

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)

CLINICAL MANIFESTATIONS IN A LARGE GROUP OF HTLV-I INFECTED PATIENTS

Isadora C. Siqueira, André L. Muniz, Paulo Oliveira, Adriana Dourado Carvalho, Gloria O. Orge, Néviton Castro, Valeira G. Bittencourt, Silvana P. Giozza, Aurélia F. Porto, Edgar M. Carvalho
 Ambulatório Multidisciplinar de HTLV- Serviço de Imunologia, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) é considerado um retrovírus de baixa patogenicidade, já que poucos pacientes progridem para mielopatia associada ao HTLV ou paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e leucemia/linfoma de células T (ATLL). Entretanto, indivíduos infectados podem apresentar outras manifestações clínicas. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de manifestações clínicas em indivíduos infectados pelo HTLV. Variáveis sócio-demográficas, dados de questionários de função urológica, disfunção erétil e escalas neurológicas foram coletadas de 407 pacientes. A média de idade foi de 46,02 anos, 59% eram mulheres e 58,4% foram encaminhados de bancos de sangue. Após avaliação das escalas neurológicas, 60 (16,1%) pacientes foram classificados como HAM/TSP, 251 (67,3%) como assintomáticos e 62 (16,6%) como portadores de neuropatia oligossintomática (EDSS 1,0 ou 1,5). Bexiga hiperativa estava presente em 102 (25%) pacientes e disfunção erétil em 75 (44,9%) dos pacientes masculinos. 191 (46,9%) pacientes queixaram-se de artralgias e 45 (11,1%) tinham sinovite. Bexiga hiperativa, disfunção erétil, artralgia e sinovite foram mais frequentes nos pacientes com EDSS=1.0-1.5 do que nos pacientes com EDSS=0 ($p<0.05$). A média de carga proviral foi de 71.538 cópias/10⁶PBMCs, 121.677 cópias/10⁶PBMCs e 158.021 cópias/10⁶PBMCs nos pacientes assintomáticos, com neuropatia oligossintomática e HAM/TSP, respectivamente. Uma proporção de pacientes apresentou anormalidades neurológicas e urológicas, apesar de não preencherem os critérios de HAM/TSP. Este grupo foi denominado de neuropatia oligossintomática. Foi documentado que este grupo possui características clínicas e demográficas semelhantes aos pacientes com HAM/TSP e diferentes dos indivíduos assintomáticos, indicando que uma elevada percentagem de pessoas infectadas pelo HTLV-I apresenta comprometimento neurológico.

Palavras chave: HTLV, mielopatia, carga proviral.

HTLV-I is considered a low pathogenic retrovirus, since a small proportion of patients progress to HTLV-I associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and adult T cell leukemia (ATLL). However, infected individuals may have other clinical manifestations. The objective of this study was to determine the prevalence of clinical manifestations in HTLV-I infected subjects at the time of admission in a HTLV clinic. Socio-demographic variables, urinary distress inventory, erectile dysfunction questionnaires and neurologic scales were collected for 407 patients. The mean age was 46,02 ± 12,62, 59% were female and 58,4% were referred by blood banks. After neurologic scales evaluation, 60 (16,1%) patients were classified as HAM/TSP, 251 (67,3%) as asymptomatic and 62 (16,6%) as oligosymptomatic neuropathy (EDSS=1.0-1.5). Hyperactive bladder was present in 102 (25%) patients and erectile dysfunction in 75 (44,9%) of male patients. About 191 (46,9%) of patients complained of joint pain and 45 (11,1%) had synovitis. Hyperactive bladder, erectile dysfunction, joint pain and synovitis were more frequent in patients with EDSS=1.0-1.5 than in patients with EDSS=0 ($p<0.05$). The mean proviral load was 71.538 copies/10⁶PBMCs, 121.677 copies/10⁶PBMCs and 158.021 copies/10⁶PBMCs in the asymptomatic, oligosymptomatic and HAM patients, respectively. A large proportion of HTLV patients presented with neurological and urological abnormalities, despite not fulfilling HAM/TSP criteria. We nominated this group as oligosymptomatic neuropathy patients and verified that this group has demographic and clinical characteristics similar to HAM/TSP patients and different from asymptomatic patients.

Key words: HTLV, myelopathy, proviral load.

Em 1980 o primeiro retrovírus humano foi identificado, o vírus Linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I)⁽¹⁷⁾.

Recebido em 06/06/2009

Aceito em 28/09/2009

Endereço para correspondência: Dr Edgar M. Carvalho - Serviço de Imunologia / Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos / 5º andar - Rua João das Botas s/n- 40110-160 Salvador BA - Brasil. E-mail: imuno@ufba.br.

Fonte de financiamento: National Institutes of Health (Grant R03-AI60830) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Atualmente, estima-se que 15 a 20 milhões de indivíduos estão infectados pelo HTLV-I em todo mundo, com maiores prevalências relatadas em países do Caribe, América do Sul, oeste africano e Japão⁽¹⁸⁾. O Brasil é considerado um país endêmico para a infecção por HTLV-I, sendo Salvador, na Bahia, a cidade com maior prevalência (1,76%)⁽⁶⁾.

O HTLV-I é considerado um vírus com pouca patogenicidade visto que menos de 5% dos infectados desenvolvem doenças graves associadas a esta infecção, a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)⁽⁸⁾ e a mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)^(10,15).

Além das apresentações classicamente descritas, condições inflamatórias associadas ao HTLV-I são relatadas, como a síndrome de Sjogren⁽⁷⁾, uveítes⁽¹¹⁾, polimiosite e artropatias⁽¹³⁾. Dados recentes relatam outras manifestações clínicas em pacientes infectados pelo HTLV-I, como disfunção erétil⁽³⁾, sintomas urinários⁽⁴⁾ e alterações neurológicas que não preenchem os critérios da HAM/TSP⁽²⁰⁾. Estudo prévio realizado em portadores de HTLV-I considerados assintomáticos identificou uma prevalência maior de parestesias, sintomas urinários, artralguas, disfunção erétil, gengivite e periodontite quando comparado com um grupo de indivíduos soronegativos⁽²⁾. Desta maneira, a infecção por HTLV-I está associada com uma série de manifestações clínicas, sugerindo que os portadores assintomáticos correspondem a uma pequena parcela dos indivíduos infectados. O real espectro da doença causada pelo HTLV-I ainda não está completamente estabelecido. Assim, o objetivo deste estudo é determinar a prevalência de manifestações clínicas em indivíduos infectados pelo HTLV-I no momento da admissão em um ambulatório multidisciplinar de HTLV-I em Salvador, Bahia.

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo de corte-transversal com pacientes consecutivos com sorologia positiva para HTLV e que foram admitidos no ambulatório multidisciplinar de HTLV do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia, no período de setembro de 2004 até junho 2009.

Os critérios de inclusão no estudo foram idade maior ou igual a 18 anos, sorologia positiva para HTLV confirmada por Western-blot (HTLV blot 2.4, Genelab, Singapore) e consentimento informado. Foram excluídos do estudo os pacientes que não consentiram em participar e os indivíduos que tiveram um resultado de Western-blot negativo ou indeterminado.

Para todos os indivíduos incluídos no estudo foram aplicados questionários com variáveis sócio-demográficas e questionários clínicos padronizados. Duas escalas neurológicas foram utilizadas para caracterização de anormalidades: a escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)⁽⁹⁾ e o escore de desabilidade motora de Osame (OMDS)⁽¹⁶⁾. Para avaliação urológica foram utilizados o questionário de alterações urinárias (urinary distress inventory-UDI) e dois questionários de disfunção erétil, o questionário breve de função sexual masculina (BMSFI) e o índice internacional de função erétil resumido (IIEF-5)⁽¹⁹⁾. Exame físico das articulações e exame odontológico foram realizados em todos os pacientes.

Definição de casos: os pacientes foram classificados em três grupos: 1 - Portadores assintomáticos do HTLV com EDSS=0 e OMDS=0; 2 - Neuropatia oligossintomática, pacientes com EDSS igual a 1,0 ou 1,5 e /ou presença de bexiga hiperativa; 3 - Mielopatia associada ao HTLV – de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde e EDSS ≥ 2 e OMDS ≥1. Como definição de bexiga hiperativa foi

considerada a presença de no mínimo dois sintomas do questionário urológico, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional de Continência (ICS). A maioria destes pacientes apresentava estudo urodinâmico mostrando discinesia ou hiperreatividade de esfíncter com comprometimento de detrusor.

A carga proviral para HTLV foi realizada a partir de células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) e quantificada pelo método da reação da polimerase em cadeia em tempo real (Real-time TaqMan PCR), como descrito previamente⁽⁵⁾.

A entrada e edição dos dados foram realizadas através do programa EPI-Info versão 6.02b. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico statistical package for social sciences – SPSS versão 15 (SPSS, Chicago, Illinois).

Os dados categóricos foram descritos utilizando proporções com intervalos de confiança de 95% e os dados numéricos descritos por média e desvio-padrão. Dados categóricos foram comparados através do teste de Qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fisher e comparação de médias realizada pelo teste de Mann-Whitney.

Considerações éticas: Todos os participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fiocruz em 27/09/2004.

Resultados

No período do estudo, 438 indivíduos foram admitidos no ambulatório multidisciplinar de HTLV-I. Destes, sete não consentiram em participar do estudo e 24 foram excluídos após realização de Western-blot (08 resultados negativos e 16 indeterminados). Foram incluídos 407 pacientes no estudo, destes 370 (90,9%) tiveram confirmação da infecção por HTLV-I pelo Western-blot, 5 (1,2%) infecção por HTLV-II, 24 (5,9%) co-infectados com HTLV-I e II e 8 (2,0%) infecção confirmada por HTLV, porém não diferenciado o tipo.

Dos pacientes incluídos no estudo, 240 (59%) eram mulheres e 167 (41%) homens. A média de idade dos participantes foi de $46,02 \pm 12,62$ anos e 238 (58,4%) dos pacientes foram encaminhados por bancos de sangue. A maioria dos indivíduos era de raça mulata (41%) ou negra (35%) seguido de brancos (24%).

Com relação aos fatores de risco para aquisição da infecção por HTLV, foram identificados 79 (19,4%) antecedentes de hemotransfusão, 24 (5,9%) possuíam tatuagem e 14 (3,4%) relataram uso prévio de drogas injetáveis. Foi identificada co-infecção com vírus da hepatite B (HBV) em 26 (6,4%) pacientes, vírus da hepatite C em 19 (4,7%) pacientes, sífilis latente em 17 (4,2%) pacientes e doença de Chagas (forma indeterminada) em 12 (2,9%) pacientes.

A presença de bexiga hiperativa foi identificada em 102 (25%) e disfunção erétil em 75 (44,9%) dos pacientes

masculinos. A queixa de artralgia foi referida por 191 (46,9%) pacientes, sendo identificados sinais clínicos de sinovite em 45 (11,1%) e rigidez articular em 35 (8,6%). Ao exame odontológico, gengivite foi identificada em 119 (29,2%) pacientes, periodontite em 76 (18,7%) pacientes e mucosas secas em 71 (17,4%) pacientes.

Após a avaliação neurológica e avaliação das escalas de EDSS e OMDS em 373 pacientes, 60 (16,1%) pacientes foram classificados como portadores de HAM/TSP, 251 (67,3%) como portadores assintomáticos do HTLV (EDSS=0 e OMDS=0) e 62 (16,6%) como portadores de neuropatia oligossintomática (EDSS=1,0 ou 1,5).

A presença de sintomas urinários, bexiga hiperativa, disfunção erétil, artralgia e sinovite foram mais frequentes

no grupo de pacientes classificados como neuropatia assintomática do que nos portadores assintomáticos ($p<0.05$) conforme descrito nas Tabelas 1 e 2. A média de idade também maior no grupo de HAM/TSP (Tabela 1). A frequência de parestesias de pés e mãos, fraqueza de membros inferiores e hiperreflexia foram maiores no grupo de oligossintomáticos do que nos portadores assintomáticos (Tabela 3).

A quantificação de carga proviral para HTLV foi realizada em 121 pacientes. As médias de carga proviral foram de 71.538 copias/10⁶PBMCs, 121.677 copias/10⁶PBMCs e 158.021 copias/10⁶PBMCs nos grupos de portadores assintomáticos, oligossintomáticos e HAM/TSP, respectivamente (Figura 1).

Tabela 1. Distribuição de dados demográficos e carga proviral nos grupos de pacientes portadores assintomáticos do HTLV, oligossintomáticos e HAM/TSP.

	Portadores assintomáticos (n=251)	Neuropatia oligossintomática (n=62)	HAM/TSP (n=60)	Valor de p Portadores x oligossintomáticos	Valor p Portadores x HAM/TSP
Sexo feminino	147 (58,6%)	36 (58,1%)	39 (65%)	1,0	0,3
Média de idade	44,2±12,2	47,2±11,8	52,4±13,5	0,08	<0,05
Artralgia	101 (40,2%)	37 (59,7%)	41 (68,3%)	<0,05	<0,05
Sinovite	23 (9,1%)	6 (9,7%)	14 (23,3)	0,9	<0,05
Média carga proviral	71.538±132.717 (n=56)	121.677±124.716 (n=34)	158.021±151.877 (n=31)	<0,05	<0,05

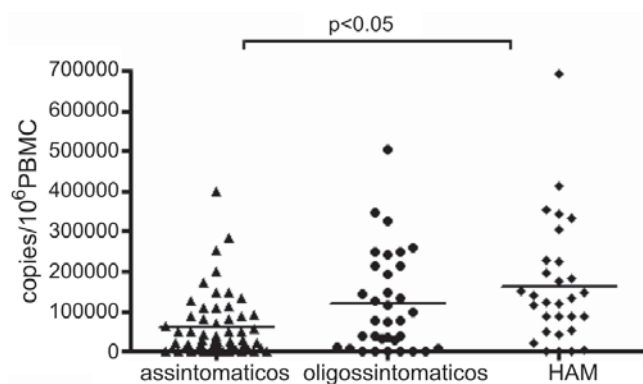
Tabela 2. Distribuição de sintomas urinários nos grupos de pacientes portadores assintomáticos do HTLV, oligossintomáticos e HAM/TSP.

	Portadores assintomáticos (n=251)	Neuropatia oligossintomática (n=62)	HAM/TSP (n=60)	Valor de p Portadores x oligossintomáticos	Valor p Portadores x HAM/TSP
Polaciúria	11 (4,4%)	4 (6,5%)	14 (23,3%)	0,09	<0,05
Incontinência urinária	35 (13,9%)	17 (27,4%)	36 (60%)	<0,05	<0,05
Noctúria	145 (57,8%)	47 (75,8%)	55 (91,7%)	<0,05	<0,05
Urgência miccional	31 (12,4%)	21 (33,9%)	41 (68,3%)	<0,05	<0,05
Bexiga hiperativa	0	45 (72,5%)	57 (95%)	<0,05	<0,05
Disfunção erétil	167 (33,6%)	25 (69%)	20 (81%)	<0,05	<0,05

Tabela 3. Distribuição de sinais e sintomas neurológicos nos grupos de pacientes portadores assintomáticos do HTLV, oligossintomáticos e HAM/TSP.

	Portadores assintomáticos (n=251)	Neuropatia oligossintomática (n=62)	HAM/TSP (n=60)	Valor de p Portadores x oligossintomáticos	Valor p Portadores x HAM/TSP
Parestesias pés	61 (24,3%)	34 (54,8%)	43 (71,7%)	<0,05	<0,05
Parestesias mãos	83 (33%)	28 (45,2%)	32 (53,3%)	0,07	<0,05
Fraqueza pernas	3 (1,1%)	4 (6,5%)	56 (93,4%)	<0,05	<0,05
Hiperreflexia patelar	0	11 (17,7%)	42 (70%)	<0,05	<0,05
Hiperreflexia aquileu	0	6 (9,7%)	36 (60%)	<0,05	<0,05
Espasticidade	0	0	41 (68,3%)	1,0	<0,05
Sinal Babinski	0	1 (1,6%)	40 (66%)	<0,05	<0,05

Figura 1. Distribuição de cargas provirais para HTLV, de acordo com a classificação clínica de 121 pacientes.



Discussão

Quase 30 anos após a identificação do HTLV-I, a prevalência e as características das manifestações clínicas associadas ao HTLV ainda não estão totalmente definidas. Estudos de coorte identificaram um risco para progressão para HAM/TSP menor que 5%, com a maioria dos pacientes permanecendo assintomáticos durante longo período de acompanhamento⁽¹⁵⁾.

Previamente nós tínhamos descrito que a frequência de sinais e sintomas clínicos diversos em indivíduos portadores de HTLV-I era maior do que em controles soronegativos para o vírus⁽²⁾. Estes dados sugeriram que a infecção por HTLV-I está associada com uma variedade de manifestações clínicas, mesmo em pacientes que não possuem HAM/TSP.

No presente estudo os pacientes foram classificados de acordo com as pontuações nas escalas de EDSS e OMDS tendo sido observado que 36% dos pacientes admitidos no ambulatório de HTLV apresentavam alterações neurológicas e urológicas, embora apenas 16% preenchessem os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde para definição de HAM/TSP. Denominamos este grupo de pacientes que possuíam alterações neurológicas e/ ou urológicas de neuropatia oligossintomática. Observamos que este grupo possui características clínicas e demográficas mais próximas do grupo de HAM/TSP do que dos assintomáticos, podendo corresponder a sintomas precoces de HAM/TSP. Várias manifestações clínicas não relacionadas com o comprometimento medular tem sido descritas em pacientes com HAM/TSP como artralhas, artrite, síndrome seca e doença periodontal. Na presente série foi mostrado que estas manifestações foram mais frequentes nos pacientes com neuropatia oligossintomática do que nos portadores de HTLV-I, indicando que este grupo tem maior comprometimento de outros órgãos que os portadores do vírus, um achado que é similar ao observado em pacientes com HAM/TSP.

Em estudo prévio foi relatado que 10% dos pacientes com HAM/TSP referiram sintomas urinários e impotência sexual

como os primeiros sintomas da doença neurológica⁽¹⁾. Aqui nós observamos que incontinência urinária, noctúria, urgência miccional e disfunção erétil foram mais frequentes nos pacientes com neuropatia oligossintomática do que nos portadores de HTLV-I. Colocado em conjunto, estes dados representam evidências importantes de que quadro de bexiga hiperativa e disfunção erétil são manifestações observadas em indivíduos infectados pelo HTLV-I mesmo sem preencher os critérios para o diagnóstico de mielopatia.

Valores elevados de carga proviral para HTLV-I foram detectados em pacientes com HAM/TSP quando comparados com portadores assintomáticos, como já descritos em outros estudos^(12,14). Entretanto, identificamos valores intermediários de carga proviral no grupo de oligossintomáticos, com valores das médias mais próximas aos pacientes com HAM/TSP do que dos portadores assintomáticos. Esses dados, juntamente com os achados clínicos descritos sugerem uma maior semelhança deste grupo com os pacientes com HAM/TSP.

Um estudo de coorte vem sendo conduzido para testar a hipótese de que o grupo classificado como neuropatia oligossintomática possui um maior risco de evolução para sintomas neurológicos mais graves e para o desenvolvimento de HAM/TSP. É também possível que parte destes indivíduos persista apenas com um comprometimento neurológico mais leve do que os pacientes com HAM/TSP. Finalmente enquanto em pacientes com HAM/TSP a melhora com tratamento é pequena, devido ao grau avançado do comprometimento medular, pacientes com neuropatia oligossintomática, que ainda não têm comprometimento medular irreversível, podem se beneficiar de terapia anti-retroviral associada com modulação da resposta imune.

Agradecimentos

Agradecemos Cristiano Franco pela ajuda na manutenção dos bancos de dados e Viviana Olavarria pelo apoio técnico para realização da carga proviral.

Referências

1. Araujo, A Q, Andrade-Filho, A S, Castro-Costa, C M, Menna-Barreto, M e Almeida, S M. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology*, v.19 p.536-41. 1998.
2. Caskey, M F, Morgan, D J, Porto, A F, Giozza, S P, Muniz, A L, Orge, G O, Travassos, M J, Barron, Y, Carvalho, E M e Glesby, M J. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v.23 p.365-71. 2007.
3. Castro, N, Oliveira, P, Freitas, D, Rodrigues, W, Muniz, A e Carvalho, E. Erectile dysfunction and HTLV-I infection: a silent problem. *Int J Impot Res*, v.17 p.364-9. 2005.
4. Castro, N M, Rodrigues, W, Jr., Freitas, D M, Muniz, A, Oliveira, P e Carvalho, E M. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. *Urology*, v.69 p.813-8. 2007.
5. Dehee, A, Cesaire, R, Desire, N, Lezin, A, Bourdonne, O, Bera, O, Plumelle, Y, Smadja, D e Nicolas, J C. Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. *J Virol Methods*, v.102 p.37-51. 2002.

6. Dourado, I, Alcantara, L C, Barreto, M L, Da Gloria Teixeira, M e Galvao-Castro, B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*, v.34 p.527-31. 2003.
7. Eguchi, K, Matsuoka, N, Ida, H, Nakashima, M, Sakai, M, Sakito, S, Kawakami, A, Terada, K, Shimada, H, Kawabe, Y. Primary Sjogren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*, v.51 p.769-76. 1992.
8. Hinuma, Y, Nagata, K, Hanaoka, M, Nakai, M, Matsumoto, T, Kinoshita, K I, Shirakawa, S e Miyoshi, I. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.78 p.6476-80. 1981.
9. Kurtzke, J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v.33 p.1444-52. 1983.
10. Manns, A, Hisada, M e La Grenade, L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, v.353 p.1951-8. 1999.
11. Mochizuki, M, Yamaguchi, K, Takatsuki, K, Watanabe, T, Mori, S e Tajima, K. HTLV-I and uveitis. *Lancet*, v.339 p.1110. 1992.
12. Montanheiro, PA, Oliveira, AC, Posada-Vergara, M P, Milagres, AC, Tauil, C, Marchiori, P E, Duarte, AJ e Casseb, J. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Braz J Med Biol Res*, v.38 p.1643-7. 2005.
13. Morgan, O S, Rodgers-Johnson, P, Mora, C e Char, G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet*, v.2 p.1184-7. 1989.
14. Nagai, M, Usuku, K, Matsumoto, W, Kodama, D, Takenouchi, N, Moritoyo, T, Hashiguchi, S, Ichinose, M, Bangham, C R, Izumo, S e Osame, M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*, v.4 p.586-93. 1998.
15. Orland, J R, Engstrom, J, Fridey, J, Sacher, R A, Smith, J W, Nass, C, Garratty, G, Newman, B, Smith, D, Wang, B, Loughlin, K e Murphy, E L. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*, v.61 p.1588-94. 2003.
16. Osame, M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: W. Blattner (Ed.). *Human retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press, 1990. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP, p.191-197.
17. Poiesz, B J, Ruscetti, F W, Gazdar, AF, Bunn, P A, Minna, J D e Gallo, R C. 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 U S A*, v.77 p.7415-9. 1980.
18. Proietti, F A, Carneiro-Proietti, A B, Catalan-Soares, B C e Murphy, E L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*, v.24 p.6058-68. 2005.
19. Rosen, R C, Cappelleri, J C, Smith, M D, Lipsky, J e Pena, B M. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, v.11 p.319-26. 1999.
20. Zunt, J R, Alarcon, J O, Montano, S, Longstreth, W T, Jr., Price, R e Holmes, K K. Quantitative assessment of subclinical spasticity in human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Neurology*, v.53 p.386-90. 1999.