

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-I

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN PATIENTS INFECTED BY HTLV-I

Lorena Dantas¹, Clara Passos², Paulo R.L. Machado³

¹Estudante de Mestrado do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde; ²Estudante de Medicina da Fundação Bahiana de Medicina e Saúde Pública; ³Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil

A infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-I) tem sido associada a diversas manifestações dermatológicas, não somente em pacientes com doenças predominantemente cutâneas como o Linfoma/ Leucemia de células T do adulto e a Dermatite Infecciosa, mas também em portadores assintomáticos do vírus ou em pacientes com doença neurológica. A maioria destas dermatoses deve ser reconhecida, seja pela sua maior frequência de associação ao HTLV-I, seja pela possibilidade de indicar o aparecimento ou progressão de doenças sistêmicas graves associadas ao vírus.

Palavras-chave: HTLV-I, manifestações de pele e HTLV-I, lesões cutâneas e HTLV-I.

The infection of the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) has been associated with several cutaneous manifestations, not only in patients with predominantly skin diseases like lymphoma / leukemia T-cell and adult infective dermatitis, but also in asymptomatic carriers of the virus or in patients with neurological disease. Most of these skin conditions should be recognized by their higher frequency of association with HTLV-I, and the possibility to indicate the onset or progression of serious systemic diseases associated with this viruses.

Key words: HTLV-I, cutaneous manifestations, skin lesions and HTLV-I.

O vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-I), foi primeiramente isolado de uma doença com manifestações cutâneas: o Linfoma/ Leucemia de células T do adulto (LLcTA), em 1980 nos Estados Unidos⁽²⁷⁾.

Posteriormente foram descritas a mielopatia associada ao HTLV-I ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a uveíte associada ao HTLV-I^(29, 22). No entanto, a maioria dos portadores de HTLV-I são considerados assintomáticos, e pouco se conhece sobre o espectro de doenças que podem estar associadas ao vírus. Estudo recente realizado na cidade de Salvador demonstrou uma maior frequência e diversidade de manifestações associadas ao HTLV-I⁽⁸⁾.

A presença do HTLV-I tem sido documentada em lesões dermatológicas de LLcTA⁽³³⁾ e de portadores assintomáticos⁽¹²⁾, e o território cutâneo pode ser um dos mais afetados pelo vírus. A única dermatose associada de maneira específica ao HTLV-I é a dermatite infecciosa (DIH), uma forma de eczema infantil grave e recidivante, inicialmente descrita em 1966 por Sweet⁽³⁵⁾ na Jamaica e caracterizada como diretamente associada à infecção pelo vírus por La Grenade em 1990⁽¹⁶⁾. No entanto, muitas alterações cutâneas tem sido documentadas no LLcTA e na HAM/TSP^(26 34 15 18), e várias

dermatoses infecciosas ou inflamatórias têm sido encontradas com maior frequência em portadores assintomáticos do HTLV-I^(12 23). Estes dados mostram que a pele é um dos principais órgãos-alvo do HTLV-I, apresentando manifestações que podem sinalizar para a pesquisa do vírus em indivíduos considerados assintomáticos. Em áreas de elevada prevalência do HTLV-I como Salvador⁽¹¹⁾ e em outras regiões do Brasil⁽⁶⁾, o reconhecimento destas manifestações é ferramenta fundamental para o clínico pesquisar a presença de infecção viral.

Esta revisão pretende explorar as principais doenças e manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-I em pacientes com diagnóstico de HAM-TSP e em portadores assintomáticos. A DIH e o LLcTA serão abordados em outro capítulo.

Este é um trabalho de revisão associado a dados ainda não publicados obtidos em pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV-I do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira em 15/02/2009. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Classificação e Patogênese das Dermatoses Associadas ao HTLV-I

Devido à grande diversidade de manifestações dermatológicas em pacientes com HTLV-I algumas classificações já foram propostas. A primeira delas foi publicada em 1996 por Ruenda & Blanck⁽³⁰⁾ na qual as lesões foram divididas em dois grandes grupos: lesões associadas à presença de células infectadas pelo HTLV-I (neoplásicas ou inflamatórias não-neoplásicas) e lesões associadas à

Recebido em 09/06/2009

Aceito em 10/09/2009

Endereço para correspondência: Dr. Paulo R. L. Machado - Serviço de Imunologia, 5º andar, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Rua João das Botas s/n, Canela, 40110-160, Salvador, BA, Brasil. Phone (55.71) 3237-7353, Fax: (55.71) 3245-7110. E-mail: prlmachado@uol.com.br.

Fonte de financiamento: Este trabalho teve o suporte do National Institute of Health projeto R01 AI079238A.

imunossupressão (infecciosas ou neoplásicas). Em 2000, La Grenade⁽¹⁷⁾ propôs nova classificação dividida em três categorias: lesões relacionadas às doenças causadas pelo HTLV-I, lesões relacionadas à imunossupressão e lesões inespecíficas. A mais recente classificação foi desenvolvida por Nobre et al.⁽²³⁾ fazendo uma associação das classificações anteriores na qual as lesões dermatológicas nos portadores de HTLV-I foram divididas em três categorias (Tabela 1).

É bastante provável que muitas das alterações cutâneas se devam a mais de um fator, onde a infecção direta do vírus na célula pode se associar com a interferência indireta em diversas funções. Assim, a infecção e ação do HTLV-I em linfócitos pode induzir proliferação clonal⁽¹⁾, e/ou aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias^(7,31), respondendo pelo aparecimento do LLcTA, DIH e dermatite seborréica. Em outras situações o linfócito pode sofrer alterações funcionais tendo como consequência algum grau de imunossupressão da resposta celular^(28,36), o que explicaria a maior frequência de quadros infecciosos como as dermatofitoses e a sarna crostosa. Outras células do território cutâneo podem ser infectadas pelo vírus, como células do sistema nervoso autônomo, de glândulas sudoríparas e queratinócitos^(33,14), cuja disfunção resultante pode se associar a diversos graus de xerodermia incluindo a ictiose adquirida.

Lesões Dermatológicas em Portadores Assintomáticos

Estudo realizado em Minas Gerais em doadores de sangue mostrou que em 128 portadores assintomáticos do HTLV-I o exame dermatológico foi anormal em 49% dos casos (*odds ratio* = 8,77) comparado com 12 % em 108 indivíduos soronegativos do grupo controle⁽¹²⁾. As alterações dermatológicas mais encontradas foram dermatofitose (34%), ictiose adquirida (7%) e dermatite seborréica (6,3%). Os autores identificaram o vírus através de PCR em 43% das amostras de pele normal do grupo de soropositivos, e com maior frequência na pele anormal comparada com a pele normal no mesmo indivíduo, o que sugere que os linfócitos infectados migram para a pele e podem participar diretamente das alterações cutâneas.

A avaliação dermatológica de 30 pessoas de uma mesma família cuja metade era portadora do HTLV-I, mostrou 7 casos de xerodermia incluindo 3 casos de ictiose adquirida, somente nos soropositivos, além de uma maior carga proviral nos sujeitos com mais de uma manifestação cutânea⁽²⁴⁾. Outras alterações cutâneas descritas foram *tinea pedis* (2 casos), candidíase interdigital (1 paciente), cicatriz de herpes zoster (2 pacientes), rosácea (1 paciente), e escabiose (1 paciente).

No ambulatório multidisciplinar de HTLV-I do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, dados preliminares do exame dermatológico de 134 portadores do vírus mostrou alterações cutâneas em 79% dos casos, com predomínio de dermatofitose e onicomicose (38%), seguido de dermatite seborréica (24%) e xerodermia e/ou ictiose adquirida em 23% (Tabela 2).

Estudo recente⁽²⁵⁾ documenta uma maior prevalência de HTLV-I em pacientes dermatológicos (0,7%) comparados com

doadores de sangue (0,2%). As dermatoses mais encontradas nos soropositivos (2 casos de cada) foram: vitiligo, dermatofitose e hanseníase.

Vários relatos demonstram uma maior frequência de escabiose e suas formas graves como a sarna crostosa nos portadores assintomáticos do HTLV-I^(4,5). Finalmente, vitiligo, herpes zóster, foliculite decalvante e outras dermatoses têm sido descritas em menor número^(12,13), permitindo que a sua relação com a presença do HTLV-I possa ser questionada. As principais dermatoses encontradas nos portadores assintomáticos do HTLV-I são descritas a seguir.

Dermatofitoses

Também conhecida por *tinea* ou tinha. São causadas por fungos que vivem à custa da queratina da pele, unha e cabelo, como por exemplo, os que fazem parte dos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*⁽³²⁾. A frequência de dermatofitose em pacientes HTLV-I assintomáticos, segundo Gonçalves et al.⁽¹²⁾, é a maior dentre todas as lesões dermatológicas atingindo um valor de 34,4%, enquanto que em pacientes soronegativos esse valor é de apenas 16%. Neste estudo, os tipos mais comuns de dermatofitose foram a *tinea pedis*, *tinea unguium*, *tinea corporis*, e *tinea cruris*. No ambulatório multidisciplinar de HTLV-I do HUPES, dados preliminares também mostram uma frequência elevada de dermatofitose e onicomicose nos portadores de HTLV-I (Tabela 2).

Ictiose Adquirida

A ictiose adquirida é uma forma grave de xerodermia que se manifesta com intenso ressecamento cutâneo e formação de escamas aderentes, hipercrômicas e poligonais, com aspecto semelhante a escamas de peixe. Este quadro pode ocorrer associado a algumas doenças como hanseníase wircroviana, como manifestação de síndrome paraneoplásica, ou secundária ao uso de alguns medicamentos. A ictiose adquirida pode ser causada por hipohidrose devido ao envolvimento do sistema nervoso autônomo por células inflamatórias⁽¹⁴⁾, tendo sido descrita em 7% de portadores sadios de HTLV-I⁽¹²⁾ e também em pacientes com HAM-TSP⁽¹⁴⁾. A avaliação dermatológica de 15 portadores de HTLV-I de um mesmo grupo familiar documentou ictiose adquirida em 3 membros, um deles com quadro de HAM-TSP e dois assintomáticos⁽²⁴⁾.

O fato da ictiose adquirida ser uma manifestação cutânea largamente documentada tanto em portadores assintomáticos como nos pacientes com HAM-TSP, indica que em regiões endêmicas para o HTLV-I como na cidade de Salvador-Bahia, a investigação de todo caso de ictiose adquirida deve incluir a pesquisa do vírus. Adicionalmente, o encontro de ictiose adquirida em soropositivos deve alertar o clínico para a possibilidade de um futuro desenvolvimento de HAM-TSP, o que ressalta a importância desta dermatose neste contexto.

Tabela 1. Classificação das lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo HTLV-I, segundo Nobre et al.

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

Neoplásicas

Não-neoplásicas

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

Produção de citocinas

Imunossupressão

Alterações neurológicas

Outros mecanismos indiretos

Lesões inespecíficas

Tabela 2. Principais alterações dermatológicas em 134 portadores de HTLV-I no ambulatório multidisciplinar do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

Exame anormal	106 (79%)
Dermatofitose (incluindo onicomicose)	40 (38%)
Dermatite seborréica	26 (24%)
Xerose	19 (18%)
Escabiose	7 (7%)
Ictiose adquirida	5 (5%)
Outras dermatoses	36 (34%)

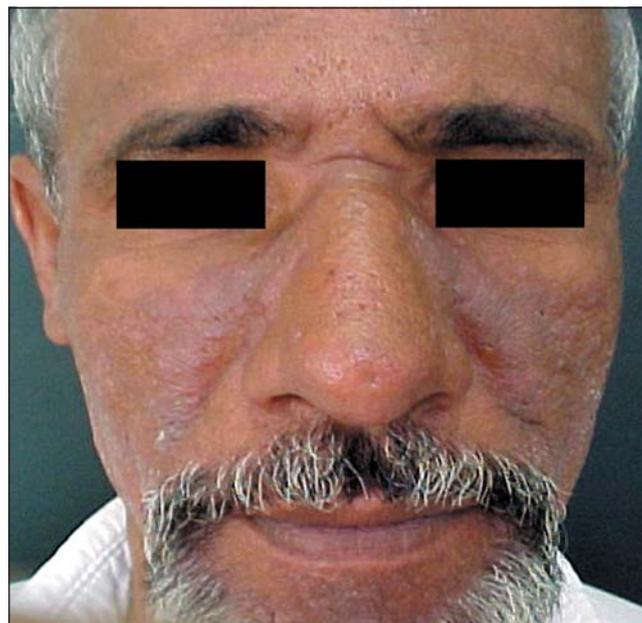
Figura 1. Sarna crostosa em paciente com HAM-TSP.



Sarna crostosa

A sarna crostosa é uma forma clínica rara de escabiose que frequentemente acomete indivíduos neuropatas, com hábitos de higiene precários, em tratamento imunossupressor, como corticóides ou radioterapia, pacientes com síndrome de Down, indivíduos com hanseníase virchowiana, diabéticos, desnutridos e pacientes HIV e/ou HTLV-I positivos^(9,4,10). Tem como agente causal o *Sarcoptes scabiei*, sendo caracterizada clinicamente por formação de lesões extensas com escamas, crostas e áreas com hiperqueratose que acometem,

Figura 2. Dermatite seborréica em portador de HTLV-I.



principalmente, proeminências ósseas, comprometendo também unhas, face, cabeça e regiões palmoplantares. A figura 1 mostra intenso comprometimento na região palmar, em paciente portador de HAM-TSP. Deve-se sempre suspeitar de sarna crostosa em pacientes imunossuprimidos com crostas e prurido. As lesões abrigam muito mais parasitas que a forma comum de escabiose, sendo por isso mais contagiosa⁽⁹⁾. O quadro não diagnosticado pode desencadear surtos de escabiose em asilos, hospitais e casas de repouso. Os contagiados desenvolvem escabiose comum, o que demonstra que a forma crostosa se deve a uma deficiência do hospedeiro, fazendo com que o examinador suspeite fortemente de algum grau de imunodepressão, como na infecção por HTLV-I⁽⁴⁾.

A frequência de positividade para HTLV-I em portadores de sarna crostosa pode ser elevada nas regiões onde o vírus tem maior prevalência. Estudo realizado no Peru documentou sorologia positiva para HTLV-I em 16 de 23 pacientes com sarna crostosa⁽⁴⁾. Na Bahia, Brites et al.⁽⁵⁾ revisaram 91 casos de escabiose, mostrando uma maior associação de formas severas e de sarna crostosa com HTLV-I do que HIV. A sarna crostosa também pode ser encontrada em pacientes com HAM-TSP⁽²⁾ e com maior frequência em associação com LLcTA⁽¹⁰⁾. A presença de sarna crostosa em pacientes com HTLV-I pode indicar imunossupressão associada ao LLcTA em fase subclínica ou já plenamente estabelecido⁽¹⁰⁾.

Embora incomum, o encontro de sarna crostosa em nosso meio deve incluir entre outras hipóteses a possibilidade de infecção pelo HTLV-I e indicar um acompanhamento cuidadoso de soropositivos considerados assintomáticos, já que pode ser um marcador de evolução para LLcTA.

Dermatite Seborréica

A dermatite seborréica (DS) é uma dermatite crônica não contagiosa, recorrente, com hiperproliferação epidérmica e com freqüente participação das leveduras do *Pityosporum*, ocorre em regiões cutâneas ricas em glândulas sebáceas, predominando no sexo masculino. A seborréia/oleosidade é fator predisponente, tendo também a umidade, calor, estresse como agravantes. A DS acomete cerca de 5% da população em geral e tem alta incidência em pacientes com HIV, sendo observada também uma freqüência elevada em pacientes HTLV-I positivos⁽¹³⁾. Segundo Gonçalves *et al.*⁽¹²⁾, pode ser vista em 6% dos pacientes assintomáticos HTLV-I positivos. No entanto, a avaliação de soropositivos no ambulatório multidisciplinar de HTLV-I do Hospital Universitário Professor Edgar Santos mostra DS em 24% dos casos (Tabela 2). Clinicamente a DS apresenta-se com lesões eritematodescamativas, sem brilho e recobertas por escamas de aspecto gorduroso e amarelado. Estas lesões distribuem-se por áreas seborréicas como margens de couro cabeludo, face - região glabellar e sulco nasogeniano (figura 2), região pré-esternal, interescapular, flexuras axilares e anogenitais. A DIH é um dos diagnósticos diferenciais da DS, porém na primeira as escamas são mais exsudativas, fétidas e com crostas melicéricas principalmente na região nasal, que regredem rapidamente após antibioticoterapia⁽³⁾. Embora a DS seja mais comum na puberdade e na idade adulta, estudo de coorte na Jamaica mostrou que o desenvolvimento de DS em crianças portadoras de HTLV-I foi maior do que no grupo controle soronegativo, e estava associado a uma maior carga proviral quando comparado ao grupo soropositivo que não desenvolveu DS^(19 20).

Estes dados mostram a importância da DS como manifestação cutânea na infecção pelo HTLV-I, sugerindo que em regiões endêmicas, todos os casos de DS com manifestação grave e extensa devam ser pesquisados com sorologia para o HTLV-I.

Lesões Dermatológicas na HAM-TSP

As principais manifestações dermatológicas associadas à HAM/TSP são xerose cutânea, ictiose adquirida, erisipela, calosidade plantar, candidíase, eritema palmar e rubor facial⁽¹³⁾. Poucos estudos abordam as manifestações cutâneas na HAM/TSP, porém em estudo publicado em 2003⁽¹⁸⁾, foi realizada uma comparação das manifestações dermatológicas de pacientes com HAM/TSP e doadores de sangue com sorologia negativa para o HTLV-I, observando-se maior incidência de xerodermia (ressecamento da pele), eritema palmar e candidíase cutânea no grupo de pacientes com HAM-TSP. A xerodermia e a ictiose adquirida, são as manifestações mais descritas nos pacientes com HAM/TSP, ocorrendo em até 66% dos casos⁽¹⁴⁾, e sendo mais intensas nos casos avançados de doença neurológica^(18 13). Estas lesões manifestam-se predominantemente nas pernas, nos flancos e nos braços. Milagres *et al.*⁽²¹⁾ evidenciaram, em um estudo histológico de fragmentos de pele com ictiose adquirida em pacientes com HAM/TSP, a presença de

hiperceratose ortoceratótica e infiltração perivascular de linfócitos, com áreas de paracetose e focos de epidermotropismo em alguns casos. Acredita-se que a xerose cutânea e a ictiose adquirida nestes pacientes seja resultante de hipohidrose secundária ao envolvimento do sistema nervoso autônomo, ou causada por efeitos diretos do próprio vírus na pele ao infectar células das glândulas sudoríparas, além de ativar queratinócitos através da liberação de citocinas^(14 24).

A alta freqüência de candidíase em pacientes com HAM/TSP já é bem descrita na literatura e está, na maioria das vezes, associada à incontinência urinária manifestando-se como lesões de intertrigo da região inguinal^(13 21). A calosidade plantar também é vista com grande freqüência nos pacientes com mielopatia decorrente dos distúrbios de marcha⁽¹³⁾. Manifestações cutâneas menos comuns e já descritas na HAM-TSP compreendem, entre outras, eritrodermia, folliculite decalvante, dermatofitose, vitiligo, dermatite seborréica e sarna crostosa^(15 23 2).

Conclusão

Sendo o HTLV-I um vírus de prevalência elevada na Bahia e no Brasil é importante que o clínico esteja atento às manifestações dermatológicas apresentadas por indivíduos ditos assintomáticos, já que estas são frequentes e algumas vezes podem indicar associação ou progressão para doenças graves, como a LLcTA ou a HAM/TSP. A identificação das dermatoses associadas com a infecção pelo HTLV-I pode contribuir para a detecção precoce do vírus em pacientes sem maiores manifestações clínicas, e permitir um melhor acompanhamento clínico e laboratorial destes indivíduos. Muito pouco se conhece sobre o espectro de dermatoses associadas ao HTLV-I e que podem ser marcadores de evolução para doenças graves, o que indica a necessidade de investimento em projetos de pesquisas nesta área principalmente na cidade de Salvador, capital brasileira com o mais alto índice de prevalência deste vírus.

Referências

1. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 8: 380-90, 2008.
2. Bergman JN, Dodd WA, Trotter MJ, Oger JJ, Dutz JP. Crusted scabies in association with human T-cell lymphotropic virus 1. *J Cutan Med Surg* 3: 148-52, 1999.
3. Bittencourt AL, Primo J, De Oliveira MFP. Manifestations of human T cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *Jornal de Pediatria* 82: 411-420, 2006.
4. Blas M, Bravo F, Castillo W, Ballona R, Navarro P, Catacora J, Cairampoma R, Gotuzzo E. Norwegian Scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg* 72: 855-857, 2005.
5. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-I/HTLV-I) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* 16: 1292-93, 2002.
6. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo A de Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 499-508, 2002.

7. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27: 1-6, 2001.
8. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barrón Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 23: 365-71, 2007.
9. Chosidow O. Scabies and pediculosis. *Lancet* 355: 819-826, 2000.
10. del Giudice P, Sainte Marie D, Gérard Y, Couppié P, Pradinaud R. Is crusted (Norwegian) scabies a marker of adult T cell/ leukemia in human T lymphotropic virus type I seropositive patients? *J Infect Diseases* 176: 1090-92, 1997.
11. Dourado I, Alcântara LC, Barreto M, Teixeira MG, Galvão Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil. A city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acq Immune Defic Syndr* 34: 527- 31, 2003.
12. Gonçalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatology lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-I. *Am J Trop Med Hyg* 68: 562-565, 2003.
13. Guedes AMC, Araujo MG. Manifestações dermatológicas associadas ao HTLV-I. *Caderno de Hemominas, Belo Horizonte*, p. 165-173, 2006.
14. 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: Román CG, Vernant JC, Osame M (ed), *HTLV-I and the nervous system*. New York: Alan R Liss 443-448, 1989.
15. 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 vírus type I associated myelopathy with pulmonary and cutaneous lesions. *Journal of Clinical Pathology* 46: 273-275, 1993.
16. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 336: 1345-1347, 1990.
17. La Grenade L. Manifestações dermatológicas do HTLV-I. In : Proietti ABFC (ed), *HTLV-I/II. Caderno de Hemominas 2000; vol XI. Cap 4*, p139-146.
18. Lenzi MER, Cuzzi-Maya T, Oliveira ALA, Andrade-Serpa MJ, Araujo AQC. Dermatology findings of human T lymphotropic vírus type I (HTLV-I) - associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 36: 507-513, 2003.
19. Maloney EM, Wiktor SZ, Palmer P, Cranston B, Pate EJ, Cohn S, Kim N, Miley W, Thomas TL, Blattner WA and Hanchard B. A Cohort Study of Health Effects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection in Jamaican Children. *Pediatrics* 112: 136-142, 2003.
20. Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, Sawada T, Brennan MB, Cranston B, Hanchard B, and Jacobson S. Prediagnostic Human T Lymphotropic Virus Type I Provirus Loads Were Highest in Jamaican Children Who Developed Seborrheic Dermatitis and Severe Anemia. *J Infect Dis* 189: 41-5, 2004.
21. Milagres SP, Sanches JA, Milagres ACP, Valente NYS. Histopathological and immunohistochemical assessment of acquired ichthyosis in patients with human-Tcell lymphotropic virus type I- associated myelopathy. *Br J Dermatol* 149: 776-781, 2003.
22. Mochizuchi M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajim K.. HTLV-I and uveitis [letter]. *Lancet* 339: 1110, 1992.
23. Nobre V, Guedes ACM, Proietti FA, Stancioli E, Martins ML, Serufo JC, Antunes CM, Grossi MA, Lambertucci JR. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-I). *Rev Soc Bras Med Trop* 38: 43-52, 2005.
24. Nobre V, Guedes ACM, Martins ML, Barbosa-Stancioli EF, Serufo JC, Proietti FA, Ribas JG, Ferreira CE, Lambertucci JR. Dermatological findings in 3 generations of a family with a high prevalence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 infection in Brazil. *Clin Infect Dis* 43: 1257-1263, 2006.
25. Nobre V, Antônio Carlos Guedes, Fernando Augusto Proietti, Marina L. Martins, Gabriella Nassif, José Carlos Serufo, Lambertucci JR. Increased Prevalence of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 in Patients Attending a Brazilian Dermatology Clinic. *Intervirolgy* 50: 316-318, 2007.
26. Oshima K. Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type I. *Cancer Sci* 98: 772-778, 2007.
27. Poeiz POIEZ, B. F. ; RUSCETTI, F. W. ; GAZDER, A. F. ; *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultered lymphocytes of a patient wih cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 77: 7415-9, 1980.
28. 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.
29. Román GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1: 651, 1988.
30. Ruenda R, Blank A. HTLV-I associated cutaneous manifestations. In: Zaninovic V (ed), *HTLV- thruths and questions*. Cali: Feriva, p. 212-222, 1996.
31. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, de Jesus AR, Magalhães E, Melo A, Dutra WO, Gollob KJ, Carvalho EM. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis* 4: 7, 2004.
32. Schechtman RG, Azulay DR, Azulay RD. *Micoses Superficiais*. In: Azulay & Azulay (ed), *Dermatologia*. 4ª. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 364-372, 2006.
33. Setoyama M, Kerdel FA, Elgart G, Kanzaki T, Byrnes JJ. Detection of HTLV-I by polymerase chain reaction *in situ* hybridization in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Pathol* 152: 683-689, 1998.
34. Setoyama M, Mizoguchi S, Kanzaki T. Prurigo as a clinical prodrome to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Dermatol* 138: 137-140, 1998.
35. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 78: 93-100, 1966.
36. 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.