); 8,1% na tribo Mundukuru e 11,4% na tribo Arara do Laranjal⁽⁴⁷⁾. A baixa prevalência (0,42%) encontrada por Shindo *et al.*⁽⁹⁷⁾ na tribo Tiriyo deve-se ao maior número de amostras analisadas pelos mesmos em comparação com estudo realizado por Ishak *et al.*, em 1995 (15,4%)⁽⁴⁷⁾. Por outro lado, Shindo *et al.* observaram uma prevalência de 0,56% de infecção pelo HTLV-I na tribo Waiampi, resultado semelhante àquele encontrado por Talarmin *et al.* em 1999⁽¹⁰³⁾.

Até o momento não existe nenhum estudo epidemiológico com bases populacionais e com metodologias adequadas sobre a infecção pelo HTLV-I que permita conhecer sua real prevalência em nosso país.

Patologias associadas ao HTLV-I

O HTLV-I é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA)⁽¹⁰⁶⁾ e da paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (PET/MAH)^(32, 83). Está associado também a outras condições clínicas, como artropatias⁽⁸⁰⁾, polimiosites⁽⁷³⁾, uveítes⁽⁷²⁾, dermatite infectiva⁽⁵⁹⁾, síndrome de Sjögren⁽⁶⁸⁾, entre outras. As diversas manifestações clínicas podem depender de tipo e magnitude da resposta imune do hospedeiro para os antígenos do HTLV-I e do local ou órgão no qual a reação inflamatória acontece. Contudo, o elemento-chave em determinar a expansão policlonal das células T (doenças não-malignas) *versus* expansão monoclonal dessas células (neoplásicas) ainda não está bem esclarecido⁽¹¹⁶⁾. A LLTA ou a PET/MAH desenvolve-se em uma pequena proporção nas pessoas infectadas. Cerca de 98% dos portadores permanecem assintomáticos^(65, 82). Alguns estudos demonstraram que uma grande parte da população japonesa é portadora do vírus, porém o risco estimado para desenvolver LLTA nos portadores é de 2% a 4%, enquanto o risco para desenvolvimento de mielopatia é de 0,25%^(54, 104). Não há dados no Brasil indicando a porcentagem de indivíduos portadores, nem a quantidade destes que evoluem para alguma forma clínica associada ao vírus.

Já que os vírus isolados de pacientes com LLTA e PET/MAH foram idênticos, fatores próprios do hospedeiro, incluindo o sistema HLA, devem ser importantes para determinar as manifestações da infecção. Em contraste com o baixo nível de resposta imune para o HTLV-I nos pacientes com LLTA, indivíduos com PET/MAH apresentam vigorosa

resposta aos antígenos do HTLV-I. Essa resposta é demonstrada pela concentração elevada de anticorpos contra o vírus no soro e no fluido cerebrospinal e está associada ao haplótipo HLA-A2⁽¹⁰¹⁾. Contudo, pode ser que atividades transativadoras específicas de proteínas virais, em combinação com eventos genéticos secundários e específicos, em diferentes tipos de células, determinem se a infecção pelo HTLV-I se manifestará como leucemia, doença neurológica ou permanecerá assintomática.

Proteínas regulatórias virais

Tax e Rex são as principais proteínas com função reguladora do genoma viral, sendo ambas codificadas na região *pX* do HTLV-I. Tax é uma fosfoproteína nuclear que regula a transcrição do genoma proviral indiretamente ao interagir com diferentes proteínas regulatórias celulares. Tax também pode induzir indiretamente a expressão de genes celulares^(20, 23). Isso pode ter um papel importante na transformação da célula infectada pelo HTLV e, portanto, na patogênese caracterizada por esta infecção viral. A proteína Tax é essencial para a eficiência da expressão viral⁽⁹⁹⁾ e desenvolve um importante papel na ativação de genes celulares, tais como genes de citocinas^(74, 98) e protooncogenes⁽²⁴⁾. Além disso, a proteína Tax é um alvo antigênico de linfócitos T citotóxicos (CTL) na resposta ao HTLV-I^(53, 85). Diferenças no gene *pX* podem influenciar na carga viral em virtude de diferenças na habilidade de transativação da proteína Tax ou pela diferença no reconhecimento dos CTL⁽⁷⁹⁾. Diferenças na atividade de transativação no gene da citocina pela proteína Tax também podem influenciar no desenvolvimento da infecção. Diversos estudos mostraram que Tax induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como os protooncogenes *c-fos*, *c-myc* e *erg*, fatores de crescimento ou seus receptores, como interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, cadeia α do receptor para IL-2 (IL-2R α), *c-sis* (PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta), fator estimulante de colônias de macrófago-granulócito (GM-CSF), fator de crescimento tumoral β (TGF- β), proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP), vimetina (proteína do citoesqueleto), complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), fator nuclear κ B (NF- κ B) e fator de necrose tumoral β (TNF- β). O único gene até então descrito como tendo a sua transcrição inibida pela Tax é o gene que codifica para a polimerase β , uma enzima envolvida no reparo do DNA (Figura 2)^(20, 23). Rex também é uma fosfoproteína nuclear e atua como um regulador pós-transcricional do genoma do HTLV-I ao con-

trolar o processamento (*splicing*) do mRNA viral. A proteína Rex favorece o acúmulo de proteínas estruturais em detrimento das proteínas regulatórias, e um fino balanço entre a expressão e atividade de Tax e Rex pode ditar o estado de replicação viral nas células infectadas. Tax e Rex não apenas regulam a expressão viral, mas também podem interferir nas funções da célula hospedeira em diferentes níveis, afetando a transcrição e a tradução de vários genes celulares. Esses efeitos de Tax e Rex certamente são relevantes na patogênese das doenças associadas ao HTLV-I^(20, 23).

Ainda não se sabe porque a infecção pelo HTLV-I na maioria dos indivíduos resulta em uma infecção assintomática, enquanto poucos desenvolvem doença. Também não está claro ainda porque alguns indivíduos desenvolvem PET/MAH e outros LLTA. Há poucas investigações que têm determinado correlações genotípicas entre a patogenicidade e os vários subtipos de HTLV-I. Estudos das propriedades moleculares e biológicas do HTLV-I em indivíduos infectados fornecerão informações importantes sobre a patogenicidade do vírus. Komurian *et al.*, em 1991, tentaram relacionar o desenvolvimento de PET/MAH e LLTA com variações específicas nos genes LTR, *env* e *pX* estudando um número pequeno de indivíduos (quatro japoneses, dois habitantes

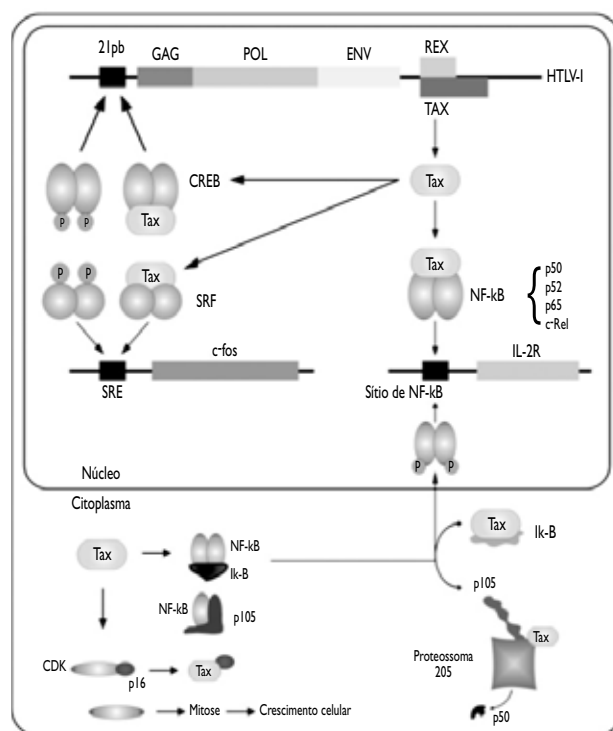


Figura 2 – Representação esquemática das interações entre a proteína Tax do HTLV-I e fatores de transcrição da célula hospedeira. A ativação da sequência de 21pb (enhancer 21-bp) do HTLV-I, do sítio de ligação do NF- κ B e do SRE é mediada pela ligação de Tax a CREB, CREM, NF- κ B, p50, p65, p52, c-Rel, I κ B e NF- κ B p105. Essa ligação desvia a regulação celular pela fosforilação dos fatores acima citados

da Costa do Marfim e dois caribenhos), porém concluíram que as duas distintas patologias não estavam relacionadas às mutações específicas nas seqüências analisadas⁽⁵⁷⁾. Em 1999, Beby-Defaux *et al.* analisaram a seqüência das regiões LTR e pX de 15 indivíduos com diferentes patologias associadas ao HTLV-I (quatro com PET/MAH e síndrome de Sicca, dois com síndrome de Sicca, um com PET/MAH, quatro com LLTA e quatro indivíduos assintomáticos), porém não relacionaram nenhuma mutação com o desenvolvimento dessas patologias⁽⁵⁾. Recentemente, Furukawa *et al.* (2000), através da análise da seqüência do gene *tax* do HTLV-I de 61 pacientes com PET/MAH, 55 com LLTA e 62 assintomáticos, classificaram as mutações observadas no gene *tax* em dois subgrupos: *taxA* (seqüências que apresentavam quatro mutações específicas) e *taxB* (seqüências que não apresentavam tais mutações). Comparando a análise filogenética do gene LTR com a análise filogenética do gene *tax*, observaram que o subgrupo *taxA* era relacionado ao subtipo cosmopolita transcontinental, e o subgrupo *taxB* era relacionado ao subtipo cosmopolita japonês. Analisando todos os isolados dos subgrupos *taxA* e *taxB*, confirmaram que o *taxA* é mais freqüente em pacientes com PET/MAH do que em pacientes assintomáticos. Além disso, foi feita a comparação do resultado da carga proviral com as mutações *taxA* e *taxB*, porém não foi encontrada uma diferença significativa⁽²⁸⁾.

Diagnóstico sorológico e molecular

O diagnóstico rotineiro da infecção causada pelo HTLV-I baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do vírus (*core* e envelope). Uma vez que os métodos de triagem sorológica para HTLV, os ensaios imunoenzimáticos, apresentam freqüentes reações falso-positivas^(11, 87, 121), o imunodiagnóstico dessa retrovírose depende de confirmação da soro-reatividade, através de *Western blot* ou da reação em cadeia da polimerase (PCR). O algoritmo empregado para detecção sorológica inicial preconiza a utilização de testes imunoenzimáticos com amostras de soro em duplicata. Essa técnica possui a vantagem de ser simples, apresentar alta sensibilidade e ainda poder ser automatizada para testagem simultânea de grande número de soros. Sua sensibilidade pode, no entanto, variar dependendo da base antigênica empregada na reação⁽¹⁵⁾. Tem-se dado preferência a reações imunoenzimáticas, que utilizam como substrato antigênico lisados virais de HTLV-I acrescidos de antígenos de HTLV-II, já que os lisados virais de HTLV-I isoladamente apresentam menor sensibilidade para identificação de portadores de

HTLV-II⁽⁴⁴⁾. As amostras que apresentam resultados repetidamente reagentes aos testes imunoenzimáticos necessitam sempre ser submetidas a testes confirmatórios, como o *Western blot*. Os testes de *Western blot* utilizados no algoritmo de investigação sorológica utilizam como antígeno o lisado viral total, acrescido de epítomos imunodominantes recombinantes, correspondentes à porção N-terminal da proteína transmembrana (gp21) do HTLV-I/II (peptídeos r21-e e GD21-I). Esses testes apresentam alta sensibilidade para detectar anticorpos contra o epítopo recombinante. O emprego do peptídeo recombinante GD21-I produz uma freqüência menor de reações inespecíficas, reduzindo a possibilidade de resultados falso-positivos⁽¹¹²⁾ e constituindo, assim, o método de escolha para o diagnóstico confirmatório de infecção por HTLV-I/II. Dessa forma, indivíduos soropositivos são aqueles em que se detectam anticorpos contra antígenos do *core* (anti-p24), juntamente com anticorpos contra glicoproteínas do envelope (r21-e, gp46 ou gp61/68) nos testes confirmatórios. Os indivíduos indeterminados são aqueles que apresentam anticorpos séricos que reagem com antígenos de HTLV-I/II, porém com padrão de reatividade diferente do acima descrito para soropositivos. Os negativos são aqueles cujos soros não reagem com antígenos de HTLV.

O diagnóstico molecular de infecção por HTLV-I ou HTLV-II é indicado para o esclarecimento de casos inconclusivos aos testes sorológicos, quer seja por apresentarem resultados indeterminados ao teste de *Western blot*, ou mesmo quando a reação de *Western blot*, embora positiva, seja incapaz de distinguir a infecção causada por HTLV-I daquela causada por HTLV-II. Além disso, esse diagnóstico pode facilitar a identificação de lactentes infectados por transmissão vertical, a partir de mães soropositivas, uma vez que as provas sorológicas nessa situação não permitem descartar a presença de anticorpos maternos, transferidos passivamente por via transplacentária ao sangue das crianças^(2, 81).

Os testes moleculares baseiam-se na pesquisa de seqüências genômicas provirais em células mononucleares periféricas lisadas enzimaticamente pela proteinase K^(3, 42, 108). Empregam-se técnicas de amplificação de segmentos genômicos, por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). Na PCR podem-se utilizar iniciadores (*primers*) consensuais, que têm como objetivo o diagnóstico diferencial da infecção causada pelo HTLV-I daquela causada pelo HTLV-II, ou utilizar *primers* específicos capazes de permitir a amplificação exclusiva de HTLV-I ou HTLV-II. Em seguida, procede-se à eletroforese dos produtos genômicos amplificados em gel de agarose. Os fragmentos de DNA

amplificados podem ser visualizados diretamente no gel de agarose, corados com brometo de etídio (fluorocromo capaz de se ligar aos ácidos nucleicos e emitir fluorescência quando irradiado por luz ultravioleta). Segundo Ureta-Vidal *et al.* (1994), os diferentes subtipos do HTLV-I não estão relacionados a diferentes manifestações clínicas. Porém, estudos de subtipagem molecular do vírus constituem uma importante ferramenta para fins epidemiológicos⁽¹⁰⁷⁾. Os subtipos podem ser estimados pela construção de árvores filogenéticas utilizando seqüências LTR e *env*, amplificadas através da técnica da PCR⁽¹⁾, ou através de uma técnica denominada *restrict fragment length polymorphism* (RFLP), a qual utiliza enzimas de restrição que agem em pontos específicos dos fragmentos seqüenciados pela PCR, clivando-os e gerando um padrão de fragmentos menores que irão caracterizar cada subtipo viral^(58, 95).

Vários métodos foram descritos para detectar e quantificar os produtos da PCR visando minimizar a manipulação das amostras. Em 1992, foi introduzida a idéia de quantificar em tempo real o produto da PCR medindo o aumento de intensidade da fluorescência emitida pelo brometo de etídio durante a amplificação, utilizando câmara *charge couple device* (CCD) para detecção; no entanto, intercalantes de DNA, além de identificar o produto amplificado, também se intercalam em produtos inespecíficos, tais como dímeros de *primers*, dificultando a obtenção de dados precisos. Novas tecnologias foram desenvolvidas possibilitando a utilização do sistema TaqMan, que é altamente específico, através de equipamentos modernos capazes de detectar fluorescência em tempo real. Estes possuem *laser* de argônio que excita os elétrons dos fluoróforos, gerando sinal luminoso que é captado por fibras ópticas e depois separado nos diferentes comprimentos de ondas que o compõem em um espectrógrafo. Finalmente, esses sinais são detectados por uma câmara CCD que transmite o sinal coletado para um computador onde os dados serão analisados por *softwares* específicos.

Dessa forma, o sangue dos indivíduos portadores de HTLV pode ser analisado por essa metodologia. Técnicas convencionais de diagnóstico sorológico para detecção dessa infecção não têm mostrado resultado satisfatório, já que falham na detecção de uma infecção recente, quando a resposta imune ainda está se desenvolvendo e anticorpos específicos nem sempre estão presentes nos indivíduos. Por outro lado, nos testes baseados na detecção de ácido nucleico não ocorre esse tipo de problema, pois o DNA encontra-se presente em muitas células infectadas. No entanto, é necessário usar uma técnica suficientemente sensível, para

poder detectar baixos níveis de infecção, e específica, para evitar resultados falso-positivos. É através da PCR em tempo real que está começando a ser feita a carga viral tanto nos casos de infecção causados pelo HTLV quanto nos causados por HIV, HBV e HCV, entre outros agentes.

Há uma elevada concordância dos resultados obtidos através da técnica de *Western blot* discriminatório e da PCR. Sendo assim, observa-se que a infecção por HTLV-I ou HTLV-II é persistente e os indivíduos soropositivos devem ser considerados potenciais transmissores desses retrovírus. A maioria dos indivíduos soro-indeterminados não se mostra infectada após a investigação por diagnóstico molecular^(60, 63). Porém aqueles indivíduos que se mostram soro-indeterminados à reação de *Western blot*, e que se mostraram infectados por HTLV-I ou HTLV-II através do diagnóstico molecular, na verdade revelam-se positivos em investigação sorológica complementar conduzida posteriormente, pois a soroconversão de indivíduos infectados pelo HTLV pode ocorrer anos após a infecção, sendo que alguns pacientes produzem anticorpos anti-HTLV em baixa concentração, os quais são dificilmente detectados pelos testes sorológicos convencionais.

Discussão e conclusões

Após a descoberta da associação do HTLV-I com a paraparesia espástica tropical, no Caribe e no Japão, ocorreu um grande avanço na pesquisa desse retrovírus, permitindo a adoção de medidas profiláticas. Em Kagoshima (Japão), por exemplo, após essa descoberta, cientistas observaram que pacientes portadores de PET/MAH possuíam história prévia de recepção sanguínea⁽⁸⁴⁾. Esse fato levou o governo japonês a adotar a prática de triagem (*screening*) em todos os seus doadores. Com o objetivo de impedir a transmissão transfusional do HTLV-I/II em procedimentos hemoterápicos que empregam componentes celulares, a triagem sorológica para infecção por esses agentes virais em candidatos à doação de sangue tornou-se compulsória no Brasil desde dezembro de 1993. Na rotina emprega-se como teste de eleição para triagem de doadores o ELISA, para identificar portadores assintomáticos desses retrovírus, sendo os indivíduos com resultados repetidamente positivos submetidos a testes confirmatórios, *Western blot* e/ou PCR. Esses indivíduos devem receber informações adequadas sobre as vias de transmissão do vírus e sobre o fato de que ele não provoca AIDS, sendo esta causada por um vírus diferente, chamado HIV. Devem, ainda, ser informados de que o HTLV-I/II provoca uma infecção prolongada e de que,

no caso do HTLV-I, somente uma pequena porcentagem dos portadores desenvolvem alguma doença associada ao vírus. Uma vez infectado pelo HTLV-II, o indivíduo deve ser informado de que esse vírus não foi ainda conclusivamente associado a nenhuma doença específica.

Os portadores de HTLV-I/II devem ser instruídos a: compartilhar essa informação com os profissionais de saúde aos quais pedem auxílio; não doar sangue, órgãos ou tecidos; não compartilhar seringas ou similares; utilizar preservativos de látex e não amamentar, embora o risco de transmissão do HTLV-II por esta última via seja incerto. Entretanto, como há um risco teórico de transmissão e de desenvolvimento de doenças, como para o HTLV-I, é prudente que mães portadoras do HTLV-II não amamentem seus filhos, buscando alternativas nutricionais.

Uma avaliação médica periódica dos indivíduos infectados pelo HTLV-I/II é recomendada. Nessa avaliação deverão ser incluídos exame físico, neurológico e avaliação hematológica. Avaliações médicas para indivíduos portadores de HTLV-II devem ser consideradas normais. Os indivíduos que desenvolverem alguma doença devem ser encaminhados

para médicos especializados para receberem tratamentos individualizados.

O diagnóstico laboratorial molecular ainda é realizado somente em grandes centros de pesquisa, pois exige infraestrutura peculiar, pessoal treinado, os equipamentos e reagente são caros. Talvez esse seja o principal problema que a epidemiologia molecular enfrente no Brasil, pois ainda não é bem esclarecida a diversidade filogenética de isolados de HTLV nas diversas regiões do país. Com o desenvolvimento de metodologias capazes de realizar a carga viral, como o PCR em tempo real, o acompanhamento aos indivíduos infectados pelo HTLV torna-se mais preciso. Entretanto, essa metodologia é bem mais cara que a PCR. Melhorando-se a capacidade diagnóstica para esse vírus e conscientizando-se a população sobre sua importância, o Brasil poderá se tornar um país de referência no combate a esse retrovírus, como acontece com a infecção causada pelo HIV.

Agradecimentos

A Gabriel de Mendonça Lima, pelas ilustrações gráficas.

Referências

1. ALCANTARA, L. C. J. et al. Globin haplotypes of human T-cell lymphotropic virus type I-infected individuals in Salvador, Bahia, Brazil, suggest a post-Columbian African origin of this virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 33, n. 4, p. 536-42, 2003.
2. ANDO, Y. et al. Long-term follow-up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. *J Infect*, v. 46, n. 3, p. 177-9, 2003.
3. ANDRADA-SERPA, M. J. et al. Detection and isolation of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) from cultured lymphocytes of Brazilian TSP/HAM patient. *Braz J Med Biol Res*, v. 28, n. 1, p. 51-7, 1995.
4. BASTIAN, I. et al. Isolation of human T-lymphotropic virus type I strain from Australian aboriginals. *J Virol*, v. 67, n. 2, p. 843-51, 1993.
5. BEBY-DEFAUX, A. et al. Nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type I pX and LTR regions from patients with Sicca Syndrome. *J Med Virol*, v. 59, p. 245-55, 1999.
6. BLATTNER, W. A. et al. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 3, p. 1102-08, 1990.
7. BOUZAS, M. B. et al. HTLV-I in Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 3, n. 7, p. 741-2, 1990.
8. BRADY, M. T.; HUMPHRIES, R. D. Pediatric HIV infection and AIDS: AIDS and adolescents. *Semin Infect Dis*, v. 1, p. 1556-62, 1990.
9. CANN, A. J.; CHEN, I. S. Y. Human T-cell leukemia virus type I and II. In: FIELDS, B. N. et al. (eds). *Fields Virology*. 3rd edition. Philadelphia: Raven Publishers, 1996, v. 2, p. 1849-79.
10. CARTIER, L. et al. Southernmost carriers of HTLV-I/II in the world. *Jap J Cancer Res*, v. 84, p. 1-3, 1993.
11. CATERINO-DE-ARAÚJO, A. et al. Sensivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to Western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infections among HIV-I infected patients from São Paulo, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 30, n. 3, p. 173-82, 1998.
12. CHEN, J. et al. HTLV type I isolated from a Pygmy in Cameroon is related to but distinct from the known Central African type. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 11, n. 12, p. 1529-31, 1995.
13. CIMARELLI, A. et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type II in patients with high proviral load. *Virology*, v. 223, n. 2, p. 362-4, 1996.
14. CORTES, E. et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med*, v. 320, n. 15, p. 953-8, 1989.
15. COSSEN, C. et al. Comparison of six commercial human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) enzyme immunoassay kits for detection of antibodies to HTLV-I and HTLV-II. *J Clin Microbiol*, v. 30, n. 3, p. 724-5, 1992.
16. DAVIDSON, M. et al. Atypical human T-cell lymphotropic virus type-I-associated T-cell lymphoma in a low-prevalence Alaska native population. Implications for disease surveillance. *Cancer*, v. 71, n. 12, p. 4072-6, 1993.

17. De RIVERA, I. L. et al. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Honduras. *J Clin Microbiol*, v. 33, n. 11, p. 2999-3003, 1995.
18. DEKABAN, G.A. et al. HTLV-I infection associated with disease in aboriginal Indians from British Columbia: a serological and PCR analysis. *Clin Diag Virol*, v. 2, p. 67-8, 1994.
19. DELAPORTE, E. et al. Seroepidemiological survey of HTLV-I infection among randomized populations of Western Central African countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 2, n. 4, p. 410-3, 1989.
20. FERREIRA, O. C. J. et al. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology and pathogenesis. *Blood Rev*, v. 11, n. 2, p. 91-104, 1997.
21. FIGUEROA, J. P. et al. Risk factors for HTLV-I among heterosexual STD clinic attenders. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 9, n. 1, p. 81-8, 1995.
22. FLEMING, A. F. et al. Antibodies to HTLV-I in Nigerian blood-donors, their relatives and patients with leukemias, lymphomas and other diseases. *Int J Cancer*, v. 38, n. 6, p. 809-13, 1986.
23. FRANCHINI, G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. *Blood*, v. 86, n. 10, p. 3619-39, 1995.
24. FUJII, M. et al. c-fos promoter trans-activation by the tax I protein of human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 85, n. 22, p. 8526-30, 1988.
25. FUJIYAMA, C. et al. A new endemic focus of human T lymphotropic virus type II carriers among Orinico natives in Colombia. *J Infect Dis*, v. 168, n. 4, p. 1075-7, 1993.
26. FUJIYOSHI, T. et al. Ethnic segregation of HTLV-I and HTLV-II carriers among South American native Indians. *Int J Cancer*, v. 63, n. 4, p. 510-5, 1995.
27. FUJIYOSHI, T. et al. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 15, n. 14, p. 1235-9, 1999.
28. FURUKAWA, Y. et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*, v. 182, n. 5, p. 1343-9, 2000.
29. GALLO, R. C. et al. Origin of human T-cell leukemia-lymphoma virus. *Lancet*, v. 2, n. 8356, p. 962-3, 1983.
30. GALVÃO-CASTRO, B. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type-I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*, v. 37, n. 2, p. 242-3, 1997.
31. GASMI, M. et al. Long terminal repeat sequence analysis of HTLV type I molecular variants identified in four North African patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 10, n. 10, p. 1313-5, 1994.
32. GESSAIN, A. et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, v. 2, n. 8452, p. 407-10, 1985.
33. GESSAIN, A. et al. Highly divergent molecular variants of human T-lymphotropic virus type I from isolated population in Papua New Guinea and Solomon Islands. *Proc Natl Sci*, v. 88, p. 7694-8, 1991.
34. GESSAIN, A. et al. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol*, v. 66, n. 4, p. 2288-95, 1992.
35. GESSAIN, A. et al. Phylogenetic study of ten new HTLV-I strains from the Americas. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 10, n. 1, p. 103-6, 1994.
36. GOTTUZO, E. et al. Human T-cell lymphotropic virus type I infection among Japanese immigrants in Peru. *Int J Infect Dis*, v. 1, p. 75-7, 1996.
37. GOUBAU, P. et al. HTLV seroepidemiology in a Central African population with high incidence of tropical spastic paraparesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 84, n. 4, p. 577-9, 1990.
38. GOUBAU, P. et al. Proviral HTLV-I and HTLV-II in the Efe pygmies of Northeastern Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 12, n. 2, p. 208-9, 1996.
39. HAHN, B. H. et al. Molecular cloning and analysis of a new variant of human T-cell leukemia virus (HTLV-Ib) from an African patient with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Cancer*, v. 34, n. 5, p. 613-8, 1984.
40. HALL, W. W. et al. Human T-cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. *Semin Virol*, v. 5, p. 165-78, 1994.
41. HALL, W. W. Human T cell lymphotropic virus type I and cutaneous T cell leukemia/lymphoma. *J Exp Med*, v. 180, n. 5, p. 1581-5, 1994.
42. HASHIMOTO, K. et al. Quantitative *in situ* PCR assay of HTLV-I infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J Neurol Sci*, v. 159, n. 1, p. 67-72, 1998.
43. HINUMA, Y. Adult T cell leukemia virus (ATLV): a serological study. *Gan To Kagaku Ryoho*, v. 9, n. 8, p. 1313-20, 1982.
44. HJELLE, B. et al. Endemic human T-cell leukemia virus type II infection in Southwestern US Indians involves two prototype variants of virus. *J Infect Dis*, v. 168, n. 3, p. 737-40, 1993.
45. HOLLSBERG, P.; HAFLER, D. A. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med*, v. 328, n. 16, p. 1173-82, 1993.
46. IJICHI, S. et al. Activated T lymphocytes in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*, v. 25, n. 2-3, p. 251-4, 1989.
47. ISHAK, R. et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 11, n. 7, p. 813-21, 1995.
48. ISHIDA, T. et al. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: evidence for a possible ancient origin. *J Infectol*, v. 11, n. 2, p. 153-7, 1985.
49. JOHNSON, R. T. et al. Spastic paraparesis and HTLV-I infection in Peru. *Ann Neurol*, v. 23, p. S151-S5, 1988.
50. KAJIYAMA, W. et al. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J Infect Dis*, v. 154, p. 851-7, 1986.
51. KAJIYAMA, W. et al. Seroepidemiologic study of antibody to adult T-cell leukemia virus in Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol*, v. 123, n. 1, p. 41-7, 1986.
52. KAMIHIRA, S. et al. Transmission of human T cell lymphotropic virus type I by blood transfusion before and after mass

- screening of sera from seropositive donors. *Vox Sang*, v. 52, n. 1-2, p. 43-4, 1987.
53. KANNAGI, M. et al. Target epitope in the tax protein of human T-cell leukemia virus type I recognized by class I major histocompatibility complex-restricted cytotoxic T cells. *J Virol*, v. 66, n. 5, p. 2928-33, 1992.
 54. KAPLAN, J. E. et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v. 3, n. 11, p. 1096-101, 1990.
 55. KITAGAWA, T. et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA*, v. 256, n. 17, p. 2342, 1986.
 56. KRÄMER, A. 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*, v. 142, n. 11, p. 1212-20, 1995.
 57. KOMURIAN, F. et al. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J Virol*, v. 65, n. 7, p. 3770-8, 1991.
 58. KOMURIAN-PRADEL, F. et al. Geographical subtypes demonstrated by RFLP following PCR in the LTR region of HTLV-I. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 8, n. 4, p. 429-34, 1992.
 59. La GRENADE, L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present and future. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, v. 13, n. 1, p. S46-9, 1996.
 60. LAL, R. B. et al. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp-21)-spiked Western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I and type II infections. *J Clin Microbiol*, v. 30, n. 2, p. 296-9, 1992.
 61. LEE, H. H. et al. Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infection in US blood donors. *Lancet*, v. 337, n. 8755, p. 1435-9, 1991.
 62. LEVINE, P. H.; BLATTNER, W. A. The epidemiology of diseases associated with HTLV-I and HTLV-II. *Infect Dis Clin North Am*, v. 1, n. 3, p. 501-10, 1987.
 63. LIPKA, J. J. et al. Significance of human T-lymphotropic virus type I indeterminate serological findings among healthy individuals. *Vox Sang*, v. 61, n. 3, p. 171-6, 1991.
 64. MacHANN, G. et al. Isolation and characterization of HTLV-I from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-I encephalomyeloneuropathy). *Neurology*, v. 38, Suppl, p. 166, 1988.
 65. MAHIEUX, R. et al. Molecular epidemiology of 58 new African human T-cell leukemia virus type-I (HTLV-I) strains: identification of a new distinct HTLV-I molecular subtype in Central Africa and in Pygmies. *J Virol*, v. 71, n. 2, p. 1317-33, 1997.
 66. MALONEY, E. M. et al. A survey of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Southwestern Colombia. *Int J Cancer*, v. 44, n. 3, p. 419-23, 1989.
 67. MALONEY, E. M. et al. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis*, v. 166, n. 1, p. 100-7, 1992.
 68. MARIETTE, X. et al. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet*, v. 345, n. 8941, p. 71, 1995.
 69. MERINO, F. et al. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer*, v. 34, n. 4, p. 501-6, 1984.
 70. MIURA, T. et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to anthropological background. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 91, n. 3, p. 1124-7, 1994.
 71. MIURA, T. et al. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type-I and II of Amerindians in Colombia and Chile. *J Mol Evol*, v. 44, n. 1, p. S76-82, 1997.
 72. MOCHIZUKI, M. et al. HTLV-I uveitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, v. 13, n. 1, p. S50-6, 1996.
 73. MORGAN, O. S. et al. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet*, v. 2, n. 8673, p. 1184-7, 1989.
 74. MORI, N. et al. Human T-cell leukemia virus type I Tax transactivates human interleukin 8 gene through acting concurrently on AP-1 and nuclear factor-kappaB-like sites. *Cancer Res*, v. 58, n. 17, p. 3993-4000, 1998.
 75. MUELLER, N. et al. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, v. 13, n. 1, p. S2-7, 1996.
 76. MURPHY, E. L. et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*, v. 43, n. 2, p. 250-3, 1989.
 77. MURPHY, E. L. et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med*, v. 111, n. 7, p. 555-60, 1989.
 78. MURPHY, E. L. The clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*, v. 13, n. 1, S215-9, 1996.
 79. NIEWIESK, S. et al. Naturally occurring variants of human T-cell leukemia virus type I Tax protein impair its recognition by cytotoxic T lymphocytes and the transactivation function of Tax. *J Virol*, v. 69, n. 4, p. 2649-53, 1995.
 80. NISHIOKA, K. et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*, v. 1, n. 8635, p. 441, 1989.
 81. NYAMBI, P. N. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of four years. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, v. 12, n. 2, p. 187-92, 1996.
 82. Okochi, K. et al. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang*, v. 46, n. 5, p. 245-53, 1984.
 83. OSAME, M. et al. HTLV-I-associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, v. 1, n. 8488, p. 1031-2, 1986.
 84. OSAME, M. et al. Blood transfusion and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*, v. 2, n. 8498, p. 104-5, 1986.
 85. PARKER, C. E. et al. Activated, HTLV-I-specific cytotoxic T-lymphocytes are found in healthy seropositives as well as in patients with tropical spastic paraparesis. *Virology*, v. 188, n. 2, p. 628-36, 1992.
 86. POIESZ, B. J. et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 77, n. 12, p. 7415-9, 1980.
 87. POIESZ, B. J. et al. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-I/II infection. *Transfusion*, v. 40, n. 8, p. 924-30, 2000.

88. RATNER, L. et al. Nucleotide sequence analysis of isolates of human T-lymphotropic virus type I of diverse geographical origins. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 7, n. 11, p. 923-41, 1991.
89. REEVES, W. C. et al. Seroepidemiology of human T cell lymphotropic virus in the Republic of Panama. *Am J Trop Med Hyg*, v. 42, n. 4, p. 374-9, 1990.
90. ROMAN, G. C.; ROMAN, L. N. Tropical spastic paraparesis. A clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the worldwide features of the syndrome. *J Neurol Sci*, v. 87, n. 1, p. 121-38, 1988.
91. SAKSENA, N. K. et al. LTR sequence and phylogenetic analyses of a newly discovered variant of HTLV-I isolated from the Hagahai of Papua New Guinea. *Virology*, v. 189, n. 1, p. 1-9, 1992.
92. SALEMI, M. et al. Two new human T-lymphotropic virus type-I phylogenetic subtypes in seroindeterminates, a Mbuti pygmy and a Gabonese, have closest relatives among African STLV-I strains. *Virology*, v. 246, n. 2, p. 277-87, 1998.
93. SAXINGER, W. et al. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) antibodies in Africa. *Science*, v. 225, n. 4669, p. 1473-6, 1984.
94. SCHULZ, T. F. et al. HTLV-I envelope sequences from Brazil, the Caribbean and Romania: clustering of sequences according to geographical origin and variability in an antibody epitope. *Virology*, v. 184, n. 2, p. 483-91, 1991.
95. SEGURADO, A. A. et al. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. *Men Inst Oswaldo Cruz*, v. 97, n. 3, p. 329-33, 2002.
96. SEIKI, M. et al. Nonspecific integration of the HTLV provirus genome into adult T-cell leukemia cells. *Nature*, v. 309, n. 5969, p. 640-2, 1984.
97. SHINDO, N. et al. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 18, n. 1, p. 71-7, 2002.
98. SIEKEVITZ, M. et al. Activation of interleukin 2 and interleukin 2 receptor (Tac) promoter expression by the trans-activator (tat) gene product of human T-cell leukemia virus, type I. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 84, n. 15, p. 5389-93, 1987.
99. SODROSKI, J. G. et al. Trans-acting transcriptional activation of the long terminal repeat of human T lymphotropic viruses in infected cells. *Science*, v. 225, n. 4660, p. 381-5, 1984.
100. SONG, K. J. et al. Sequence and phylogenetic analyses of human T cell lymphotropic virus type I from a Brazilian woman with adult T cell leukemia: comparison with virus strains from South America and the Caribbean basin. *Am J Trop Med Hyg*, v. 52, n. 1, p. 101-8, 1995.
101. SONODA, S. Immune response to HTLV-I infection. *Uirusu*, v. 42, n. 1, p. 29-39, 1992.
102. SUGIYAMA, H. et al. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol*, v. 20, n. 3, p. 253-60, 1986.
103. TALARMIN, A. et al. First seroepidemiological study and phylogenetic characterization of human T-cell lymphotropic virus type I and II infection among Amerindians in French Guiana. *J Gen Virol*, v. 80, Pt 12, p. 3083-8, 1999.
104. TOKUDOME, S. et al. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Res*, v. 49, n. 1, p. 226-8, 1989.
105. TSUGANE, S. et al. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am J Epidemiol*, v. 128, n. 5, p. 1153-61, 1988.
106. UCHIYAMA, T. et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. *Blood*, v. 50, p. 481-92, 1977.
107. URETA-VIDAL, A. et al. Phylogenetic classification of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol*, v. 75, n. 3655-66, 1994.
108. VALLEJO, A.; GARCÍA-SÁIZ, A. Typing human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I and HTLV-II) by nested polymerase chain reaction: application to clinical specimens. *J Virol Methods*, v. 51, n. 1, p. 9-17, 1995.
109. Van DOOREN, S. et al. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus type I in Latin America. *J Gen Virol*, v. 79, Pt 11, p. 2695-708, 1998.
110. VANDAMME, A. M. et al. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. *Virology*, v. 202, n. 1, p. 212-23, 1994.
111. VANDAMME, A. M. et al. The simian origins of the pathogenic human T-cell lymphotropic virus type I. *Trends Microbiol*, v. 6, n. 12, p. 477-83, 1998.
112. VARMA, M. et al. Enhanced specificity of truncated transmembrane protein for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-2 infections by Western blot (immunoblot) assays containing recombinant glycoproteins. *J Clin Microbiol*, v. 33, n. 12, p. 3239-44, 1995.
113. VERDIER, M. et al. The prevalence and incidence of HTLVs in Africa. In: Essex M. (ed). *AIDS in Africa*, v. 9, p. 173-93, 1994.
114. VIDAL, A. et al. Phylogenetic classification of human T cell leukemia/lymphoma virus I genotypes in five molecular and geographical subtypes. *J Gen Virol*, v. 75, Pt 12, p. 3655-66, 1994.
115. WATTEL, E. et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*, v. 69, n. 5, p. 2863-8, 1995.
116. WATTEL, E. et al. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, v. 13, n. 1, S92-9, 1996.
117. YAMASHITA, M. et al. The phylogenetic relationship of HTLV type I from non-Mashhadi Iranians to that Mashhadi Jews. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 11, n. 12, p. 1533-5, 1995.
118. YANAGIHARA, R. et al. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the

- Hagahai confirmed by Western analysis. *J Infect Dis*, v. 162, n. 3, p. 649-54, 1990.
119. YANAGIHARA, R. *et al.* Characterization of a variant of human T-lymphotropic virus type I isolated from a healthy member of a remote, recently contacted group in Papua New Guinea. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 88, n. 4, p. 1446-50, 1991.
120. ZANINOVIC, V. *et al.* Origins of T-cell leukemia virus. *Nature*, v. 344, n. 6264, p. 299, 1990.
121. ZEHENDER, G. *et al.* High prevalence of false-negative anti-HTLV type I/II enzyme-linked immunosorbent assay results in HIV type I-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 13, n. 13, p. 1141-6, 1997.

Endereço para correspondência

Fernanda Washington Lima
Laboratório de Imunobiológicos
Faculdade de Farmácia
Universidade Federal da Bahia
Av. Barão de Geremoabo s/nº
Campus Universitário
CEP 41170-280 – Salvador-BA
e-mail: ferwlima@terra.com.br