



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**CARLA MARIA SENA ANDRADE SLATER**

**ANÁLISE DO NÍVEL DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS CRITÉRIOS DE OSAME  
(1990) E CASTRO-COSTA E COLS. (2006) PARA O DIAGNÓSTICO DA  
MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I**

RIO DE JANEIRO  
2011

**CARLA MARIA SENA ANDRADE SLATER**

**ANÁLISE DO NÍVEL DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS CRITÉRIOS DE OSAME  
(1990) E CASTRO-COSTA E COLS. (2006) PARA O DIAGNÓSTICO DA  
MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Profa. Dra. Marzia Puccioni  
Sohler

RIO DE JANEIRO  
2011

S631 Slater, Carla Maria Sena Andrade.  
Análise do nível de concordância entre os critérios de Osame (1990) e Castro-Costa e cols. (2006) para o diagnóstico de mielopatia associada ao HTLV-I / Carla Maria Sena Andrade Slater, 2011.  
61f.

Orientador: Marzia Puccioni Sohler..  
Dissertação (Mestrado em Neurologia) – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

1. Sistema nervoso – Doenças - Diagnóstico. 2. HAM/TSP - Diagnóstico. 3. HTLV-I. I. Sohler, Marzia Puccioni. II. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de Mestrado em Neurologia. III. Título.

CDD – 616.8

**CARLA MARIA SENA ANDRADE SLATER**

**ANÁLISE DO NÍVEL DE CONCORDÂNCIA ENTRE OS CRITÉRIOS DE OSAME  
(1990) E CASTRO-COSTA E COLS. (2006) PARA O DIAGNÓSTICO DA  
MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em:

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Marzia Puccioni Sohler  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Profa. Dra. Maria Cecília da Fonseca Salgado  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Marcos Raimundo Gomes de Freitas  
Universidade Federal Fluminense - UFF

## DEDICATÓRIA

Para Bernardo.

## AGRADECIMENTOS

Fica aqui registrado meu agradecimento primeiramente a Deus, por minha vida; a todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização desta dissertação, e especialmente a:

Profa. Dra. Marzia Puccioni-Sohler, pela orientação, incentivo, amizade, competência e dedicação à pesquisa;

Profa. Dra. Regina Alvarenga, por minha formação em Neurologia, pela sabedoria e dedicação à Medicina e à pesquisa;

Profa. Dra. Claudia Vasconcelos, pelo incentivo e amizade;

À equipe do ambulatório de neuroinfecção do HUGG/UNIRIO;

À Maria Marta, funcionária do ambulatório de neuroinfecção, pela eficiência e paciência;

À equipe do Laboratório de Líquido Cefalorraquiano do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF);

À Luiz Eduardo da Cruz Veiga, pela atenção e colaboração;

Aos pacientes pela participação;

Aos colegas do curso de Mestrado;

Aos meus pais, pela dedicação e por minha educação;

À Charles, pelo companheirismo e incentivo;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

"Há três métodos para ganhar sabedoria: primeiro, por reflexão, que é o mais nobre; segundo, por imitação, que é o mais fácil; e terceiro, por experiência, que é o mais amargo."

(Confúcio)

## RESUMO

**Introdução:** A Mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) consiste numa doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) de início insidioso. O diagnóstico se baseia no quadro clínico e na presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no líquido cefalorraquiano (LCR), conforme critérios de OSAME (1990). Castro-Costa et al. (2006) propuseram um modelo modificado para o diagnóstico de HAM/TSP. O critério classificava o diagnóstico em níveis: definido, provável e possível. O diagnóstico “definido” consiste nos sintomas da mielopatia e pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR, confirmado pelo teste Western-blot e/ou identificação do DNA viral no sangue e/ou LCR e exclusão de outras doenças que se assemelhem à HAM/TSP. O diagnóstico “provável” inclui além da apresentação monossintomática, achados sorológicos e/ou identificação do DNA viral no sangue e/ou LCR. O diagnóstico diferencial entre HAM/TSP e outras mielopatias pode ser difícil, principalmente em áreas endêmicas de HTLV-I. **Objetivos:** aplicar o critério brasileiro de Castro-Costa et al (2006), para o diagnóstico da HAM/TSP em pacientes previamente diagnosticados pelo critério de Osame (1990); e analisar o nível de concordância entre os critérios, visando avaliar as vantagens do novo critério. **Metodologia:** Avaliação transversal de 33 pacientes atendidos no ambulatório de neuroinfecção do Hospital Universitário Gaffrée Guinle (HUGG/UNIRIO) no período de março de 2007 a março de 2010. Foi realizada sorologia para HTLV-I, análise de LCR (Laboratório de LCR do SPC/HUCFF/UFRJ); além de outros exames complementares: hemograma completo, bioquímica, autoanticorpos, hormônios tireoidianos, vitamina B12 e ácido fólico, sorologia para HIV, hepatite C e sífilis. Aplicação dos critérios diagnósticos de Castro-Costa et al. (2006) para o diagnóstico de HAM/TSP. Avaliação estatística: análise do nível de concordância entre os critérios diagnósticos pelo índice kappa, cujos valores variam de 0 a 1, onde zero significa pouca concordância, 0,41 a 0,60 concordância moderada e 0,81 a 1 concordância excelente. **Resultados:** Dos 33 pacientes, 20 eram do sexo feminino, idade média  $\pm$ DP de  $54,84 \pm 10$  anos e tempo médio  $\pm$  DP de sintomas de  $10,51 \pm 7$  anos. Fraqueza muscular foi o sintoma de apresentação mais freqüente. Apenas uma paciente apresentou diagnóstico provável de HAM/TSP pelos critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006). O nível de concordância entre os critérios diagnósticos foi igual a um, ou seja, 100%.

**Discussão:** Embora o critério de Castro-Costa et al. (2006) seja mais abrangente quando comparado ao de Osame (1990), ainda não inclui parâmetros mais específicos para o diagnóstico definido de HAM/TSP. Não há marcador laboratorial que diferencie HAM/TSP de outras doenças neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-I. Nenhum consenso considera síntese intratecal de anticorpos específicos e níveis de carga viral no LCR como bases diagnósticas. Estes parâmetros são de grande valor no diagnóstico da HAM/TSP, contribuindo para o diagnóstico diferencial entre outras mielopatias de origem inflamatória. **Conclusão:** O índice Kappa igual a 1 traduz concordância excelente entre os critérios diagnósticos de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006), validando este último como abordagem inicial ao diagnóstico de HAM/TSP. Entretanto, ainda se faz necessário a elaboração de um critério diagnóstico incluindo parâmetros mais específicos. Os estudos mostram elevada carga viral no LCR e síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I em pacientes com HAM/TSP. Sugerimos a inclusão de ambos marcadores como parâmetro para melhor definição do diagnóstico de HAM/TSP.

**Palavras-chave:** HAM/TSP, HTLV-I, critérios, diagnóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM) is an insidious inflammatory disease of the central nervous system (CNS). The diagnosis is based on the clinical course and detection of anti-HTLV-I antibody in serum and cerebrospinal fluid (CSF) (Osame, 1990). Castro-Costa et al. (2006) proposed a modified model for diagnosis of TSP/HAM. "Definite" diagnosis consists on symptoms of myelopathy and anti-HTLV-I antibodies in serum and CSF, confirmed by Western blot test and / or viral DNA identification in blood and / or CSF and the exclusion of other diseases. "Probable" diagnosis includes monosymptomatic presentation, serologic findings and / or identification of viral DNA in blood and / or CSF. The differential diagnosis of TSP / HAM and other myelopathies can be difficult, especially in endemic areas for HTLV-I. **Objectives:** To apply the Castro-Costa et al. criteria (2006) for the diagnosis of HTLV-I associated myelopathy in patients previously diagnosed by the Osame criteria (1990) and to evaluate the level of agreement between these two criteria. **Methodology:** Cross-sectional evaluation of 33 patients at neuroinfection clinic - Gaffrée Guinle Hospital (HUGG / UNIRIO) from march 2007 to march 2010. Serology and CSF analysis was performed for HTLV-I (CSF Laboratory of the SPC/HUCFF/UFRJ) and other laboratorial analysis: blood count, electrolytes, liver enzymes and serum creatinine, autoantibodies, thyroid hormones, B12 vitamin and folate, serology for HIV, HCV and VDRL. Applying the Castro-Costa et al. diagnostic criteria (2006) for the diagnosis of TSP/HAM. Statistical evaluation: analysis of the level of agreement between diagnostic criteria by kappa index, whose values range from 0 to 1, where zero means little agreement, 0.41 to 0.60 moderate agreement and 0.81 to 1 excellent agreement. **Results:** Twenty out of 33 patients were female, mean  $\pm$  SD of  $54.84 \pm 10$  years old and had symptoms for  $10.51 \pm 7$  years. Muscle weakness was the most common presenting symptom. Only one patient had "probable" diagnosis of TSP/HAM by the Osame (1990) and Castro-Costa et al. criteria (2006). The level of agreement between diagnostic criteria was 1 (100%). **Discussion:** Although the Castro-Costa et al. criterion (2006) seems to be more complete when compared to Osame criteria (1990), there is a lack of more specific parameters for TSP/HAM definite diagnosis. There is no additional laboratory marker to differentiate TSP/HAM and other neurological diseases in HTLV-I infected patients. No previous guidelines use

intrathecal synthesis of specific antibodies and viral load in CSF as a diagnostic tool. These parameters are of great value for TSP/HAM diagnosis, contributing to differential diagnosis of other inflammatory myelopathies. **Conclusion:** The Kappa value equals 1 represents an excellent agreement between the Osame (1990) and Castro-Costa et al. (2006) diagnostic criteria, validating the latter as an initial approach to TSP/HAM diagnosis. However, it is still necessary to define new diagnostic criteria including more specific parameters. Studies show high viral load in CSF and anti-HTLV-I intrathecal synthesis in patients with TSP/HAM. We suggest the inclusion of both markers as parameters to better define the diagnosis of TSP/HAM.

**Keywords:** TSP/HAM, HTLV-I criteria, diagnosis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Genoma do vírus HTLV-I	19
Figura 2	Estrutura do HTLV-I	19
Figura 3	Distribuição do HTLV-1 no mundo	20
Figura 4	Distribuição do HTLV-1 no Brasil	21
Figura 5	Teoria da autoimunidade	26
Figura 6	Teoria “Bystander”	26
Figura 7	Teoria da toxicidade direta	27
Figura 8	Diagrama de quocientes	32
Figura 9	Pacientes atendidos no ambulatório de neuroinfecção (HUGG/UNIRIO) com outras etiologias.	43
Figura 10	Sintomas de apresentação da HAM/TSP nos pacientes estudados	45
Figura 11	Sinais/sintomas atuais dos pacientes com HAM/TSP	45
Figura 12	Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram pleocitose	46
Figura 13	Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram hiperproteínoorraquia	46
Figura 14	Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram aumento do índice de IgG	46
Figura 15	Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram $Q_{alb} \geq 8 \times 10^{-3}$	46
Quadro 1	Diagnóstico da HAM/TSP (OMS, 1989)	28
Quadro 2	Critérios de Osame (1990)	29
Quadro 3	Critérios de Castro-Costa e cols. (2006)	29

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DNA	<i>Desoxiribonucleic acid</i> ou ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> ou ensaio imunoenzimático
EM	Esclerose múltipla
ENMG	Eletroneuromiografia
Env	Envelope
FIE	Focalização isoeétrica
Gag	Região genômica do grupo antigênico
HAM/TSP	<i>associated myelopathy / tropical spastic paraparesis</i> ou mielopatia associada ao HTLV-1 / paraparesia espástica tropical
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> ou vírus da imunodeficiência humana
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i> ou antígeno leucocitário humano
HTLV-I	<i>Human T-cell lymphotropic virus type I</i> ou vírus linfotrópico de células T humanas tipo I
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IgM	Imunoglobulina do tipo M
LCR	Líquido cefalorraquiano
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> ou complexo principal de Histocompatibilidade.
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros Superiores
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> ou reação em cadeia da polimerase
Pol	Polimerase
PEM	Potencial Evocado Motor
PESS	Potencial Evocado Somatossensitivo
Q alb	Quociente de albumina
Rex	<i>Regulator of expression</i> ou gene regulador de expressão
RIPA	Radioimunoprecipitação
RM	Ressonância Magnética

RNA	<i>Ribonucleic acid</i> ou ácido ribonucléico
SNC	Sistema nervoso central
Tax	<i>Transactivator</i> ou gene de transativação
TC	Tomografia Computadorizada
TSP	<i>Tropical spastic paraparesis</i> ou paraparesia espástica tropical
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro (Universidade do Brasil)
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
VR	Valor de referência
WB	<i>Western blot</i>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
2	<b>REVISÃO DE LITERATURA: MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I.</b>	17
2.1	DEFINIÇÃO.....	17
2.2	ETIOLOGIA.....	18
2.3	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.4	PREVALÊNCIA DO HTLV-I NO BRASIL.....	21
2.5	PREVALÊNCIA DE HAM/TSP BRASIL.....	22
2.6	MODOS DE TRANSMISSÃO.....	23
2.7	PATOGÊNESE.....	24
2.8	DIAGNÓSTICO.....	27
2.8.1	<b>Diagnóstico diferencial</b> .....	30
2.8.2	<b>Exames complementares</b> .....	30
2.8.2.1	Testes sorológicos.....	30
2.8.2.2	Reação em cadeia da polimerase (PCR).....	31
2.8.2.3	Análise do Líquido Cefalorraquiano.....	31
2.8.2.3.1	<i>Avaliação da Barreira Hemato-liquórica</i> .....	32
2.8.2.3.2	<i>Síntese Intratecal de IgG Total</i> .....	32
2.8.2.3.3	<i>Síntese Intratecal de IgG anti-HTLV-I</i> .....	33
2.8.2.4	Ressonância Magnética.....	33
2.8.2.5	Potenciais Evocados.....	35
2.9	TRATAMENTO.....	35
3	<b>JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b> .....	38
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	39
5	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	40
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	40
5.2	PACIENTES.....	40
5.3	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	41
5.4	LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS.....	41

6	<b>RESULTADOS</b> .....	42
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	47
8	<b>CONCLUSÃO</b> .....	53
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

A mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) de caráter progressivo e incapacitante. As manifestações neurológicas mais comuns consistem em: paraparesia espástica, distúrbios esfincterianos e alterações sensitivas. (OSAME,1990) Predomina no sexo feminino e na idade adulta. (NAKAGAWA et al.,1995) Sua etiologia baseia-se na infecção pelo retrovírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-I), que também está associado à leucemia de células T do adulto. Outras síndromes clínicas associadas ao HTLV-I são uveíte (MOCHIZUKI et al., 1996), polimiosite (MORGAN et al., 1989), tireoidite, síndrome de Sjogren (NISHIOKA et al., 1996), alveolite e dermatite infecciosa (LA GRENADE et al., 1996). A transmissão ocorre por atividade sexual, hemotransusão, aleitamento materno e uso de seringas contaminadas. O diagnóstico, conforme critérios de Osame (1990), se baseia no quadro clínico e na demonstração de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no líquido cefalorraquiano (LCR). O exame de LCR é caracterizado por leve pleocitose, síntese intratecal de IgG e presença de anticorpos para HTLV-I (SPINA-FRANÇA et al., 1990).

O estudo de imagem através da ressonância magnética (RM) representa outro exame complementar que se destaca como método de fundamental importância, facilitando o diagnóstico diferencial entre HAM/TSP e outras doenças do SNC. RM de medula espinhal encontra-se alterada em 14% dos pacientes com HAM/TSP, sendo a principal alteração atrofia de segmento torácico. Lesões com impregnação de contraste, edema e alterações de sinal são mais encontradas na coluna posterior e lateral, nos segmentos cervical ou torácico. A presença de lesão inflamatória ativa (com captação de contraste) foi relacionada à progressão mais rápida da doença (UMEHARA et al, 2006). No entanto, a normalidade dos exames de imagem não exclui HAM/TSP.

Em áreas endêmicas de infecção pelo HTLV-I, o diagnóstico diferencial entre mielopatias de origem desconhecida e HAM/TSP pode ser difícil, principalmente quando se trata de mielopatias crônicas, lentamente progressivas, como por exemplo, a esclerose múltipla forma progressiva primária (EMPP) que pode apresentar um curso clínico indistinguível da HAM/TSP. Em pacientes com

diagnóstico provável de EM e que também apresentam anticorpos anti-HTLV-I é de fundamental importância a pesquisa de marcadores imunológicos e virais no SNC.

Frente às dificuldades diagnósticas em áreas endêmicas e ao caráter progressivo e incapacitante da HAM/TSP, em 2006, neurologistas brasileiros se reuniram com o intuito de discutir e propor um modelo modificado para o diagnóstico de HAM/TSP de acordo com os sintomas da mielopatia e achados sorológicos, e/ou detecção do ácido desoxirribonucléico (DNA) viral no sangue e/ou no LCR. A meta da reunião consistia na revisão das diretrizes já existentes e na elaboração de critérios mais precisos para melhor definição diagnóstica principalmente de pacientes em estágio inicial da doença e naqueles em que o quadro clínico não é completo. A nova proposta estabelecida classifica o diagnóstico em três níveis: definido, provável e possível de acordo com o critério de Castro-Costa et al., (2006).

Este estudo visa à comparação entre os critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006) para o diagnóstico da HAM/TSP e à análise do nível de concordância entre ambos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA: MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I

### 2.1 DEFINIÇÃO

A Mielopatia associada ao HTLV-I é uma doença inflamatória do SNC de início insidioso e de evolução lentamente progressiva.

Em 1985, Gessain e cols. identificaram anticorpos anti-HTLV-I no soro de 17 pacientes com Paraparesia Espástica Tropical (TSP) na Martinica e sugeriram o vírus como possível agente causal. Osame e cols. (1986) relataram uma doença semelhante no Japão, denominando-a Mielopatia associada ao HTLV-I (HAM), considerando inadequada a expressão “tropical” para um país de clima temperado. Posteriormente, Román e Osame (1988) concluíram tratar-se de uma mesma doença que, desde então, passou a ser denominada HAM/TSP. No Brasil, Castro-Costa e cols. (1989), relataram 10 casos suspeitos de TSP em Fortaleza, sem a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-I. No mesmo ano, Martins-Castro e cols. (1989) identificaram anticorpos anti-HTLV-I em 37,5% de 16 pacientes com mielopatias crônicas de origem obscura atendidos em São Paulo.

#### Quadro clínico:

Os primeiros sinais e sintomas costumam ser observados a partir da quarta década de vida, embora alguns casos tenham sido descritos em pacientes na faixa etária infanto-juvenil (OSAME et al., 1986). A idade de início dos sintomas pode estar relacionada à velocidade de progressão da doença. Os pacientes com início dos sintomas após os 60 anos apresentam evolução mais rápida quando comparados àqueles com início antes dos 15 anos de idade, cuja progressão é mais lenta. É três vezes mais prevalente em mulheres (NAKAGAWA et al., 1995).

HAM/TSP é caracterizada por acometimento medular, preferencialmente de segmento torácico. Lombalgia constitui um sintoma comum e precoce, acompanhada de diminuição gradual da força em membros inferiores (MMII) e sintomas sensitivos leves, como parestesias. Durante a evolução surgem queixas autonômicas do tipo urgência miccional, incontinência ou retenção urinária,

constipação intestinal, impotência. Ocasionalmente pode haver comprometimento do sistema nervoso periférico associado (KIWAKI et al., 2003).

O exame neurológico revela espasticidade, hiperreflexia profunda, clônus nos pés, e sinal de Babinski, além de comprometimento da sensibilidade vibratória (OSAME, 1990).

## 2.2 ETIOLOGIA

O vírus linfotrófico de células T humano do tipo I foi primeiramente isolado em linfócitos de um paciente com diagnóstico de linfoma cutâneo de células T em 1980 (POIESZ et al., 1980). O HTLV-I é classificado como um retrovírus do tipo C, pertence à família Retroviridae, subfamília Oncovirinae e tem diâmetro de aproximadamente 100nm. É um vírus que apresenta genoma com duas fitas simples de RNA dentro de nucleocapsídeo envolto por uma membrana lipoprotéica.

Seu ciclo de vida depende da transcriptase reversa. Ao se ligar à superfície celular, o vírus penetra na célula liberando seu conteúdo no citoplasma, onde a fita simples de RNA é transcrita à DNA de fita dupla se integrando ao genoma da célula hospedeira (SANTOS e LIMA, 2005).

O HTLV-I possui três genes estruturais: genes do grupo antigênico (*gag*), polimerase (*pol*) e de envelope (*env*) e dois genes regulatórios: o gen *tax*, responsável por regular a transcrição do genoma viral indiretamente ao interagir com proteínas regulatórias celulares, e o gen *rex* que atua como regulador pós-transcricional do genoma do HTLV-I ao controlar o processamento do RNAm viral (MANDELL, 2005).

Diversos tipos de células podem ser infectados pelo HTLV-I, como linfócitos B, linfócitos T, fibroblastos e monócitos, sendo que há tropismo especial por células T CD4.

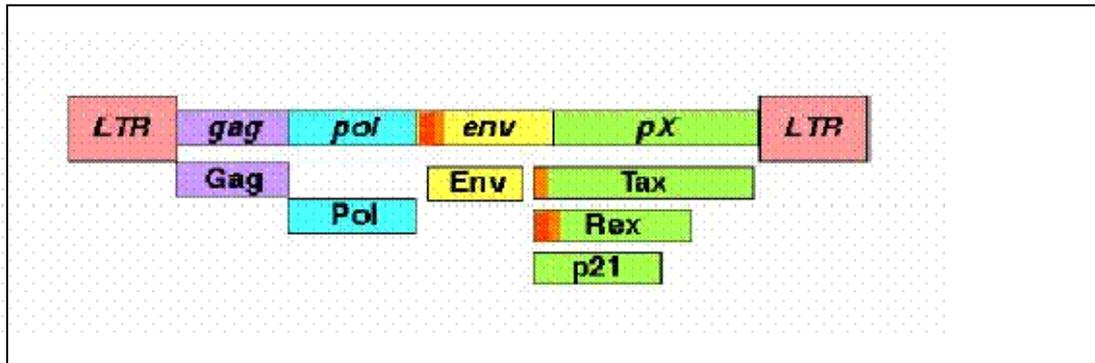


Figura1: Genoma do vírus HTLV-I.

Fonte: [evunix.uevora.pt/HTLV\\_files](http://evunix.uevora.pt/HTLV_files) Acesso em: 20 nov. 2008.

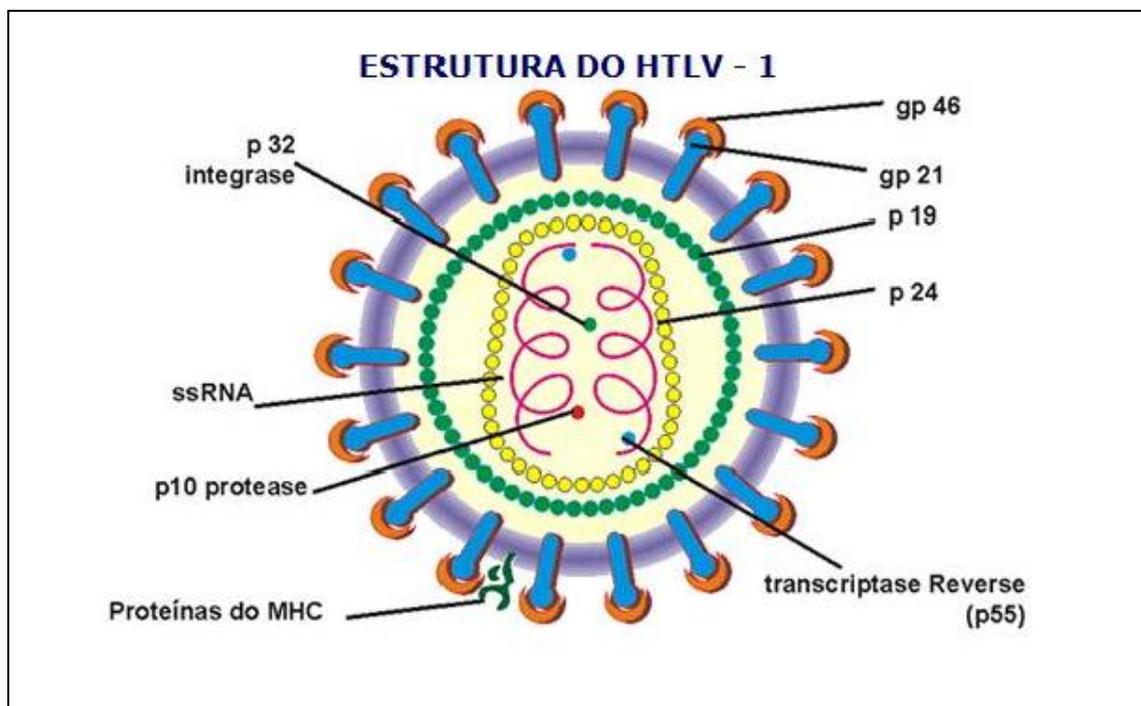


Figura 2: Estrutura do HTLV-I.

Fonte: <http://www.htlv.com.br/index.htm> Acesso em: 24 nov.2008.

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-I no mundo, embora o número exato de infectados não seja conhecido (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; ROMANELLI et al., 2010). As taxas de soroprevalência diferem de acordo com a composição da população, área geográfica e comportamentos de risco individuais. Em um estudo soroepidemiológico no Japão

para identificar anticorpos anti-HTLV-1, foram testados soros de adultos originários de 15 diferentes regiões sendo observada alta prevalência (6 a 37%) em sete regiões, uma no norte e as demais no sudoeste do Japão (KAJIYAMA et al., 1986).

O HTLV-I também é endêmico na África, América Central e do Sul e Melanésia. (BANGHAM et al., 2000; IJICHI e OSAME, 1995). Um estudo realizado na Costa do Marfim revelou soroprevalência de 1,8% para HTLV-1 em adultos da população geral (VERDIER et al., 1989), sendo esta taxa semelhante às observadas em outras regiões, onde a soroprevalência foi de 3,9% no Gabão, 1,7% no Kenya, 1,6% na Libéria, 2,6% na Nigéria, 1,2% no Senegal e 3,2% no Zaire (HUNSMANN et al., 1984).

HAM/TSP tem sido descrita na Ásia, Oceania, África, América Central e América do Sul, além de Estados Unidos e Europa, onde os pacientes são imigrantes de áreas endêmicas de HTLV-I. A prevalência dessa condição é variável, e mais de 2.000 casos foram descritos no mundo (LEÓN et al., 1997).

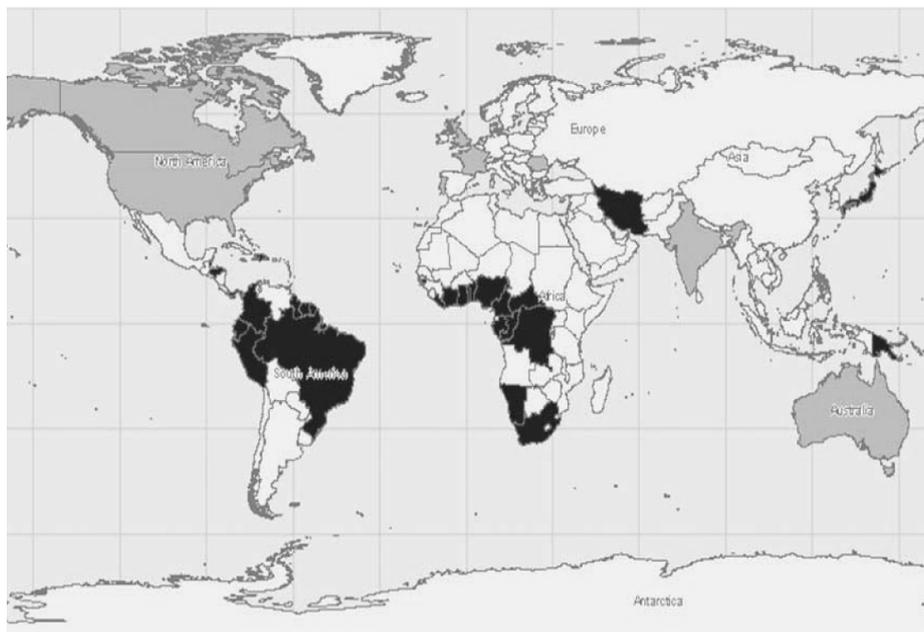


Figura 3: Distribuição do HTLV-1 no mundo- Em preto, as regiões com prevalências entre 1 e 5%, em cinza, as regiões com prevalências abaixo de 1%.

Fonte: PROIETTI et al., 2005.

## 2.4 PREVALÊNCIA DO HTLV-I NO BRASIL

O HTLV-I está presente em todas as regiões brasileiras, com frequências variadas. Os estados da Bahia, Pernambuco e Pará apresentam as maiores prevalências de infecção: Salvador (1,35 – 1,80%), Recife (0,33 – 0,82%) e Belém (1,61%) em doadores de sangue (1989 a 1996). Em 2002, estimativas baseadas em prevalências já conhecidas apontam para cerca de 2,5 milhões de indivíduos infectados pelo HTLV-I no Brasil (CARNEIRO-PROIETTI, 2002).

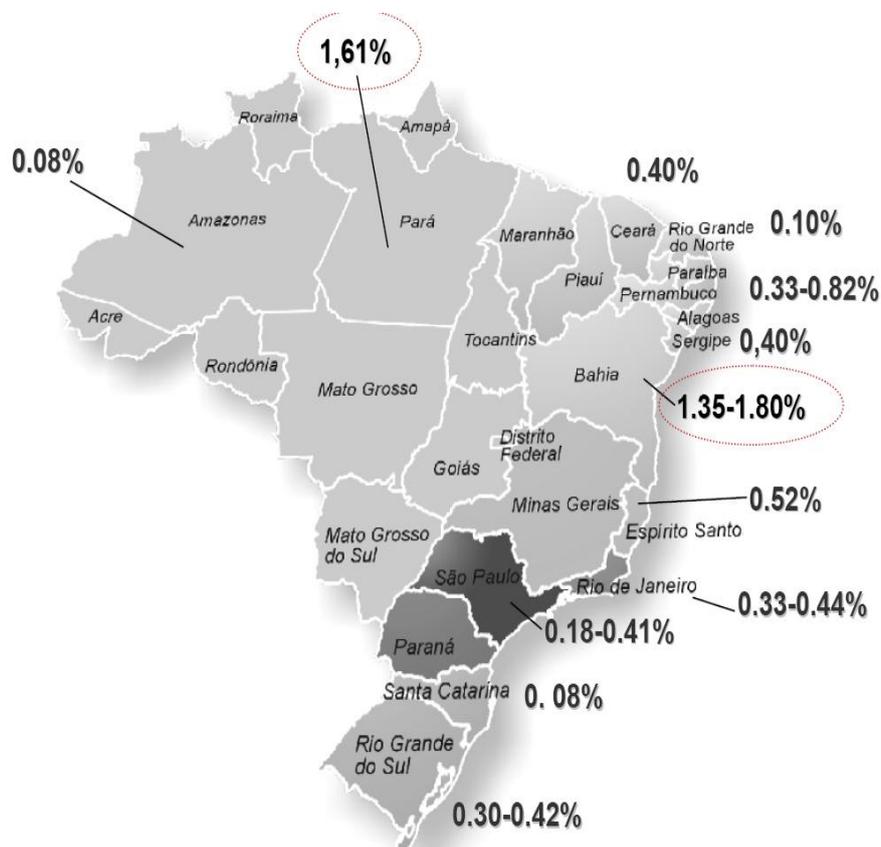


Figura 4: Distribuição do HTLV-1 no Brasil.

Fonte: Disponível em: <http://www.abneuro.org/html/porta/aulas>  
Acesso em 14 fev. 2011

Catalan-Soares e cols. (2005), investigaram num estudo observacional, a prevalência do HTLV-I entre doadores de sangue do sistema público de saúde nacional provenientes de 27 grandes centros urbanos no período de 1995 a 2000.

Apenas 11 centros informaram realizar o teste confirmatório *Western-blot* em amostras positivas pelo método ELISA. As taxas de prevalência variaram de 0,4/1000 em Florianópolis até 10/1000 em São Luiz do Maranhão, mostrando grande heterogeneidade geográfica.

## 2.5 PREVALÊNCIA DE HAM/TSP NO BRASIL

No Brasil, Castro-Costa e cols. publicaram o primeiro trabalho sobre HAM/TSP em 1989. Tratava-se de um estudo com 10 pacientes do Estado do Ceará. Entretanto, estes pacientes não foram submetidos a testes para HTLV-I naquele período. Neste mesmo ano, Castro e cols. (1989), publicaram um estudo envolvendo 16 pacientes brasileiros com mielopatias crônicas de causa indeterminada e um grupo de 13 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla. As amostras de soro foram inicialmente selecionadas pelo método ELISA e resultados positivos, posteriormente confirmados por *Western-blot*. Foi observada alta prevalência de anticorpos anti-HTLV-I na amostra de 16 pacientes. Seis pacientes (37,5%) foram positivos para HTLV-I no primeiro grupo e um (7,6%) no segundo.

Em 1990, Spina-França e cols., realizaram estudo em São Paulo visando verificar anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR de 150 pacientes com desordens neurológicas, particularmente mielopatias. Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com a possível relação entre a doença e presença de anticorpos anti-HTLV-I: ausência de risco (grupo-controle); grupo de risco ocasional; e grupo de risco possível constituído de 56 pacientes com paraparesia ou paraplegia de etiologia não esclarecida. O grupo de risco possível apresentou taxa de positividade de 55,4% para anticorpos anti-HTLV-I.

Na Bahia, Moreno-Carvalho e cols. (1992), realizaram estudo para avaliar a soroprevalência da infecção pelo HTLV-I e sua associação com a TSP. Foram identificados 16 casos com sorologia positiva para HTLV-I em 28 pacientes com TSP, assim como em três cônjuges de pacientes com TSP. Dentre 36 casos que apresentavam outras doenças neurológicas com envolvimento de membros inferiores, apenas um foi anti-HTLV-I positivo. Anticorpos anti-HTLV-I não foram identificados em 26 pacientes que apresentavam cefaléia e em 96 indivíduos saudáveis. Os demais casos incluíram: cinco positivos em 64 prisioneiros, um

positivo em 99 mulheres grávidas e dois positivos em 15 pré-doadores de sangue anti-HIV positivos. A soroprevalência da infecção pelo HTLV-I no grupo estudado foi de 7,63% (28/367), sendo mais elevada em mulheres (13/14) que em homens (3/14) com TSP.

Cavalcanti e cols. (1993) realizaram estudo de quatro gerações de uma família brasileira afro-descendente proveniente da Bahia, a partir de um caso de paraparesia espástica tropical associada à infecção pelo HTLV-I. Houve associação entre infecção e sinais neurológicos subclínicos da doença. Trinta e dois indivíduos foram testados. Infecção foi detectada em oito (25%). Entre os infectados, três apresentavam paraparesia espástica tropical, e quatro, manifestações neurológicas subclínicas.

Numa análise nacional envolvendo cinco regiões do país, Araújo e cols. (1998), mostraram que a maioria dos casos de HAM/TSP provinha das regiões Nordeste e Sudeste (93,2%), com predomínios de mulheres brancas no Sul e Sudeste e de mulheres mulatas no Nordeste. A idade de início da doença era, em média, 42 anos. Os fatores de risco mais comuns nesses pacientes incluíram: doenças sexualmente transmissíveis (30,6%) e hemotransfusões (21,6%).

## 2.6 MODOS DE TRANSMISSÃO

A transmissão do HTLV-I ocorre por via vertical (da mãe para o filho), via horizontal (relações sexuais), via parenteral (hemotransusão) e por uso de agulhas contaminadas (OSAME, 1990). O HTLV é transmitido célula a célula utilizando uma “sinapse viral” induzida, ou seja, o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, facilitando a passagem viral (BANGHAM, 2000; BLATTNER e CHARURAT, 2005).

A principal via de transmissão em áreas endêmicas é a vertical. Ocorre através da amamentação e, em menor proporção, por via transplacentária e pelo canal do parto. Cerca de 25% de filhos de mães infectadas tornam-se infectados. (HINO et al., 1997). A amamentação constitui a principal via de transmissão de mãe para filho. Carga viral, altos títulos de anticorpos e o tempo de amamentação estão fortemente relacionados com a potencialidade da transmissão. No Japão, através de seleção sorológica de gestantes no pré-natal e evitando a amamentação nas

soropositivas, conseguiu-se redução de cerca de 80% da transmissão vertical deste vírus (BITTENCOURT et al., 1998).

Hemotransfusão provavelmente é o modo mais eficiente de transmissão do vírus. No Japão, estudos mostraram que transfusão de sangue total, concentrado de hemácias e plaquetas infectados pelo HTLV-1 resultaram em taxa de infecção de 64% (OKOCHI et al., 1984)

Nos Estados Unidos, desde 1988 é exigida a pesquisa do HTLV-I entre os doadores de sangue. No Brasil, o rastreamento só teve início em 1993 a partir de uma portaria do Ministério da Saúde e desde então surgiu a necessidade dos bancos de sangue de notificar e aconselhar os doadores HTLV-I soropositivos (OLIVEIRA et al., 2007).

A transmissão horizontal ocorre entre parceiros infectados e parece ser mais eficiente do homem para a mulher (STUVER et al., 1993). A infecção adquirida através da atividade sexual é resultado dos linfócitos infectados presentes no sêmen e a contaminação ocorre principalmente na atividade sexual repetida entre homem e mulher (KAJIYAMA et al., 1986). Foram avaliados fatores de risco para transmissão sexual homem-mulher em doadores de sangue soropositivos e suas parceiras de longa duração. Os principais fatores associados incluíram: duração do relacionamento, altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1/2 e carga viral elevada (KAPLAN et al., 1996).

## 2.7 PATOGÊNESE

Noventa e oito por cento dos indivíduos infectados pelo HTLV-I permanecem assintomáticos durante toda a vida (OKOCHI et al., 1984). Somente 1-2% desenvolvem HAM/TSP. Acredita-se que a forma clínica assintomática possa ser consequência de mecanismos imunoprotetores, que conseguiriam criar um equilíbrio nas interações vírus-hospedeiro (OSAME, 1990).

Em 1999, Jeffery e cols., compararam as freqüências de genes polimórficos entre indivíduos assintomáticos e pacientes com HAM / TSP em Kagoshima (sul do Japão). O complexo HLA-A\*02 (HLA-A2) foi associado à proteção contra o desenvolvimento de HAM/TSP e à significativa redução da carga viral em portadores assintomáticos, enquanto o alelo DRB1\*0101 estava relacionado a aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de HAM/TSP, na ausência do efeito protetor do

HLA-A\*02. O estudo sugeriu que o HLA-A\* 02 é eficaz no controle da replicação do HTLV-I, e apoia a hipótese de que a resposta imunomediada ao vírus é um importante determinante do risco de doença.

Infiltração por células mononucleares, degeneração axonal e perda simétrica e generalizada da mielina são os achados microscópicos na HAM/TSP. Lesões inflamatórias são mais graves da porção média à porção inferior da medula torácica. Tais lesões são mais acentuadas em locais com menor suprimento sanguíneo. Na medula espinhal a inflamação predomina na coluna lateral e na porção ventral da coluna posterior da medula. No cérebro, a infiltração inflamatória é distribuída na substância branca profunda (IZUMO et al., 2000; LEVIN; JACOBSON, 1997; IJICHI, 1995).

Izumo e cols. (2000) realizaram estudo histopatológico de quatro casos autopsiados de HAM/TSP visando estabelecer uma relação entre as lesões cerebrais e de medula espinhal. Em dois casos com inflamação crônica ativa na medula, também foi observado infiltração inflamatória perivascular no cérebro. Nos outros dois casos não foi identificada inflamação ativa na medula ou no cérebro.

O mesmo autor também observou que em pacientes com um menor período de doença, células CD4, CD8 e macrófagos estão distribuídos em lesões inflamatórias ativas. Em contraste, em lesões crônicas inativas de pacientes com doença com maior período de duração há predominância de células CD8. A patogênese de doenças relacionadas ao HTLV-I ainda permanece incerta. Na HAM/TSP, há relação com a invasão da célula infectada no SNC, e o desencadeamento de uma resposta inflamatória local crônica. Há três possíveis hipóteses para explicar a fisiopatologia: produção de citocinas por linfócitos CD4, causando lesão das células gliais; autoimunidade, com os linfócitos T reconhecendo antígenos das células do SNC como alvos; e toxicidade direta, com lesão neurológica resultante de ativação crônica e destruição tecidual pela imunidade celular (TAYLOR, 1998).

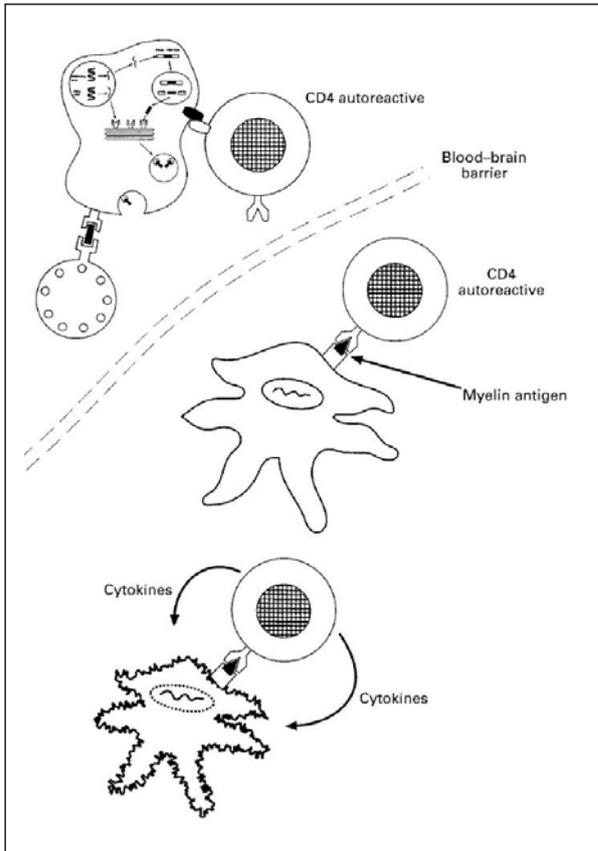


Figura 5: Teoria da autoimunidade. (TAYLOR, 1998).

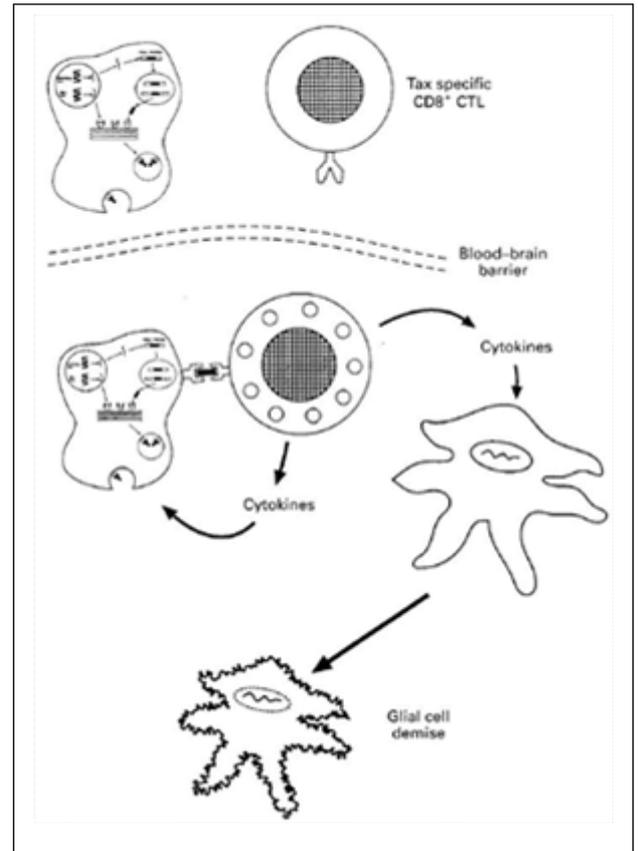


Figura 6: Teoria "Bystander": citocinas direcionadas contra linfócitos infectados causam dano colateral às células gliais. (TAYLOR, 1998)

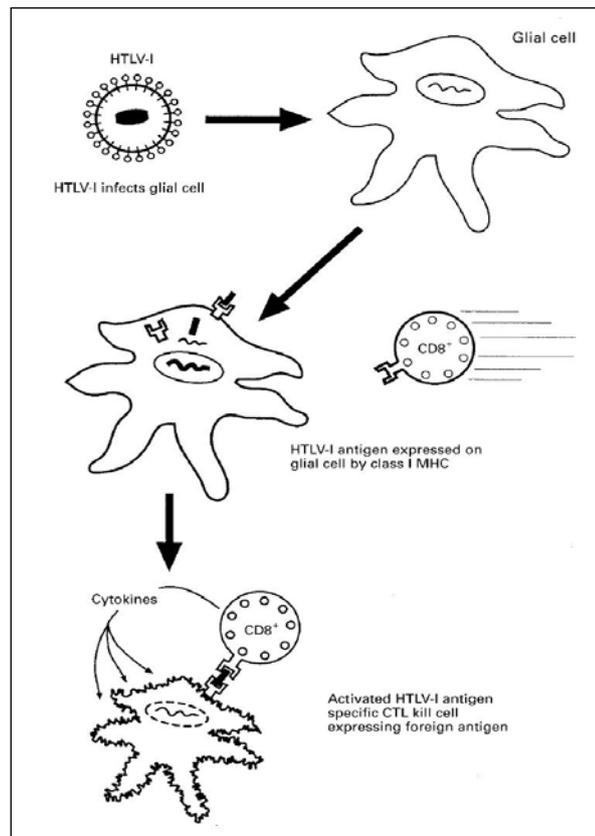


Figura 7: Teoria da toxicidade direta. (TAYLOR, 1998).

## 2.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de HAM/TSP baseia-se na demonstração de paraparesia espástica lentamente progressiva associada à presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e no LCR (OSAME, 1990). O quadro clínico completo de paraparesia espástica nem sempre é observado nas avaliações iniciais. Sintomas ou sinais isolados podem ser as únicas evidências nas fases iniciais da doença.

Os critérios diagnósticos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006), são apresentados nos quadros 1, 2 e 3.

<b>Crítérios Clínicos</b>
<b>Incidência pela idade e sexo</b>
Predomina nas mulheres, ocasionalmente visto em crianças.
<b>Início</b>
Normalmente insidioso podendo ser súbito
<b>Principais manifestações neurológicas</b>
Paraparesia espástica crônica com progressão lenta, algumas vezes permanecendo estática após a progressão inicial.
Fraqueza de membros inferiores, principalmente proximal
Distúrbios esfinterianos da bexiga, comumente como manifestação inicial, constipação ocorrendo tardiamente; impotência ou diminuição da libido é comum.
Parestesias mais comuns que disestesias
Dor lombar com irradiação para as pernas é achado comum
Palestesia e propriocepção diminuídas
Hiperreflexia de MMII com clônus de pés e sinal de Babinski
Hiperreflexia de MMSS com sinais de Hoffman e Tromner freqüentes; fraqueza pode estar ausente.
Reflexo mandibular exagerado em alguns pacientes.
<b>Achados neurológicos menos freqüentes</b>
Sinais cerebelares; atrofia óptica; nistagmo, paralisia de nervos cranianos; tremores das mãos; reflexo Aquileu diminuído ou ausente. Convulsões; distúrbio cognitivo; demência ou diminuição do nível de consciência são raros.
Atrofia muscular, fasciculações, polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatia craniana, meningite, encefalopatia.
<b>Diagnóstico laboratorial</b>
Presença de anticorpos anti-HTLV-I ou antígenos no sangue e LCR.
LCR pode mostrar leve pleocitose.
Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou no LCR.
Aumento leve ou moderado de proteínas pode estar presente no LCR.
Isolamento viral quando possível do sangue e/ou do LCR.

Quadro 1: Diagnóstico da HAM/TSP segundo recomendações da OMS, 1989

<b>Definido</b>
-----------------

1. Paraparesia lentamente progressiva causada por mielopatia simétrica envolvendo predominantemente os feixes piramidais.
2. Anticorpos anti-HTLV-I no soro.
3. Anticorpos anti-HTLV-I no LCR.
<b>Provável</b>
Mielopatia progressiva (como na definição anterior) em paciente com anticorpos anti-HTLV-I no soro ou no LCR, mas não em ambos, ou uma mielopatia não compressiva não consistente com a definição acima em paciente com anticorpo anti-HTLV-I no soro e no LCR.

Quadro 2: Critérios de Osame (1990)

<b>Definido</b>
1. Paraparesia espástica progressiva não remitente com marcha suficientemente comprometida a ser percebida pelo paciente. Sinais ou sintomas sensitivos podem ou não estar presentes. Quando presentes, eles permanecem sutis e sem nível sensitivo claro. Sinais ou sintomas esfinterianos podem ou não estar presentes.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR confirmados por Western-blot e/ou PCR positivo para HTLV-I no sangue e/ou LCR.
3. Exclusão de outras doenças que se assemelham a HAM/TSP.*
<b>Provável</b>
1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado com ou sem sinais ou sintomas sensitivos, ou bexiga neurogênica apenas confirmada por testes urodinâmicos.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR confirmados por Western-blot e/ou PCR positivo para HTLV-I no sangue e/ou LCR.
3. Exclusão de outras doenças que se assemelham a HAM/TSP.*
<b>Possível</b>
1. Apresentação clínica completa ou incompleta.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR confirmados por Western-blot e/ou PCR positivo para HTLV-I no sangue e/ou LCR.
3. Distúrbios que podem se assemelhar a HAM/TSP* não foram excluídos.

Quadro 3: Critério brasileiro (CASTRO-COSTA et al., 2006) \*esclerose múltipla, meningite carcinomatosa, paraparesia espástica familiar, esclerose lateral primária, síndromes paraneoplásicas, siringomielia, doença de Lyme, deficiência de folato e vitamina B12, doença de Behcet, neurosífilis, neurotuberculose, sarcoidose, mielopatia vacuolar do HIV, colagenoses, mielopatias autoimunes, síndrome de Sjogren, mielopatias tóxicas, esclerose lateral amiotrófica, mielopatias parasitárias, compressão medular, mielopatias endêmicas regionais com manifestações clínicas semelhantes (incluindo neuroesquistossomose e neurocisticercose).

### 2.8.1 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da HAM/TSP inclui várias outras causas de mielopatias: processos carenciais (deficiência vitamina B12 e folato), compressivas (tumoriais, espondilóticas), vasculares, tóxicas (etilismo), metabólicas (diabetes mellitus, disfunções tireoidianas), autoimunes (esclerose múltipla, colagenoses, doenças paraneoplásicas), infecciosas e parasitárias (sífilis, HIV, esquistossomose), hereditárias (paraparesia espástica familiar), esclerose lateral primária (CASTRO-COSTA et al., 2006). A definição diagnóstica pode ser difícil em pacientes infectados pelo HTLV-I que apresentam mielopatias com curso clínico semelhante ao da HAM/TSP, principalmente em áreas endêmicas.

## 2.8.2 Exames complementares

### 2.8.2.1 Testes sorológicos

#### *Teste de Triagem*

Para triagem são utilizados o ELISA (“Enzyme Linked Immunonorbent Assay”) ou aglutinação de partículas, que identificam a presença de anticorpos contra o vírus.

#### *Teste Confirmatório*

Resultados positivos ou duvidosos requerem confirmação através do *Western-Blot*, que além de ser utilizado como teste confirmatório, é capaz de diferenciar o HTLV-I do HTLV-II. Fitas de nitrocelulose contendo proteínas virais nativas e proteínas recombinantes específicas são utilizadas neste ensaio, como as proteínas codificadas pelo gene *gag* (p19, p24, p26, p28, p32, p36, p53) e *env* (GD21, gp21, gp46, rgp46-I, rgp46-II). A interpretação do WB é feita pela análise da ausência ou presença de anticorpos contra proteínas virais, revelados no teste como bandas, comparando a intensidade das mesmas com a do controle positivo. São adotados os seguintes critérios: a) negativo: ausência de bandas; b) positivo: presença de pelo menos uma proteína do *env* mais a proteína p24 do *gag*; c) indeterminado: presença de bandas, mas que não se enquadram no critério de positividade (CDC, 1993). As amostras que apresentarem o padrão de positividade

são determinadas como HTLV-I ou HTLV-II dependendo da sua reatividade com as proteínas recombinantes do gene *env* rgp46-I ou rgp46-II, respectivamente (GALLO; DIGGS; HANSON, 1994 apud RIBEIRO, 2009; MANDELL, 2005).

#### 2.8.2.2 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Teste molecular que não depende da produção de anticorpos contra o vírus, uma vez que identifica diretamente o material genético, DNA do vírus. A PCR foi desenvolvida para distinguir os tipos de vírus (HTLV-I e HTLV-II) e para quantificar a carga viral no sangue. É também útil na resolução dos casos indeterminados do *Western-Blot* (MANDELL, 2005).

#### 2.8.2.3 Análise do Líquido Cefalorraquiano

A análise do LCR na HAM/TSP deve incluir, avaliação de rotina (celularidade, proteína e glicose), da barreira hemato-liquórica, determinação da presença de anticorpos anti-HTLV-I, pesquisa de síntese intratecal de IgG e anticorpos específicos anti-HTLV-I (PUCCIONI-SOHLER et al., 2008).

O LCR na HAM/TSP se caracteriza pela presença de reação inflamatória como pleocitose ( $> 4$  células/mm<sup>3</sup>), discreta hiperproteinorraquia, elevado índice de IgG e presença de bandas IgG oligoclonais, sugestivos de síntese intratecal de IgG (OSAME, 1990; SPINA-FRANÇA et al., 1989). Cerca de 1% dos linfócitos apresenta um aspecto atípico semelhante ao encontrado na leucemia de células T do adulto denominado de “flowers cells” (OSAME, 1990). A presença de anticorpos anti-HTLV-I no LCR confirma o diagnóstico. A síntese intratecal de anticorpos específicos reflete a reação imune dirigida ao organismo específico (PUCCIONI-SOHLER et al., 2001).

##### 2.8.2.3.1 Avaliação da Barreira Hemato-LCR

O estudo da relação entre a concentração de albumina no LCR e soro, ou seja, do quociente de albumina LCR/soro (Q Alb), permite a avaliação da função da barreira hemato-LCR (V.R.Q Alb  $\leq 8 \times 10^{-3}$ ) (DEISENHAMMER et al., 2006).

$$Q \text{ Alb} = \text{albumina (LCR)} / \text{albumina (soro)} \times 10^{-3}$$

#### 2.8.2.3.2 Síntese Intratecal de IgG Total

A síntese intratecal de IgG total é determinada quantitativamente através do índice de IgG [Q IgG (LCR/soro)/Q Albumina (LCR/soro)] com V.R. Índice de IgG  $\leq 0,7$ , ou pelo diagrama de quocientes, segundo Reiber e Felgenhauer (1987) (Figura 8). Estas se baseiam na relação entre o quociente da concentração de IgG e o de albumina LCR e soro.

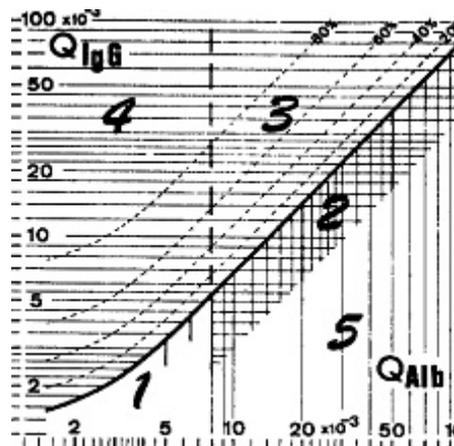


Figura 8: Diagrama de quocientes: Quociente limite – 0mg/L de síntese local de anticorpo. A síntese local para valores acima da linha limite é avaliada em mg/l. A linha pontilhada apresenta os valores IgG (log) em % da concentração de IgG no LCR. 1. Normal; 2. Disfunção da barreira hemato-LCR; 3. Síntese intratecal de IgG + disfunção da barreira hemato-LCR; 4. Síntese intratecal de IgG.

Fonte: Reiber; Felgenhauer, 1987.

Outro teste utilizado para verificação da síntese intratecal de IgG consiste na pesquisa de bandas IgG oligoclonais no LCR em paralelo ao soro, pelo método qualitativo de focalização isoeletrica (FIE). Esse método apresenta sensibilidade superior aos métodos quantitativos (índice de IgG e diagrama de quociente). As

bandas representam frações oligoclonais de IgG sintetizadas no SNC por linfócitos localizados próximos às áreas de desmielinização, em resposta à presença contínua de um antígeno único e altamente específico, no caso de infecção pelo HTLV-I (DEISENHAMMER, 2006).

#### 2.8.2.3.3 *Síntese Intratecal de IgG anti-HTLV-I*

A demonstração da síntese intratecal de anticorpos específicos contribui como suporte ao diagnóstico das enfermidades neurológicas, diferenciando a fração de anticorpos provenientes do sangue daquela sintetizada no SNC. (REIBER; FELGENHAUER, 1987).

O índice de anticorpo específico (Antibody index ou AI) é um método quantitativo para avaliação da síntese intratecal de anticorpo específico. Consiste na relação entre o quociente LCR/soro da concentração do anticorpo específico (analisado por ELISA) e o quociente LCR/soro da concentração de albumina ou imunoglobulina, dependendo da função da barreira hemato-LCR.  $AI \geq 1,5$  é indicativo de síntese intratecal de anticorpo específico. Esta pode, também, ser determinada pela comparação entre amostras de LCR e soro diluído para a mesma concentração de IgG do LCR, por meio de métodos qualitativos como imunoblot, radioimunoprecipitação (RIPA) e focalização isoeletrica (FIE) (PUCCIONI-SOHLER, 2008).

#### 2.8.2.4 **Ressonância Magnética**

Ressonância Magnética (RM) se destaca como método de imagem de fundamental importância, facilitando o diagnóstico diferencial entre HAM/TSP e outras doenças do SNC, tais como esclerose múltipla.

Os achados mais comuns na RM de pacientes com HAM/TSP são atrofia de medula torácica e lesões hiperintensas da substância branca periventricular em 50% dos casos (LEVIN; JACOBSON, 1997). Recentemente, casos de HAM/TSP com hiperintensidade em T2 em medula espinhal (níveis cervical e torácico) foram relatados (UMEHARA et al., 2006).

Um estudo que comparou os achados em neuroimagem de 12 pacientes com HAM/TSP, nove assintomáticos e 13 com esclerose múltipla, mostrou que lesões corticais maiores que 6 mm e infratentoriais maiores que 3 mm são indicativas de esclerose múltipla e não de HAM/TSP. Os autores identificaram como lesões mais comuns nos pacientes com HAM/TSP: hipersinal em T2 nas regiões subcorticais e periventriculares e atrofia da coluna torácica. Não houve diferença significativa entre as alterações encontradas nos pacientes com mielopatia e nos HTLV-I positivos assintomáticos (HOWARD et al., 2003).

Em 1995, Kuroda e cols. avaliaram os achados na RM de crânio de 36 pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida ou provável e de 36 pacientes com HAM/TSP. Os resultados mostraram múltiplas lesões de substância branca cerebral na seqüência T2 em 100% dos pacientes com EM e em 84% dos pacientes com HAM/TSP. Os achados na HAM/TSP foram caracterizados por lesões com diâmetro menor que 3 mm que não aumentaram com o tempo e que estavam presentes em substância branca subcortical e profunda. O tamanho e localização das lesões foram semelhantes àquelas encontradas em indivíduos idosos.

Yukitake e cols.(2008) analisaram ressonâncias de medula espinhal em pacientes com diagnóstico de HAM/TSP, relacionando-as com achados clínicos e laboratoriais. 13 pacientes apresentavam atrofia de medula torácica e três pacientes, lesões hiperintensas em T2, sendo um paciente com lesões em nível cervical e torácico, um com lesões em nível cervical e um paciente com lesões apenas em nível torácico. Todos os três com lesões hiperintensas apresentavam paraparesia grave e níveis elevados de IgG no LCR com pouco mais de um ano após o início da doença, o que sugere uma forma maligna de HAM/TSP. Atrofia de medula não foi associada a nenhum parâmetro clínico ou laboratorial. Outro estudo envolvendo perfil clínico e neuroimagem comparou o número e volume das lesões em RM's de pacientes com HAM/TSP e assintomáticos e também não encontrou relação entre o número e volume das lesões com o grau de incapacidade ou com a duração da doença. Apesar dos pacientes com HAM/TSP terem apresentado maior número e volume das lesões, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (MORGAN et al., 2007).

No entanto, Cervilla e cols. (2006), em sua amostra de 30 pacientes com HAM/TSP verificaram atrofia de medula torácica em 87% e de medula cervical em apenas dois pacientes; enquanto 80% dos pacientes apresentaram lesões

hiperintensas no encéfalo, a maioria em região frontal. Neste estudo, pacientes com maior grau de atrofia apresentavam também maior grau de incapacidade funcional.

#### 2.8.2.5 Potenciais Evocados

Potenciais evocados constituem método auxiliar no diagnóstico precoce da HAM/TSP e no diagnóstico diferencial com doenças desmielinizantes.

Num estudo para avaliar a possibilidade de acometimento do nervo periférico e da via sensitiva profunda por Eletroneuromiografia (ENMG) e potenciais evocados somatossensitivos (PESS) na mielopatia por HTLV-I, 85,5% dos casos apresentaram potencial evocado sensitivo alterado. Desses, 50% apresentavam manifestação clínica compatível e 28% apresentavam ENMG compatível com neuropatia periférica tipo sensitivo-motor com padrão axonal ou misto (CRUZ et al., 1998).

Na Bahia, 63 pacientes com HAM/TSP foram avaliados através de PESS e 43 destes através de potencial evocado motor (PEM). Dos estudados por PESS (51/63) 81% apresentavam exame alterado em MMII e 17,5% apresentavam alterações também em membros superiores (MMSS). Nos pacientes avaliados por PEM 81% apresentavam alteração em MMII e 59,5% também em MMSS. (ANDRADE, 2005).

## 2.9 Tratamento

Não há tratamento específico e comprovadamente eficaz para HAM/TSP. Até o momento não há ensaios clínicos metodologicamente adequados.

O tratamento consiste na utilização de corticosteróides. O corticóide parece reduzir a celularidade no LCR e também a carga viral, o que justificaria seu uso, uma vez que a patogênese da HAM/TSP está diretamente ligada à presença do vírus no SNC (LEZIN et al., 2005).

Nakagawa e cols. (1996) observaram num estudo aberto, em que várias drogas foram utilizadas em 200 pacientes com HAM/TSP, resposta moderada a excelente em 69,5% de 131 pacientes submetidos ao uso de prednisolona oral e em

30% (3/10) dos submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona, mas que apesar da boa resposta, os efeitos eram transitórios.

Em um ensaio aberto, Araújo e cols. (1993), identificaram melhora significativa e prolongada após pulsoterapia com metilprednisolona em apenas 1 de seus 23 pacientes. O paciente em questão apresentava apenas 5 meses de evolução, o que sugere maior eficácia do corticóide na fase inicial de instalação do déficit neurológico.

Outra opção terapêutica é o interferon, que além de atividade antiviral, é também um imunomodulatório (TAYLOR, 1998). Yamasaki e cols. (1997), relataram a melhora sustentada do déficit motor de cinco pacientes até 6 meses após tratamento com interferon-alfa em altas doses. Seis pacientes apresentaram redução significativa da carga viral durante o tratamento.

Em 1993, Sheraata e cols. estudaram o uso da zidovudina em altas doses em 10 pacientes com HAM/TSP e observaram discreta melhora do déficit motor em sete pacientes.

Estudos com danazol (200mg 3 vezes ao dia) mostraram eficácia na redução da frequência das micções e na melhora da força muscular. (HARRINGTON et al, 1991).

Plasmaférese (MATSUO et al., 1988), imunoglobulina venosa (KURODA et al., 1991), pentoxifilina (SHIRABE et al., 1997), azatioprina (NAKAGAWA et al., 1996), vitamina C são opções terapêuticas que vem sendo avaliadas, porém são necessários ensaios duplos-cegos, com maior número de pacientes para melhor definição do tratamento específico da HAM/TSP.

O tratamento sintomático tem por finalidade a melhora/manutenção da capacidade funcional e controle das complicações associadas e consiste de fisioterapia motora, antidepressivos tricíclicos, gabapentina ou carbamazepina para dor neuropática e antiespásticos.

A melhor estratégica consiste na prevenção da infecção através da triagem em bancos de sangue, aconselhamento com relação às atividades sexuais, ao uso de seringas descartáveis e ao aleitamento materno.

### **3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO**

HAM/TSP é uma doença crônica com manifestações clínicas que produzem impacto direto na qualidade de vida dos indivíduos. Seus primeiros sinais e sintomas surgem, em geral, na quarta década de vida, acometendo, portanto, uma faixa etária economicamente ativa. O acompanhamento de pacientes com HAM/TSP demanda dos serviços de saúde uma estrutura complexa, com equipe multidisciplinar incluindo neurologistas, equipe de enfermagem, estrutura especial de fisioterapia, psicologia para apoio ao doente e à família, além de laboratório com padronização de técnicas sorológicas e moleculares.

O diagnóstico se baseia em critérios propostos por Osame (1990), de acordo com as diretrizes diagnósticas da OMS (1989). Estes critérios consideram apenas o quadro clínico de mielopatia lentamente progressiva associado à presença de anticorpos anti-HTLV-I no sangue e no LCR. A presença de anticorpos anti-HTLV-I no LCR é pouco específica (especificidade, 56%), pois também pode ser verificada em pacientes HTLV-I positivos sem HAM/TSP (PUCCIONI-SOHLER et al., 2001).

Recentemente, uma nova proposta diagnóstica foi estabelecida por Castro-Costa e cols. (2006). O novo modelo visava à elaboração de critérios mais abrangentes, considerando o quadro clínico da doença em seu início, tais como alterações monossintomáticas, e incluía um novo parâmetro, PCR no sangue e/ou no LCR, além da confirmação da presença de anticorpos anti-HTLV-I pelo teste WB no soro e LCR.

Frente às dificuldades diagnósticas e ao caráter incapacitante desta mielopatia crônica, justifica-se uma revisão detalhada e comparação entre os critérios diagnósticos.

#### **4 OBJETIVOS**

1. Aplicar o critério brasileiro Castro-Costa et al. (2006) em pacientes previamente diagnosticados como HAM/TSP pelo critério de Osame (1990);
2. Analisar o nível de concordância entre os critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006) a fim de avaliar as vantagens do novo critério.
3. Avaliar o critério de Castro-Costa et al. (2006) para o diagnóstico da HAM/TSP.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo com delineamento transversal.

### 5.2 PACIENTES

Dentre 126 pacientes atendidos no ambulatório de neuroinfecção do HUGG/UNIRIO, e incluídos no protocolo de pesquisa, durante o período de março/2007 a março/2010, 33 tiveram o diagnóstico de HAM/TSP (Osame, 1990). Todos os 33 pacientes apresentavam sorologia positiva para HTLV-I pelo método ELISA “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”, confirmados pelo método Western-Blot. Realizou-se análise do LCR (Laboratório de LCR do SPC/HUCFF/UFRJ) com avaliação da citologia, bioquímica, microbiologia, imunologia geral (índice de IgG e quociente de albumina) e específica (VDRL, pesquisa de anticorpos para HTLV-I pelo método ELISA, HIV); além de outros exames complementares: hemograma completo, bioquímica, pesquisa de autoanticorpos reumatológicos, hormônios tireoidianos, vitamina B12 e ácido fólico, sorologia para HIV, hepatite C e sífilis.

Todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada (TC) para avaliação da coluna tóraco-lombar.

Definiu-se a duração da doença como a diferença entre a data do início dos sintomas e a data de admissão no ambulatório de neuroinfecção.

Foi aplicado o critério de Castro-Costa e cols. (2006) nos pacientes previamente diagnosticados como HAM/TSP, segundo Osame (1990).

### 5.3 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Análise do nível de concordância entre os critérios diagnósticos pelo índice kappa, cujos valores variam de zero a um, onde zero significa pouca concordância, 0,41 a 0,60 concordância moderada e 0,81 a 1 concordância excelente.

Originalmente, a descrição do coeficiente kappa visava estabelecer o grau de concordância entre dois avaliadores ao classificarem dois objetos distintos. O índice foi aprimorado, permitindo que dois ou mais observadores classifiquem separadamente uma amostra de objetos utilizando a mesma escala de categorias. Comparou-se os níveis “definido” e “provável” dos critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006). O valor de Kappa foi calculado através do programa kappa.exe (software de uso livre). (CYR e FRANCIS, 1992)

### 5.4 LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido no ambulatório de neuroinfecção do HUGG/UNIRIO em colaboração com o Laboratório de LCR do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ Universidade Federal do Rio de Janeiro – Universidade do Brasil (HUCFF/UFRJ), analisado e aprovado de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUGG (Projeto nº 65/2002). Apoio FAPERJ 2003 e 2011.

## 6 RESULTADOS

De 126 pacientes atendidos no ambulatório de neuroinfecção, e incluídos no protocolo de pesquisa, 33 (26%) apresentavam HAM/TSP. Dentre os 93 restantes, 38% apresentavam neurocisticercose, 19,3% foram diagnosticados com mielopatias, sendo 8,6% mielopatias de etiologia desconhecida, 4,3% compressão medular (tumor e hérnia discal), 2% mielite por dengue, 2% neurosífilis e esquistossomose, 1% mielopatia por deficiência de B12 e 1% paraparesia espástica familiar.

Quarenta e um por cento apresentavam outros diagnósticos (meningites, polineuropatias, pseudotumor cerebral).

Da amostra analisada que consistia de 33 pacientes com HAM/TSP, 20 eram do sexo feminino, idade média  $\pm$ DP de  $54,8 \pm 10$  anos e tempo médio  $\pm$  DP de doença de  $10,5 \pm 7$  anos. A maioria, 60,6%, era natural do Estado do Rio de Janeiro, seguido por Bahia (15%) e outros Estados (24,4%). (Tabela 1)

Fraqueza muscular nos membros inferiores foi o sintoma de apresentação mais comum (100%), seguido de distúrbios esfinterianos (69,7%) e parestesias em MMII (48,5%). Dos sinais e sintomas atuais, paraparesia/espasticidade foi o mais prevalente (100%), seguido de incontinência urinária (67,7%), parestesias em MMII (50%), lombalgia (35,5%), retenção urinária e movimentos involuntários (6,4%).

Os exames laboratoriais foram normais em todos os pacientes, exceto pela sorologia positiva para HTLV-I (Elisa e WB).

O exame do LCR revelou pleocitose ( $>4$  células/mm<sup>3</sup>) e hiperproteínoorraquia (proteína  $> 40$  mg/dl) em 57,6% dos 33 casos, índice de IgG  $\geq 0.7$  (sugestivo de síntese intratecal de IgG) em 56,2%, quociente de albumina  $\geq 8 \times 10^{-3}$  (indicativo de disfunção da barreira hemato-LCR) em 29%. Todas as amostras de LCR foram reagentes para anticorpos anti-HTLV-I.

Ao aplicar os critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006), apenas uma paciente apresentou sinal de Babinski bilateral como sinal isolado e anticorpos anti-HTLV-I no sangue e no LCR, configurando diagnóstico provável de HAM/TSP por ambos os critérios. Trinte e dois pacientes apresentavam paraparesia lentamente progressiva associada a anticorpos anti-HTLV-I no soro e no LCR. O valor de kappa foi igual a 1,0 com concordância completa entre os critérios.

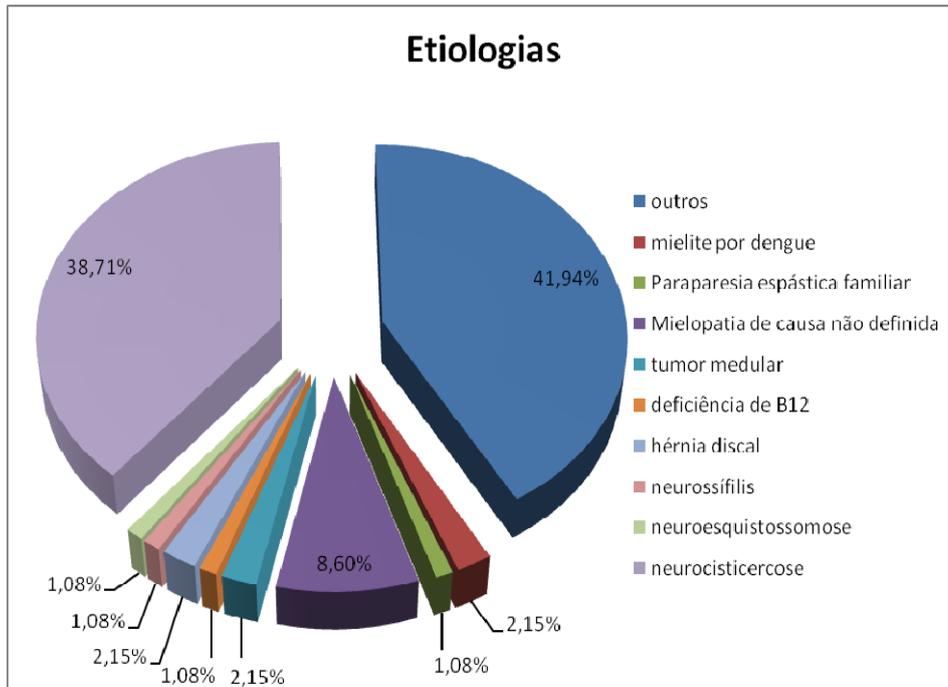


Figura 9: Gráfico dos pacientes atendidos no ambulatório de neuroinfecção (HUGG/UNIRIO) com outras etiologias.

Tabela 1: Distribuição da amostra

Característica	Casos	
	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	13	39,39%
Feminino	20	60,61%
<b>Idade do Início dos Sintomas (em anos)</b>		
Média (desvio-padrão)	44,3 ( $\pm 13,2$ )	
Mediana	45,5 (9 - 73)	
<b>Duração da doença (em anos)</b>		
Média (desvio padrão)	10,51 ( $\pm 7,42$ )	
Mediana	10 (1-26)	

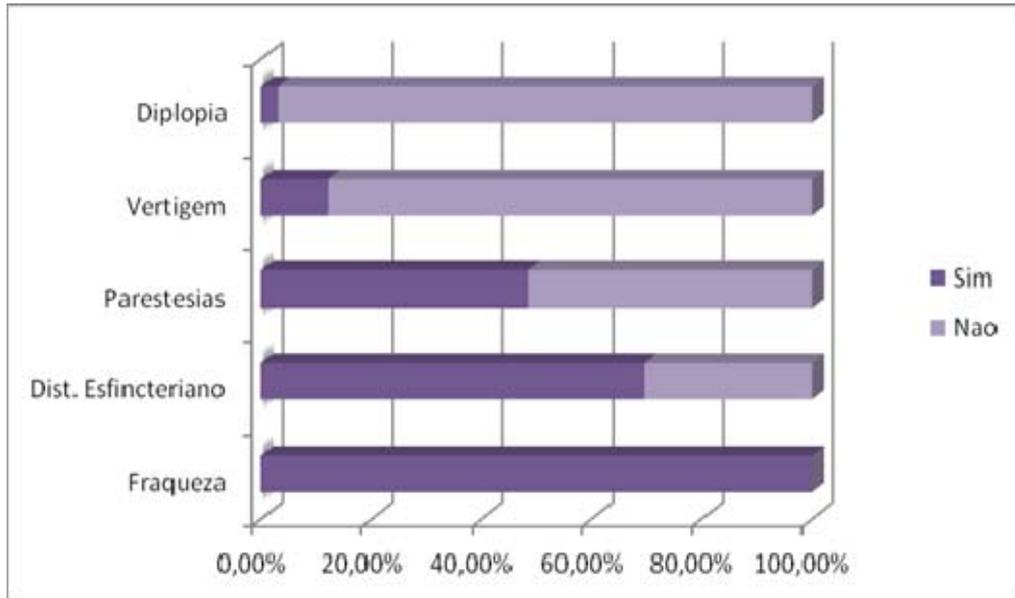


Figura 10: Sintomas de apresentação da HAM/TSP

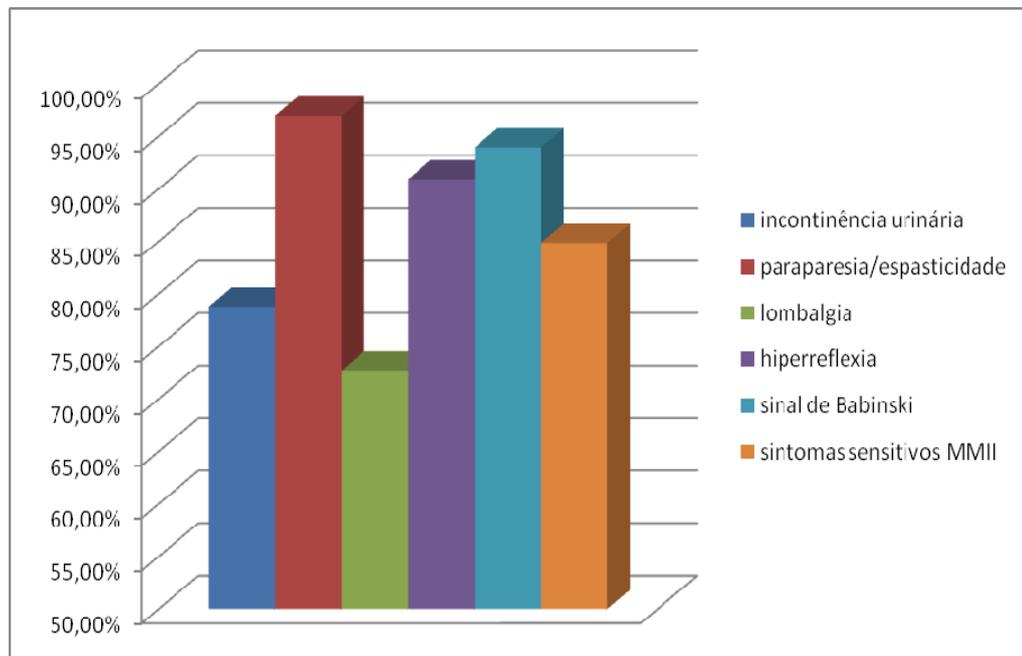


Figura 11: Sinais/sintomas atuais dos pacientes com HAM/TSP

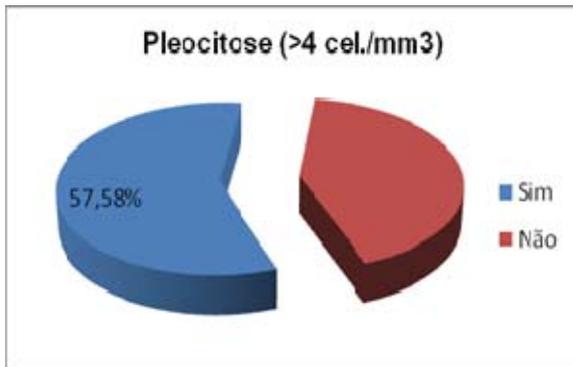


Figura 12: Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram pleocitose

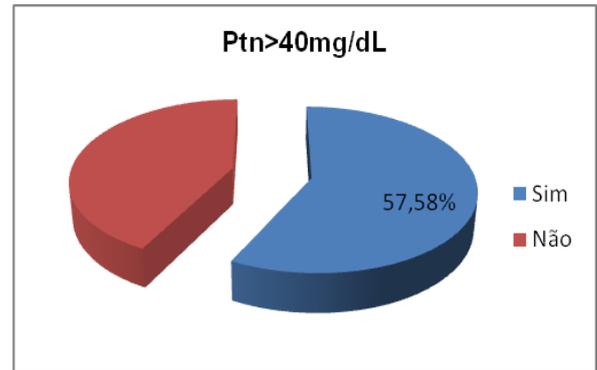


Figura 13: Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram hiperproteinorraquia

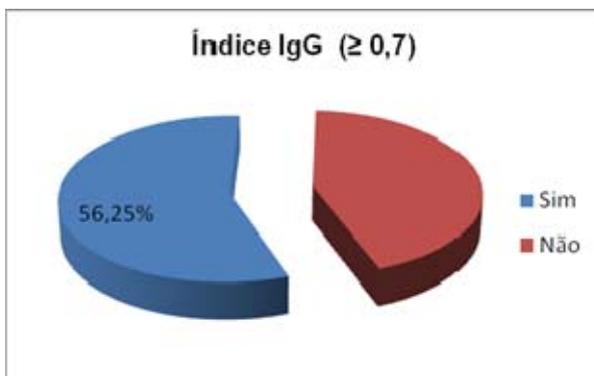


Figura 14: Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram aumento do índice de IgG

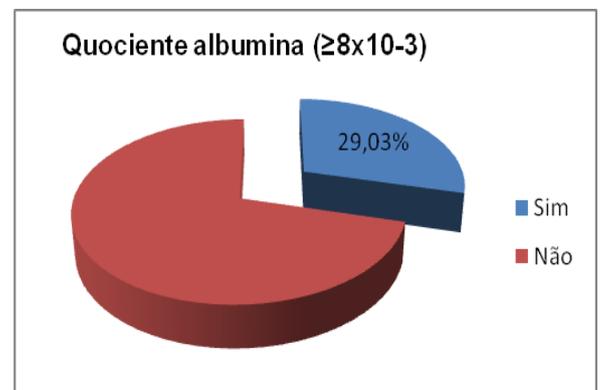


Figura 15: Gráfico demonstrando os pacientes que apresentaram Q alb ≥ 8 x 10<sup>-3</sup>

## 7 DISCUSSÃO

A mielopatia associada ao HTLV-I é uma enfermidade da medula espinhal de evolução crônica, lentamente progressiva, com predomínio torácico. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1 (MORENO-CARVALHO et al., 1992). Os sintomas mais frequentes são fraqueza assimétrica em MMII, lombalgia, incontinência urinária. O exame neurológico revela paraparesia espástica associada a sinais piramidais como hiperreflexia, sinal de Babinski e Hoffman, clônus de pés. Alterações da sensibilidade, principalmente de predomínio distal, podem estar presentes. Em nosso estudo, observamos que a maioria dos pacientes era proveniente do Rio de Janeiro (60,6%), predomínio de mulheres (60,6%), média de idade  $\pm$  DP de  $54,8 \pm 10$  anos, com fraqueza em MMII sendo o sintoma de apresentação mais comum e paraparesia espástica, o achado mais frequente ao exame neurológico; dados que condizem com a literatura.

Em relação ao diagnóstico da HAM/TSP, no ano de 1988, ocorreu em Kagoshima, Japão, o encontro de um grupo de pesquisadores sobre infecções pelo HTLV-I e doenças associadas, tendo como presidente o Dr. Mitsuhiro Osame. O encontro visou à elaboração de critérios diagnósticos para a doença. O grupo propôs algumas recomendações: divulgação imediata de informações a respeito da HAM/TSP entre médicos do mundo todo, frente à alta prevalência encontrada no Japão, Caribe, América do Sul; vigilância epidemiológica contínua da infecção pelo HTLV-I e doenças associadas; pesquisa e elucidação de co-fatores que pudessem precipitar ou modificar o processo da doença dado a grande ocorrência de doenças associadas ao HTLV-I; desenvolvimento de procedimentos laboratoriais diagnósticos rápidos, sensíveis e padronizados da infecção e determinação dos sorotipos virais. Foram reconhecidos os quatro modos de transmissão: amamentação, hemotransfusão, relação sexual, uso de agulhas contaminadas; incentivou-se o desenvolvimento de regimes terapêuticos para HAM/TSP. Neste encontro ficaram estabelecidas diretrizes diagnósticas para HAM/TSP pela OMS, baseadas em estudos de Osame. Em 1990, Osame descreveu critérios diagnósticos para HAM/TSP, dividindo o diagnóstico em dois níveis: definido e provável. Nossa amostra consiste de 32 pacientes apresentando diagnóstico “definido”, com paraparesia lentamente progressiva e presença de anticorpos anti-HTLV-I no sangue e no LCR; e apenas uma paciente classificada como “provável”, com

anticorpo anti-HTLV-I no sangue e no LCR, e sinal de Babinski bilateral, mas sem paraparesia lentamente progressiva causada por mielopatia envolvendo preferencialmente os feixes piramidais.

Visando à revisão das diretrizes já existentes e à elaboração de critérios diagnósticos mais precisos e completos, neurologistas brasileiros se reuniram em 2006 para discutir e propor um modelo modificado para o diagnóstico de HAM/TSP, de acordo com os sintomas da mielopatia (paraparesia progressiva, sinais ou sintomas sensitivos e esfinterianos), achados sorológicos (presença de anticorpos anti-HTLV-I), e/ou identificação do DNA viral (no sangue e/ou no LCR) e exclusão de outras doenças que se assemelhem à HAM/TSP. Este novo modelo foi elaborado em 2006, por Castro-Costa e cols., baseado nos principais itens das diretrizes diagnósticas da OMS de 1989. A nova proposta classifica o diagnóstico em três níveis: definido, provável e possível. O critério brasileiro permite melhor classificação dos doentes quando comparado aos critérios de Osame e diretrizes da OMS, pois leva em consideração a doença em seu início, quando pacientes podem apresentar sintomas isolados ou poucos sintomas.

O nível “definido” no critério de Castro-Costa e cols. (2006) considera o quadro de paraparesia espástica progressiva e sinais e sintomas sensitivos e esfinterianos que podem ou não estar presentes, associado à presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR confirmados por WB e/ou PCR positivo para HTLV-I no sangue e/ou LCR. Sendo assim, todos os 32 pacientes classificados como diagnóstico “definido” pelos critérios de Osame (1990) foram também classificados no mesmo nível pelos critérios de Castro-Costa et al. (2006).

Nos pacientes classificados como “provável” no critério de Castro-Costa et al. (2006), o quadro clínico é caracterizado por apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado com ou sem sinais ou sintomas sensitivos, ou bexiga neurogênica associado a anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR confirmados por WB e/ou PCR positivo para HTLV-I no sangue e/ou LCR. Somente uma paciente do nosso estudo apresentou sinal de Babinski isolado com anticorpos anti-HTLV-I no sangue e no LCR, sendo, portanto classificada no nível “provável” pelo critério de Castro-Costa et al. (2006) e também pelo critério de Osame (1990).

Desta forma, o índice de concordância entre os critérios de Osame (1990) e Castro-Costa et al. (2006) foi igual a um, demonstrando concordância completa

entre os critérios. Este teste indica que o critério de Castro-Costa et al. (2006) foi tão eficaz quanto o critério de Osame (1990), pois ambos classificaram da mesma forma os 32 pacientes como diagnóstico “definido” e uma mesma paciente como diagnóstico “provável”.

Entretanto, ambos os critérios carecem de marcadores de maior precisão e especificidade para o diagnóstico de HAM/TSP. Faltam exames laboratoriais que diferenciem HAM/TSP, EM e outras doenças neurológicas em pacientes infectados pelo HTLV-I. A identificação de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR de pacientes com esclerose múltipla pode dificultar o diagnóstico de EM, principalmente em áreas endêmicas de HTLV-I. Um estudo do Japão mostrou que 2,8% de pacientes com HAM/TSP são erroneamente diagnosticados como EM (KURODA et al., 1995). HAM/TSP e EM forma progressiva primária são doenças inflamatórias crônicas do SNC, imunomediadas, que cursam com paraparesia espástica lentamente progressiva associada a distúrbios sensitivos e esfinterianos. Pacientes com EM que foram expostos à infecção pelo HTLV-I no passado podem apresentar anticorpos anti-HTLV-I. Howard e cols. (2003) estudaram pacientes com diagnóstico de EM apresentando paraparesia, pacientes com EM sem paraparesia progressiva e pacientes com HTLV-I, e observaram que todos os pacientes com HAM/TSP, EM e 78% dos assintomáticos apresentavam lesões cerebrais hiperintensas na sequência T2. Desta forma, a RM de encéfalo não foi capaz de diferenciar pacientes com EM dos HAM/TSP.

O critério de Castro-Costa et al. (2006) inclui a presença de anticorpos anti-HTLV-I no soro e LCR, confirmados pelo teste WB como um dos parâmetros diagnósticos. WB consiste num importante teste confirmatório para diagnóstico sorológico; no entanto, não está padronizado para uso no LCR, para tal é necessário uma adaptação do teste, o que não consta em bula e não é realizado de rotina. A simples demonstração de bandas no LCR conforme metodologia realizada no soro representa um reflexo da presença das proteínas virais encontradas no sangue, sem apresentar nenhuma relevância clínica para o diagnóstico neurológico. Um estudo prévio avaliou o WB adaptando-o para análise no LCR, através da demonstração da síntese intratecal de anticorpos contra as proteínas do HTLV-I, foram analisadas amostras pareadas de LCR e soro de 14 pacientes com HAM/TSP e de 16 pacientes com outras doenças neurológicas e sorologia negativa para HTLV-I. As amostras de LCR e soro (diluído para mesma concentração de IgG do LCR) foram submetidas ao

teste WB para HTLV-I na diluição 1:2, com solução tampão para *blotting*. Presença de bandas reativas mais intensas no LCR do que no soro ou visualizadas unicamente no LCR foi considerada indicativa de síntese intratecal de anticorpos contra proteínas do HTLV-I. Todas as 14 amostras pareadas (soro e LCR) de pacientes com HAM/TSP apresentaram evidências de síntese intratecal dirigida contra pelo menos uma proteína do HTLV-I. Nos pacientes com outras doenças neurológicas, não foram observadas bandas reagentes para HTLV-I nas 16 amostras pareadas estudadas. O teste apresentou sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 100%. A síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I ocorreu contra as proteínas *env* (GD21 e rgp46-I) e *gag* (p24), por meio da demonstração de bandas específicas em 93% (13/14) dos pacientes, quando analisadas isoladamente (RIBEIRO, 2009).

Como apoio ao diagnóstico da HAM/TSP foi proposto um algoritmo a partir dos resultados de um estudo que envolvia 138 pacientes (81 com HAM/TSP, 44 com outras doenças neurológicas e 13 pacientes com esclerose múltipla) em que se analisou o uso combinado do índice de anticorpo anti-HTLV-I para avaliação da síntese intratecal de anticorpos específicos, e do PCR qualitativo para a determinação da presença do DNA viral no LCR no diagnóstico de HAM/TSP. (PUCCIONI-SOHLER et al., 2001). As amostras foram submetidas à amplificação das seqüências *pol* e *tax* do HTLV-I por PCR juntamente com controles positivos e negativos. Consideraram-se positivas as amostras em que as seqüências *pol* ou *tax* foram identificadas. O índice de anticorpos anti-HTLV-I apresentou sensibilidade de 83% e especificidade de 89% (VPP=95 e VPN=65) para o diagnóstico de HAM/TSP, enquanto PCR no LCR apresentou sensibilidade de 93% e especificidade de 85% para o diagnóstico em todos os pacientes avaliados. O uso combinado do índice de anticorpos anti-HTLV-I e PCR no LCR, apresentou sensibilidade de 74% e especificidade, 100% (VPP=100 e VPN=68). Os resultados mostraram que o uso de ambos os testes positivos confirma o diagnóstico de HAM/TSP com 100% de probabilidade. (PUCCIONI-SOHLER et al., 2001). Com relação ao modelo proposto por Castro-Costa e cols. (2006), foi incluído como parâmetro diagnóstico, PCR no sangue e/ou no LCR, o que proporciona dado adicional no diagnóstico de HAM/TSP (NAGAI et al., 1998). No entanto, PCR isoladamente no LCR apresenta 85% de especificidade (VPP=89 e VPN=90) para o diagnóstico de HAM/TSP, ou seja, apenas o PCR positivo no LCR não confirma o diagnóstico, considerando a

possibilidade de pacientes com HAM/TSP e PCR negativo no LCR, assim como pacientes infectados pelo HTLV-I sem HAM/TSP apresentarem PCR positivo.

Lezin e cols. (2005) propuseram um novo critério diagnóstico ao investigarem a carga viral das células encontradas no LCR comparando com a carga viral de células mononucleares do sangue periférico em 17 pacientes com HAM/TSP e 25 pacientes HTLV-I positivos assintomáticos. Constatou-se que o percentual de células infectadas pelo HTLV-I no LCR foi sempre maior que 10% em pacientes com HAM/TSP, mas não em assintomáticos. O índice da carga viral em células do LCR/células do sangue periférico foi sempre maior que 1 em indivíduos sintomáticos e menor que 1 em assintomáticos. O estudo sugeria que quantificação da carga viral no LCR por PCR proporcionaria um critério adicional consistente para confirmação do diagnóstico de HAM/TSP.

Puccioni-Sohler e cols. (2007) analisaram amostras de sangue periférico e LCR por PCR quantitativo, ou seja, através da quantificação da carga viral, de 39 pacientes soropositivos para HTLV-I. O objetivo era diferenciar pacientes com HAM/TSP de pacientes com diagnóstico de EM HTLV-I positivos. Carga viral elevada no LCR e em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) diferenciou HAM/TSP de outros grupos. A carga viral no LCR e/ou nas células do sangue ou ambos foi mais elevada nos pacientes com HAM/TSP (grupo 1) do que nos pacientes assintomáticos - grupo 2 ( $p < 0.005$ ). Dos quatro pacientes com provável diagnóstico de EM, dois apresentaram elevada carga viral no sangue e no LCR e lesões cerebrais difusas periventriculares hiperintensas em T2, compatível com o diagnóstico de HAM/TSP. Por outro lado, os outros dois pacientes apresentaram carga viral baixa no sangue e no LCR e lesões cerebrais e em medula cervical captantes de contraste, consistentes com o diagnóstico de EM.

A combinação da carga viral de HTLV-I e da síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I é um importante marcador de progressão de doença. Num estudo envolvendo avaliação da carga viral e síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I em 13 pacientes brasileiros com HAM/TSP, verificou-se relação importante entre os sintomas neurológicos e a carga viral no LCR. Pacientes com três anos ou menos de doença apresentavam carga viral mais elevada. Havia uma relação inversa entre o número de cópias virais no LCR e a síntese intratecal de anticorpos para HTLV-I. Quanto mais elevada a carga viral, menor a síntese de anticorpos específicos. A duração dos sintomas foi significativamente menor em pacientes com incapacidade

motora mais intensa e que não sintetizavam anticorpos específicos no SNC, em comparação com os aqueles que apresentavam síntese de anticorpos anti-HTLV-I. Os anticorpos específicos parecem ter efeito protetor, reduzindo a velocidade de progressão da doença em pacientes com HAM/TSP. Pacientes com carga viral alta e sem síntese de anticorpos apresentam evolução mais rápida e um pior prognóstico (PUCCIONI-SOHLER et al., 1999).

Nenhum consenso considera síntese intratecal de anticorpos específicos e níveis de carga viral no LCR como bases diagnósticas. Estes parâmetros são de grande valor no diagnóstico da HAM/TSP, contribuindo para o diagnóstico diferencial entre outras mielopatias de origem inflamatória.

## 8 CONCLUSÃO

Ao compararmos os critérios diagnósticos, observamos elevada concordância ( $\kappa=1,0$ ). Sendo assim, tanto o critério proposto por Castro-Costa et al. (2006) quanto os critérios de Osame (1990) demonstraram boa aplicabilidade. No entanto, a identificação de anticorpos anti-HTLV-I no LCR já constitui um dos critérios diagnósticos para HAM/TSP, e embora seja um parâmetro de elevada sensibilidade, apresenta baixa especificidade. Não há um critério diagnóstico que inclua marcadores laboratoriais capazes de diferenciar HAM/TSP de mielopatias de origem inflamatória. Faz-se necessário a elaboração de novo critério diagnóstico incluindo parâmetros mais específicos. Os estudos mostram a alta especificidade da elevada carga viral no LCR e da presença da síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I nos pacientes com HAM/TSP. Logo, sugerimos a inclusão de ambos marcadores como parâmetro para uma melhor definição do diagnóstico de HAM/TSP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, D.O. Achados dos potenciais evocados somatossensitivos e motores na mielopatia associada ao HTLV-I. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol.63, n.3-A, p.652-655, 2005.

ARAÚJO, A.Q.C.; AFONSO, C.R.; LEITE, A.C.B.; DULTRA, S.V. Intravenous methylprednisolone in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol. 51, p.325-328, 1993.

ARAÚJO, A.Q.C.; ANDRADE-FILHO, A.S.; DE CASTRO-COSTA, C.M.; MENNA-BARRETO, M.; ALMEIDA, S.M.; HAM/TSP BRAZILIAN STUDY GROUP. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**. vol.19, p.536-541,1998.

BANGHAM, C. R. M. HTLV-1 infections. **Journal of Clinical Pathology**. vol.53, p.581-586, 2000.

BITTENCOURT, A. L. Vertical Transmission of HTLV-I/II: A Review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. vol.40, p.4,1998.

BLATTNER, W., CHARURAT, M. Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II. In MANDELL, BENNET, DOLIN. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 6th ed. Elsevier. p.1-5, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J. G. R.; CATALAN-SOARES, B. C; MARTINS, M. L.; BRITO-MELO, G. E. A.; MARTINS-FILHO, O. A.; PINHEIRO, S. R.; ARAÚJO, A. Q. C.; GALVÃO-CASTRO, B.; POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; GUEDES, A. C.; PROIETTI, F. A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. vol.35, p.499-508, 2002.

CASTRO, L. H. M.; CHAVES, C. J.; CALLEGARO, D.; NÓBREGA, J. P. S.; SCAFF, M. HTLV-I associated Myelopathy in Brazil. A preliminary report. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol. 47, p.501-502, 1989.

CASTRO-COSTA, C. M.; SALGUEIRO, M. R.; CARTON, H.; VALE, O. C.; ARRUDA, A. M. Tropical Spastic Paraparesis in Northeastern Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol. 47, p.134-138,1989.

CASTRO-COSTA, C. M.; ARAÚJO, A. Q. C.; BARRETO, M. M.; TAKAYANAGUI, O. M.; SOHLER, M. P.; SILVA, E. L. M.; PAULA, S. M. B.; ISHAK, R.; RIBAS, J. G. R.; ROVIROSA, L. C.; CARTON, H., GOTUZZO, E.; HALL, W. W.; MONTANO, S.; MURPHY, E. L.; OGER, J.; REMONDEGUI, C. and TAYLOR, G. P. Proposal for Diagnostic Criteria of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**. vol. 22, p.931-935, 2006.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F., PROIETTI, F. A. Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**. vol. 21, p.926-931, 2005.

CAVALCANTI, M.; FERREIRA JÚNIOR, O.; PUCCIONI, M.; NOVIS, S.; and SCHECHTER, M. HTLV-I Associated Neurologic Manifestations in Four Generations of a Brazilian Family. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**. vol. 6, p.213-217, 1993.

CRUZ, M.W.; CORREA, R. B.; PUCCIONI-SOHLER, M.; NOVIS, S. A. P. Eletroneuromiografia e Potenciais Evocados Somatossensitivos na Mielopatia pelo HTLV-I. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol. 56, p.756-762, 1998.

CYR, L., FRANCIS, K. Measures of Clinical Agreement for Nominal and Categorical Data: The Kappa Coefficient. **Computers in Biology and Medicine**. vol. 22. n. 4. p. 239-246, 1992.

DEISENHAMMER, F.; BARTOS, A.; EGG, R.; GILHUS, N.E.; GIOVANNONI, G.; RAUER, S.; SELLEBJERG, F.; EFNS TASK FORCE. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. **European Journal of Neurology**. vol. 13, n. 9, p. 913-922, 2006.

GESSAIN, A.; BARIN, F.; VERNANT, J.C.; GOUT, O.; MAURS, A.; CALENDER, A; D THÉ, G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**. vol.2, p.407-409, 1985.

HARRINGTON WJ Jr, SHEREMATA WA, SNODGRASS SR, EMERSON S, PHILLIPS S, BERGER JR. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. **AIDS Research and Human Retroviruses**. vol 7, p.1031-1034, 1991.

HINO, S.; KATAMINE, S.; MIYATA, H. ; TSUJI, Y.; YAMABE, T.; MIYAMOTO, T. Primary prevention of HTLV-I in Japan. **Leukemia**. vol.3, p.57-59, 1997.

HOWARD, A. K.; D. LI, K.B.; OGER, J. MRI Contributes to the Differentiation Between MS and HTLV-I Associated Myelopathy in British Columbian Coastal Natives. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**. vol.30, p.41-48, 2003.

HUNSMANN, G.; BAYER, H.; SCHNEIDER, J.; SCHMITZ, H.; KERN, P.; DIETRICH,M.; BÜTTNER, D.W.; GOUDEAU, A.M.; KULKARNI, G.; FLEMING, A.F. Antibodies to ATL/HTLV-1 in África. **Medical Microbiology and Immunology**. vol. 173, n. 3, p. 167-170, 1984.

IJICHI, S.; OSAME, M. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP): Recent Perspectives. **Internal Medicine**. vol.34, p.8, 1995.

IZUMO, S.; UMEHARA, F.; OSAME, M. HTLV-I-associated myelopathy. **Neuropathology**. vol.20, p.65-68, 2000.

JEFFERY, K. J. M.; USUKU, K.; MATSUMOTO, W. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. vol.96, p.3848-3853, 1999.

KAJIYAMA, W.; KASHIWAGI, S.; NOMURA, H.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; IKEMATSU, W. Seroepidemiologic study of antibody to adult T-cell leukemia virus in Okinawa, Japan. **American Journal of Epidemiology**. vol.123, p.41-47, 1986.

KAPLAN, J.E.; KHABBAZ, R.F.; MURPHY, E.L.; HERMANSEN, S.; ROBERTS, C.;LAL, R.; HENEINE, W.; WRIGHT, D.; MATIJAS, L.; THOMSON, R.; RUDOLPH, D.;SWITZER, W.M.; KLEINMAN, S.; BUSCH, M.; SCHREIBER, G.B. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. Retrovirus epidemiology donor study group. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**. vol. 12, n. 2, p.193-201, 1996.

KIWAKI, T.; UMEHARA, F; ARIMURA, Y.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; ITOH, K., OSAME, M. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. **Journal of the Neurological Sciences**. vol.206, p.17-21, 2003.

KURODA, Y.; TAKASHIMA, H.; IKEDA, A.; ENDO, C.; NESHIGE, R.; KAKIGI, R.; SHIBASAKI, H. Treatment of HTLV-I-associated myelopathy with high-dose intravenous gammaglobulin. **Journal of Neurology**. vol.238, p. 309-314, 1991.

KURODA, Y.; MATSUI, M.; YUKITAKE, M.; KUROHARA, K.; TAKASHIMA, H.; TAKASHIMA, Y.; ENDO, C.; KATO, A.; MIHARA, F. Assesment of MRI criteria for MS in Japanese MS and HAM/TSP. **Neurology**. vol. 45, p.30-33, 1995.

LA GRENADE, L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present, and future. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**. vol. 13, p. 46-49, 1996.

LEÓN-S, F.E.; DE CASTRO-COSTA, C.M.; GAFFGA, M. Discrepancy, coincidence or evidence in chronic idiopathic spastic paraparesis throughout the world: a meta-analysis of 2811 patients. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol.55, p.530-535, 1997.

LEVIN, M. C.; JACOBSON, S. HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): a chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. **Journal of Neurovirology**. vol.3, p.126-140, 1997.

LEZIN, A.; OLINDO, S.; OLIERE, S.; VARRIN-DOYER, M.; MARLIN, R., CABRE, P.; SMADJA, D.; CESARIE, R. Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Proviral Load in Cerebrospinal Fluid: A New Criterion for the Diagnosis of HTLV-I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis? **The Journal of Infectious Diseases**. vol.191, p.1830-1834, 2005.

MARTINS-CASTRO, L.H.; CHAVES, C.J.; CALLEGARO, D.; NÓBREGA, J.P.S., SCAFF, M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil; a preliminary report. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol.47, p.501-502, 1989.

MATSUO, H.; NAKAMURA, T.; TSUJIHATA, M.; KONISHITA, I.; SATOH, A.; TOMITA, I.; SHIRABE, S.; SHIBAYAMA, K.; NAGATAKI, S. Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. **Lancet**. vol.2, p.1109-1113, 1988.

MOCHIZUKI, M.; ONO, A.; IKEDA, E.; HIKITA, N.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K.; SAGAWA, K.; ITO, K. HTLV-I uveitis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology**. vol. 13, p. 50-56, 1996.

MORENO-CARVALHO, O. A.; SANTOS, J. I.; DI GREGORIO, G.; GALVÃO-CASTRO, B. Evidence of Preferential Female Prevalence of HTLV-I Associated Tropical Spastic Paraparesis in Bahia-Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol. 50, p.183-188, 1992.

MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; MORA, C.; CHAR, G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. **Lancet**. vol. 2, n. 8673, p. 1184-1187, 1989.

MORGAN, D.; CASKEY, M.F.; ABBEHUSEN, C.; OLIVEIRA-FILHO, J.; ARAUJO, C.; PORTO, A.F.; SANTOS, S.B.; ORGE, G.O.; JOIA, M.J.; MUNIZ, A.L.; MARSHALL, I.S.; GLESBY, J.; CARVALHO, E. Brain Magnetic Resonance Imaging White Matter Lesions Are Frequent in HTLV-I Carriers and Do Not Discriminate from HAM/TSP. **AIDS Research and Human Retroviruses**. vol.23, n.12, p.1499-1504, 2007.

NAGAI, M.; USUKU, K.; MATSUMOTO, W.; KODAMA, D.; TAKENOUCI, N.; MORITOYO, T.; HASHIGUCHI, S.; ICHINOSE, M.; BANGHAM, C.R.; IZUMO, S.; 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. **Journal of Neurovirology**. vol. 4, n. 6, p. 586-593, 1998.

NAKAGAWA, M.; IZUMO, S.; IJICHI, S.; KUBOTA, J.; ARIMURA, K.; KAWABATA, M.; OSAME, M. HTLV-I associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **Journal of Neurovirology**. vol.1, p.50-61, 1995.

NAKAGAWA, M.; NAKAHARA, K.; MARUYAMA, Y.; KAWABATA, M.; HIGUCHI, I.; KUBOTA, H.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; OSAME, M. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. **Journal of Neurovirology**. vol.2, n.5, p.345-355, 1996.

NISHIOKA, K., SUMIDA, T., HASUNUMA, T. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. **Arthritis & Rheumatism**. vol.39, p. 1410-1418, 1996.

OKOCHI, K.; SATO, H.; HINUMA, Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. **Vox Sanguinis**. vol.46, n. 5, p. 245-253, 1984.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Importância da Infecção pelo Vírus Linfotrópico T Humano tipo I (HTLV-I), Síndromes Clínicas Associadas e Transmissão Vertical. **Revista de Patologia Tropical**. vol.36, p.17-34, 2007.

OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet**. vol.1, p.1031-1032, 1986.

OSAME, M. Review of WHO Kagoshima Meeting and Diagnostic Guidelines for HAM/TSP in **Human Retrovirology:HTLV**, New York, 1990, p. 191-197.

PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C.; MURPHY, E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**. vol.24, p.6058-6060, 2005.

PUCCIONI-SOHLER, M.; RIOS, M.; BIANCO, C.; ZHU, S. W.; OLIVEIRA, C.; NOVIS, S. A. P.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. An inverse correlation of HTLV-I viral load in CSF and intrathecal synthesis of HTLV-I antibodies in TSP/HAM. **Neurology**. vol.53, p.1335-1339, 1999.

PUCCIONI-SOHLER, M.; RIOS, M.; CARVALHO, S. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. **Neurology**. vol. 57, p.725-727, 2001.

PUCCIONI-SOHLER, M.; YAMANO, Y.; RIOS, M.; CARVALHO, S. M. F.; VASCONCELOS, C. C. F.; PAPAIS-ALVARENGA, R.; JACOBSON, S. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. **Neurology**. vol.68, p.206-213, 2007.

PUCCIONI -SOHLER, M. Infecções Virais do Sistema Nervoso Central. In **Diagnóstico de neuroinfecção com abordagem dos exames do líquido cefalorraquidiano e neuroimagem**. Rio de Janeiro: Ed. Rubio. cap 7. p.95-98, 2008.

REIBER, H.; FELGENHAUER, K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. **Clinica Chimica Acta**. n. 163, p. 319-28, 1987.

RIBEIRO, L.C.P. Avaliação do Teste Western blot para Análise do Líquido Cefalorraquiano na Mielopatia Associada ao HTLV-I / Paraparesia Espástica Tropical. 2009. 84f. Dissertação (Mestrado em Neurologia), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Rio de Janeiro, 2009.

ROMÁN, G.S.; OSAME, M. Identity of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. **Lancet**. vol.1, p.651, 1988.

ROMANELLI, L.C.F.; PAULO CARAMELLI, P.; ANNA BARBARA DE FREITAS CARNEIRO PROIETTI, A.F.C. O vírus linfotrópico de células t humanos tipo 1 (HTLV-I): quando suspeitar da infecção? **Revista da Associação Médica Brasileira**. vol. 56, n.3, p.340-734, 2010.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. vol.41, p.105-116, 2005.

SHIRABE, S.; NAKAMURA, T.; TSUJINO, A.; NISHIURA, Y.; FURUYA, T.; GOTO, H.; SUENAGA, A.; NAKANE, S.; YOSHIMURA, T.; NAGATAKI, S. Successful application of pentoxifylline in the treatment of HTLV-I associated myelopathy. **Journal of the Neurological Science**. vol.151, p. 97-101, 1997.

SPINA-FRANÇA, A.; LIVRAMENTO, J. A; MACHADO, L. R.; GOMES, H. R. HTLV-I antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. vol.48, p.441-447, 1990.

STUVER, S. O.; TACHIANA, N.; OKAYAMA, A. Heterossexual transmission of human Tcell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **Journal of Infectious Diseases**. vol.167, p.57, 1993.

TAYLOR, G. P. Pathogenesis and treatment of HTLV-I associated myelopathy. **Sexually Transmitted Infections**. vol.74, p.316-322, 1998.

UMEHARA. F.; TOKUNAGA, N.; HOKEZU, Y.; HOKONOHARA, E.; YOSHISHIGE, K.; SHIRAISHI, T.; OKUBO, R.; OSAME, M. Relapsing cervical Cord lesions on MRI in patients with HTLV-I-associated myelopathy. **Neurology**. vol.66, p. 289, 2006.

VERDIER, M.; DENIS, F.; SANGARÉ, A.; BARIN, F.; GERSHY-DAMET, G.; REY, J.L.; SORO, B.; LÉONARD, G.; MOUNIER, M.; HUGON, J. Prevalence of antibody to human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) in populations of Ivory Coast West Africa. **Journal of Infectious Diseases**. vol.160, p. 363, 1989.

YAMASAKI K, KIRA J, KOYANAGI Y, KAWANO Y, MIYANO-KUROSAKI N, NAKAMURA M, BABA E, SUZUKI J, YAMAMOTO A, YAMAMOTO N, KOBAYASHI T. Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. **Journal of the Neurological Science.** vol.147, p.135-144,1997.

YUKITAKE, M, TAKASE, Y, NANRI, Y, KOSUGI, M, ERIGUCHI, M, YAKUSHIJI, Y, OKADA, R, MIZUTA, H, KURODA, Y. Incidence and clinical significances of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy with T2 hyperintensity on spinal magnetic resonance images. **Annals of Internal Medicine.** vol.47, n.21. p.1881-1886, 2008.