



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia (MED-B51)

**Doenças causadas pelo Vírus Linfotrópico para Células T
Humanas tipo 1 na faixa infanto-juvenil em áreas endêmicas e
não-endêmicas: uma revisão sistemática**

Amanda Cunha Kachimareck

Salvador (Bahia)
Março, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl.Tatiana Bonfim Sousa)

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

K11 Kachimareck, Amanda Cunha.

Doenças causadas pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 na faixa infanto-juvenil em áreas endêmicas e não-endêmicas: uma revisão sistemática / Amanda Cunha Kachimareck. – 2016.

34 fl.

Orientador: Achiléa Cândida Lisboa Bittencourt.

Coorientador: Pedro Dantas Oliveira.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Vírus linfotrópico células T Humano. 2. Transmissão. I. Bittencourt, Achiléa Cândida Lisboa. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 578.42



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia (MED-B51)

**Doenças causadas pelo Vírus Linfotrópico para Células T
Humanas tipo 1 na faixa infanto-juvenil em áreas endêmicas e
não-endêmicas: uma revisão sistemática**

Amanda Cunha Kachimareck

Professor orientador: **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**
Orientador tutor: **Pedro Dantas Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2016

Monografia: *Doenças causadas pelo Vírus Linfotrópico para Células T Humanas tipo 1 na faixa infanto-juvenil em áreas endêmicas e não-endêmicas: uma revisão sistemática*, de **Amanda Cunha Kachimareck**.

Professor orientador: **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**
Orientador tutor: **Pedro Dantas Oliveira**

COMISSÃO REVISORA:

- **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Jacy Amaral Freire de Andrade**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, Professora do Departamento de Pediatria Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniel Abensur Athanázio**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.

*Cada homem não é apenas ele mesmo; é também um ponto único singularíssimo, sempre importante e peculiar, no qual os fenômenos do mundo se cruzam daquela forma uma vez só e nunca mais. (extraído do livro “Demian”, de **Hermann Hesse**)*

Aos meus pais, **Claudia Cunha** e **Ricardo Kachimareck**, e avós, **Adevaldo Cunha** e **Iara Souza**.

EQUIPE

- Amanda Cunha Kachimareck, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: amandakachimareck@hotmail.com;
- Professor orientador: Achiléa Candida Lisboa Bittencourt. Correio-e: achilea@uol.com.br;
- Orientador tutor: Pedro Dantas Oliveira. Correio-e: pedrodermato@yahoo.com.br.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Achiléa Candida Lisboa Bittencourt**, pelo exemplo, pela presença constante e pelas substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
- ◆ Ao Doutor **Pedro Dantas Oliveira**, meu Orientador Tutor, pela disponibilidade em ensinar e ajudar sempre que necessário.
- ◆ Aos Doutores **Jacy Amaral Freire de Andrade**, **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi** e **Daniel Abensur Athanázio**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela disponibilidade e atenção ao corrigir este trabalho.
- ◆ À minha colega **Rebeca Fernandes Carvalho**, pela colaboração no levantamento de fontes bibliográficas para este trabalho e parceria no grupo de estudos do HTLV-1.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	16
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
IX. ANEXOS	
•ANEXO I: Critérios maiores para o diagnóstico de DIH	30
•ANEXO II: Critérios diagnósticos para HAM/TSP	31
•ANEXO III: Níveis de verificação de critérios diagnósticos da HAM/TSP	33
•ANEXO IV: Classificação clínica da ATLL	34

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

TABELA 1. Casos publicados de dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 na infância e adolescência	13
TABELA 2. Casos publicados da mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) na infância e adolescência	14
TABELA 3. Casos da literatura de leucemia/linfoma de células T do adulto na infância e adolescência	15

I. RESUMO

FUNDAMENTAÇÃO: A infecção pelo vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é endêmica em algumas regiões do mundo. A transmissão do HTLV-1 dá-se por via vertical ou horizontal. A transmissão vertical ocorre principalmente pela amamentação. Cerca de 10% dos portadores do vírus desenvolvem doenças, como a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) e a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL). **OBJETIVO PRINCIPAL:** Buscar na literatura casos de DIH, HAM/TSP e ATLL na faixa infanto-juvenil e suas distribuições geográficas. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática, de junho de 2014 a dezembro de 2015, utilizando-se, no MEDLINE, Scielo, LILACS e MedCarib, as seguintes palavras-chave: “HTLV AND (child OR childhood OR children OR teen OR teenager OR adolescence OR adolescent OR young OR youth OR juvenile OR pediatric OR paediatric OR pediatrics OR paediatrics OR infant OR infancy)”. **RESULTADOS:** Sobre DIH, foram encontrados 154 casos. Referentes à HAM/TSP, foram encontrados 25 casos. Foram 30 casos encontrados na literatura sobre ATLL. **DISCUSSÃO:** Verificou-se associação de DIH com HAM/TSP em 14,3% dos casos. A ATLL raramente é relatada na infância. O número de casos da ATLL talvez pudesse ser maior se se investigasse a infecção em todos os casos de linfomas-T maduros. Embora a classificação da forma da ATLL seja de primordial importância para prognóstico e tratamento, isto foi encontrado em apenas 50% dos casos. A associação da ATLL com a DIH também é algo que merece ser destacado. **CONCLUSÕES:** O Brasil foi o país no qual foi encontrado o maior número de relatos de HAM/TSP e ATLL. A DIH apresentou grande associação com HAM/TSP e ATLL, sugerindo que esta pode ser um preditor das doenças mais graves. A investigação desta infecção em gestantes é algo a ser colocado em pauta como uma questão de saúde pública.

II. OBJETIVOS DA PESQUISA

PRIMÁRIO:

Buscar na literatura casos de DIH, HAM/TSP e ATLL na faixa infanto-juvenil e suas distribuições geográficas.

SECUNDÁRIO:

Associar a prevalência da infecção pelo HTLV-1 nas diferentes regiões geográficas com a frequência de detecção dessas doenças nessa faixa etária.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus isolado pela primeira vez em 1980 de células T de um linfoma cutâneo, tendo sido, em 1981, correlacionado a um linfoma descrito no Japão em 1977.^{1,2}

A infecção por esse vírus é endêmica em algumas regiões do mundo, como Japão, Caribe, África e América do Sul, incluindo o Brasil.³ Em Salvador, capital do estado da Bahia, cuja população em grande parte tem ascendência africana, a prevalência do HTLV-1 é de 1,76% na população em geral.⁴ Por outro lado, dentre os doadores de sangue, a prevalência desta infecção varia nas capitais brasileiras de 0,4 a 10,0/1.000.⁵

A transmissão do HTLV-1 dá-se de modo vertical ou horizontal. Na transmissão vertical, a mãe transfere o vírus para o filho, principalmente, pela amamentação, podendo ocorrer também por via transplacentária ou por contaminação no canal de parto. Já a transmissão horizontal ocorre por contato sexual, transfusão sanguínea ou por compartilhamento de seringas contaminadas por usuários de drogas. Menos frequentemente, a transmissão horizontal pode também ocorrer quando a criança é amamentada por amas-de-leite infectadas.⁶

Dentre os portadores do vírus, cerca de 90% permanecem assintomáticos.⁷ Entretanto, aproximadamente 10% desenvolvem algumas doenças graves, como a dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical – *HTLV-1-associated myelopathy/tropical spasticparaparesis* (HAM/TSP) – e a leucemia/linfoma de células T do adulto – *adult T-cellleukemia/lymphoma* (ATLL) e a uveíte associada ao HTLV-1 (UAH). A DIH e a ATLL já haviam sido descritas anteriormente à descoberta do vírus.^{2,9} Como o HTLV-1 é um vírus de ação lenta no organismo, os trabalhos de revisão acentuam que as doenças causadas por ele constituem, com exceção da DIH, doenças da vida adulta.^{9,10} Entretanto, casos de ATLL e de HAM/TSP tem sido referidos na faixa infanto-juvenil.¹¹

A DIH é uma forma de eczema descrita pela primeira vez em 1966 por Sweet⁸ em crianças na Jamaica, que ele denominou “dermatite infecciosa”. Posteriormente, Walshe (1967)¹² documentou suas características clínicas e bacteriológicas, e percebeu que as lesões eram infectadas por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus beta hemoliticus*. Entretanto, foi somente em 1990 que La Grenade et al.¹³ correlacionaram a

DIH com a infecção pelo HTLV-1. Posteriormente, em 1998, esta doença passou a ser denominada dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH).¹⁴ Esta dermatite geralmente tem início precoce na infância, após os 18 meses de idade, ocorrendo como lesões eritemato-descamativas, infectadas, crostosas, envolvendo couro cabeludo, pavilhões auriculares, regiões retroauriculares, pescoço, dobras, região inguinal, genitália e outras partes do corpo, apresentando prurido menos intenso que o da dermatite atópica (DA).^{14,15,16} Além disso, o paciente pode apresentar também rinite e/ou blefaroconjutivite. Podem ocorrer ainda pústulas, pápulas eritemato-descamativas ou foliculares e fissuras retroauriculares.¹⁷ Os critérios para seu diagnóstico foram estabelecidos por La Grenade *et al.* (1998)¹⁴ e, recentemente, modificados por Oliveira *et al.* (2012).¹⁷ (Anexo 1 – Critérios maiores para o diagnóstico de DIH). O diagnóstico da DIH é principalmente clínico e o diagnóstico diferencial é feito com dermatite seborreica e a dermatite atópica.¹⁸

A HAM/TSP é uma mielopatia crônica geralmente caracterizada por paraparesia espástica lentamente progressiva, graves distúrbios esfinterianos e discreto envolvimento sensorial.¹⁹ Os sintomas e sinais mais frequentes são fadiga durante a marcha, hiperreflexia, clônus, fraqueza muscular, dor lombar, câibras, dormência e/ou formigamento e sensações disestésicas plantares, comprometendo a qualidade de vida do doente.^{9,19} Acomete, mais frequentemente, pessoas do sexo feminino, iniciando-se aos 46 anos de idade, em média.²⁰ Sendo assim, geralmente infere-se estar associada à infecção adquirida na fase adulta por contato sexual ou transfusão sanguínea.²¹ Entretanto, há relatos bem documentados da doença ocorrendo na faixa infanto-juvenil, em pacientes infectados por transmissão vertical.^{19,22} Por este motivo, Hanchard (2005)²² considerou que a HAM/TSP deve também ser considerada como proveniente de transmissão vertical. Os critérios para diagnóstico da HAM/TSP estão referidos no trabalho de Castro-Costa (2006),²³ considerando as formas definida, provável e possível, a depender das manifestações e de ter ou não excluído outras doenças. (Anexo 2 – Critérios diagnósticos da OMS para a HAM/TSP; Anexo 3 – Níveis de verificação de critérios diagnósticos da HAM/TSP)

A ATLL foi descrita como uma nova doença em 1977, no Japão.² Entretanto, apenas em 1980 foi correlacionada à esta infecção.²⁴ É conhecida por ser uma forma geralmente grave e fatal de leucemia/linfoma e considera-se estar relacionada à transmissão vertical do HTLV-1.²⁵ Como referido, em decorrência do longo período de latência do vírus no organismo, a ATLL manifesta-se na fase adulta, tendo como idade

média de início 57 anos.^{14,26} Apesar disso, há poucos relatos bem documentados na literatura de casos ocorrendo na faixa infanto-juvenil.^{27,28,29}

A ATLL foi classificada por Shimoyama (1991)²⁶ em quatro formas: indolente (*smoldering*), crônica, linfomatosa e aguda. As duas primeiras têm melhor prognóstico em relação às duas últimas. Em 2007, Bittencourt et al.,²⁹ sugeriram que fosse acrescentada a esta classificação uma nova forma, a tumoral primária de pele. A forma indolente pode ser leucêmica e não-leucêmica, a depender do percentual de linfócitos atípicos em filmes de sangue periférico, $\geq 5\%$ ou $< 5\%$, respectivamente. Consideraram-se como formas primárias de pele a indolente não-leucêmica e sem envolvimento pulmonar e a tumoral primária de pele.³⁰ (Anexo 4 – Classificação clínica da ATLL)

Os critérios diagnósticos da ATLL são: 1) Sorologia positiva para HTLV-1; 2) Achado citológico ou histopatológico de leucemia ou linfoma de células-T CD4+/CD25+; 3) Presença de linfócitos T anormais em esfregaços de sangue; e 4) Demonstração de integração pró-viral monoclonal do HTLV-1 sempre que possível.³¹ A demonstração da integração pró-viral monoclonal do HTLV-1 é feita em raros laboratórios e não é acessível a todos os profissionais envolvidos no diagnóstico de ATLL. No entanto, essa técnica é necessária para diagnóstico de casos atípicos, com início muito precoce ou evolução muito prolongada.²⁹

IV. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que foi realizada entre junho de 2014 e dezembro de 2015 em que, seguindo o método Booleano de pesquisa, foram utilizadas, nos bancos MEDLINE, Scielo, LILACS e MedCarib, as seguintes palavras-chave: **“HTLV AND (child OR childhood OR children OR teen OR teenager OR adolescence OR adolescent OR young OR youth OR juvenile OR pediatric OR paediatric OR pediatrics OR paediatrics OR infant OR infancy)”**. Utilizou-se como filtro “Title/Abstract” no PubMed, para buscar os indexados no MEDLINE. Não foram utilizados filtros no Scielo e, nas demais bases, o filtro “Resumo”.

Como critérios de inclusão, foram estabelecidos:

- 1) Artigos cuja população-alvo seja a faixa etária infanto-juvenil, que é entre 0 e 19 anos, seguindo o critério de puberdade da Organização Mundial de Saúde
- 2) Artigos com relato de caso ou série de casos sobre DIH, ATL e/ou HAM/TSP na faixa infanto-juvenil;
- 3) Somente foram incluídos artigos de revisão que tratem da prevalência mundial da infecção pelo HTLV-1, os quais devem ser abrangentes e publicados nos últimos 10 anos e incluindo estudos confiáveis, apenas nas populações em geral, gestantes e doadores de sangue.

Como critérios de exclusão, foram estabelecidos:

- 1) Artigos publicados anteriormente a 1981;
- 2) Artigos completos publicados em línguas que não inglês, português, espanhol e francês;
- 3) Resumos de artigos;
- 4) Artigos de revisão, exceto aqueles sobre prevalência mundial da infecção pelo HTLV-1, publicados nos últimos 10 anos e incluindo estudos confiáveis, apenas nas populações em geral, gestantes e doadores de sangue;
- 5) Casos de infecção pelo HTLV-1 sem estudo sorológico, sem diagnóstico confirmado da doença ou apenas citados sem sua descrição detalhada.

Dessa forma, foram encontrados 657 artigos, que, após a leitura dos títulos reduziram-se a 141 artigos. Dois artigos foram eliminados pela língua em que estavam escritos. Dezesesseis artigos foram retirados por serem repetidos. Assim, após leitura dos resumos dos 125 artigos restantes, permaneceram 62 para serem lidos.

Entretanto, vale ressaltar que ainda foram inclusos artigos retirados de revisões de literatura e de livros que tratam do assunto e da coleção de artigos do grupo de Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo HTLV-1. Portanto, estes números não são os números finais de artigos e/ou fontes de informação.

V. RESULTADOS

Sobre DIH, foram encontrados 20 trabalhos relativos a 154 casos. Cinquenta e nove desses casos foram da Jamaica, 49 do Brasil, 20 da África do Sul, 14 no Peru e 5 do Senegal, sendo que, nos outros países, foram encontradas apenas publicações de casos isolados (Tabela 1). Observou-se predominância do sexo feminino (67/44 – um artigo não traz informação). O início de DIH foi muito precoce em dois casos, um ao 1º mês de vida⁴⁴ e outro ao 2º mês¹⁷. Houve associação de DIH com HAM/TSP em 22 casos.^{13,16,17,32,40,47} Dentre os 59 casos jamaicanos, foi observado apenas um de associação com HAM/TSP,^{13,32} enquanto que, no Brasil, foram observados três casos no Rio de Janeiro⁴⁰ e 17 em 42 casos na Bahia, Brasil.^{16,17}

Referentes à HAM/TSP, na faixa infanto-juvenil, foram encontradas 14 publicações, relativas a 25 casos, 17 dos quais descritos no Brasil e apenas 1 no Japão (Tabela 2). Houve predomínio do sexo feminino (18/7). Há referência a um caso iniciado desde o nascimento,⁴⁹ no qual a mãe também tinha HAM/TSP. Nos demais casos, a idade variou de 7 a 18 anos, sendo que um caso diagnosticado aos 20 anos teve início aos 11 anos de idade.⁵⁵ O tempo de doença, até a publicação do artigo ou o óbito do paciente, variou de 0,25 a 9 anos. Dos 22 pacientes nos quais foi possível obter dados sobre a possível via de transmissão, apenas um não foi amamentado e houve a possibilidade de transmissão por transfusão.⁴⁰ Associação com DIH foi observada em 13 (52%) casos^{19,28,32,40,47} e com ATLL em apenas um caso.²⁸ Desses 25 casos, apenas 6 não tiveram estudo do líquido e foram considerados como prováveis.^{19,48,49,54} Alterações pouco frequentes foram distúrbios cognitivos⁵⁵ e associações com síndrome cerebelar e neuropatia periférica.⁵⁰ Em 5 casos as mães também tinham HAM/TSP.^{19,21,48,49} Em cinco casos havia associação com baixa estatura.^{32,40,51}

Foram 30 casos encontrados na literatura sobre ATLL na faixa infanto-juvenil, dos quais 15 foram descritos no Brasil, 9 no Rio de Janeiro, 5 na Bahia e 1 em São Paulo (Tabela 3). Curiosamente, foram descritos nos EUA 7 casos, sendo que 1 deles foi de origem africana.⁶⁹ No Japão, foram descritos apenas 2 casos.^{58,66} O início mais precoce da ATLL foi aos 2 anos de idade, sob forma de leucemia.²⁷ Foram 16 casos do sexo feminino e 14 do masculino. Em apenas 15 casos houve classificação clínica da doença, com 7 de forma aguda, 3 crônicos, 4 indolentes e um linfomatoso.^{18,28,43,46,56,57,59,61,64,65,68,69,71,72} Houve associação com DIH em 5

casos^{18,28,43,46,65} e com mielopatia em dois.^{28,71} Dos 29 casos encontrados, em 13 foi pesquisada a integração viral, tendo sido em todos monoclonal. Dos 29 pacientes com evolução conhecida, apenas 10 estavam vivos na época da publicação, com evolução variando de 1,4 a 12 anos, sendo que os dois com maior sobrevida apresentavam a forma indolente.^{18,56}

Tabela 1 – Casos publicados de dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 na infância e adolescência

	Autores	Número de casos	M/F	Idade* ou MI (anos)	Etnia	País	Cidade	Doenças associadas
1	La Grenade et al, 1990; 1995 (Trop Spastic)	14	5/9	8	...	Jamaica	Kingston	HAM/TSP D (1)
2	Tsukasaki et al, 1994	2	1/1	4	Caucasiano	Japão	Nagasaki	ATL na fase adulta
3	Blank et al, 1995	1	1/0	4	Afro-descendente	Colômbia	Cali	-
4	La Grenade et al., 1996 (Am J Genetics)	1	1/0	3	...	Jamaica	Kingston	MN
5	Lenzi et al, 1996	1	0/1	3	Afro-descendente	Brasil	Rio de Janeiro	-
6	La Grenade et al, 1998	43**	Jamaica	Kingston	-
7	Mahé et al, 1999	1	1/0	7	Afro-descendente	República Dominicana***	-	-
8	Maloney et al, 2000	1	1/0	3,3	...	Jamaica	Kingston	-
9	Aquije & Ballona, 2002	14	8/6	4,1	...	Peru	Lima	-
10	Araújo et al, 2002	3	0/3	9,6	...	Brasil	Rio de Janeiro	HAM/TSP D (3)
11	Gabet et al, 2003	1	0/1	10	...	Guiana Francesa	Cayenne	-
12	Clyti et al, 2004	1	0/1	8	...	Guiana Francesa	Cayenne	-
13	Mahé et al, 2004	5	3/2	6,4	...	Senegal	Dakar	-
14	Perez et al, 2007	1	1/0	0,08	...	Chile	Santiago	-
15	Bittencourt et al, 2008	1	0/1	6	Afro-descendente	Brasil	Campinas	-
16	Oliveira et al, 2005; 2012	42	15/27	8,9	Afro-descendente	Brasil	Salvador	HAM/TSP (17) (14D and 3P)
17	Hlela et al, 2013	19	6/13	8	Afro-descendente	África do Sul	Durban	-
18	Webb et al, 2013	1	1/0	7	...	África do Sul	Cape Town	Bronquiectasia
19	Oliveira et al, 2013	1	0/1	19¥	Afro-descendente	Brasil	Salvador	ATLL
20	Steglich et al., 2015	1	0/1	16 €	...	Brasil	Porto Alegre	HAM/TSP D

M, masculino; F, feminino; *, Idade no diagnóstico; MI, Média de idade; ..., sem informação; HAM/TSP, Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical; D, definido; ATL, Leucemia/linfoma de células T do adulto; MN, manifestações neurológicas; **, Sete casos em adultos foram excluídos; ***, Diagnóstico em Guadalupe, França; P, provável; ¥, Desde os três anos de idade; €, doença desde a infância precoce.

Tabela 2 – Casos publicados da mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) na infância e adolescência

	Autores	País	Cidade	Sexo/Idade *	Etnia	Tempo de doença (anos)	Provável transmissão	Doenças associadas	HAM/ TSP
1	Zaninovic, 1987 ‡	Colômbia	Valle	M/13	Afro- descendente	...	AMA	-	P
2	McKhann et al, 1989‡	Colômbia	Cali	M/13	...	3	AMA	-	D
3	La Grenade et al, 1995§	Jamaica	Kingston	F/14	DIH**	D
4	Bhigjee et al, 1995‡	África do Sul	Durban	F/+	vertical	-	P
5	Carod-Artal et al, 1999	Brasil	DF	F/13	...	2.5	AMA	€	D
6	Machigashira et al, 2001§	Japão	Kagoshima	F/18	...	3	...	-	D
7	Araújo et al, 2002	Brasil	RJ	F/ 11	Caucasiano	5	AMA	-	D
8	Araújo et al, 2002§	Brasil	RJ	F/12	Caucasiano	...	Transfusões, sem AMA	DIH, tireoidite, síndrome de Sjögren	D
9	Araújo et al, 2002	Brasil	RJ	F/11	Caucasiano	4	AMA	DIH	D
10	Araújo et al, 2002§	Brasil	RJ	F/14	Caucasiano	2	AMA	DIH	D
11	Araújo et al, 2002§	Brasil	RJ	F/17	Caucasiano	8	AMA	DIH	D
12	Muniz AL et al, 2002	Brasil	Salvador	M/15	Afro- descendente	2	AMA	-	D
13	Quintas et al, 2004	Guiné [¥]	...	M/9	...	2	AMA	-	D
14	Primo JR et al, 2005‡‡	Brasil	Salvador	M/10	Afro- descendente	5	AMA	DIH	D
15	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	F/16	Afro- descendente	7	AMA	DIH	D
16	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	F/11	Afro- descendente	2	AMA	DIH	D
17	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	F/12	Afro- descendente	3	AMA	DIH	D
18	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	F/12	Afro- descendente	0.5	AMA	DIH	D
19	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	F/13	Afro- descendente	3	AMA	DIH	P
20	Primo JR et al, 2005	Brasil	Salvador	M/7	Afro- descendente	0.25	AMA	-	P
21	Farré et al 2008	Brasil	Salvador	F/16	Afro- descendente	3	AMA	DIH, ATL	D
22	Kendall et al, 2009	Peru	Lima	F/17	-	P
23	Kendall et al, 2009	Peru	Lima	F/16.	-	P
24	Zorzi et al, 2010	Brasil ^{¥¥}	Salvador	M/20#	...	9	AMA	Distúrbios cognitivos	D
25	Steglich et al., 2015	Brasil	Porto Alegre	F/16	...	3	...	DIH	D

*, Idade ao diagnóstico; HAM/TSP, Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical; ‡, Mãe possui HAM/TSP; M, masculino; ..., sem informação; AMA, Amamentado; -, ausência; P, provável; D, definido; §, baixa estatura; F, feminino; DIH, Dermatite Infecciosa associada ao HTLV-1; **, Bronquiectasia; +, Desde o nascimento; FD, Distrito Federal, Brasil; €, Síndrome cerebelar e neuropatia periférica; RJ, Rio de Janeiro; ¥, Diagnóstico em Portugal; ‡‡, Duas mães possuem HAM/TSP; ATL, Leucemia/linfoma de células T do adulto; ¥¥, Diagnóstico na Itália; #, Início aos 11 anos de idade.

Tabela 3 – Casos da literatura de leucemia/linfoma de células T do adulto na infância e adolescência

	Autores	País	Cidade/Região	Idade[§] /sexo	Etnia	Tempo de doença (m)	Forma clínica	Sobrevida (anos)
1	Vilmer et al, 1985	Itália	Sicília	9/M	...	60	Indolente	Vivo (8)
2	Foucar et al, 1985	EUA	Iowa	16/F	Caucasiano	0.5	Aguda	Óbito (0.1)
3	Ikai et al, 1987	Japão	Okayama	10/F	Vivo (3.6)
4	Ratner et al, 1988	EUA	Illinois	7/F	Afro- descendente	84	Aguda	Óbito (...)
5	Fort et al, 1989	EUA	Flórida	16/M	Afro- descendente	Óbito (0.2)
6	Blank et al, 1993	Colômbia	Cali	17/M	Afro- descendente	...	Linfoma	Óbito (...)
7	Williams et al, 1993	Nigéria	Ibadan	12/M	Afro- descendente
8	Wilks et al, 1993	Jamaica	Kingston	16/F	...	5	...	Óbito (0.3)
9	Broniscer et al, 1996*	EUA	Memphis	16/F	Afro- descendente	0.25	Aguda	Vivo (2.1)
10	Lin et al, 1997 [£]	Romênia	...	12/F	...	48	Crônica	Vivo (5)
11	Ohshima et al, 1997*	Japão	Fukuoka	5/M	Vivo (3.2)
12	Zucker-Franklin et al, 1999	EUA	New York‡	7/M	Afro- descendente	36	...	Vivo (3.1)
13	Bittencourt et al, 2001b* [©]	Brasil	Salvador	13/M	Afro- descendente	24	Indolente	Vivo (12)
14	Barbosa, 1997 [©]	Brasil	Salvador	18/F	Afro- descendente	2	Aguda	Óbito (1)
15	Valle et al, 2001	Brasil	RJ	15/M	Afro- descendente	...	Aguda	Óbito (0.2)
16	Lewis et al, 2001	EUA	Iowa	13/M	...	10	...	Vivo (...)
17	Bittencourt et al, 2001b ^{£©}	Brasil	Salvador	18/F	Afro- descendente	8	Crônica	Óbito (1.9)
18	Pombo de Oliveira, 2002	Brasil	RJ	2/F	Afro- descendente	12	...	Óbito (2)
19	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	18/M	Caucasiano	Óbito (0.6)
20	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	11/M	Afro- descendente	120	...	Óbito (4)
21	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	15/M	Afro- descendente	168	...	Óbito (0.2)
22	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	14/M	Afro- descendente	Óbito (0.5)
23	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	16/F	Caucasiano	Óbito (0.2)
24	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	16/F	Afro- descendente	Óbito (0.2)
25	Pombo de Oliveira, 2002*	Brasil	RJ	7/M	Afro- descendente	72	...	Vivo (3)
26	Mahé et al, 2004 [£]	Senegal	Dakar	17/F	Afro- descendente	24	Crônica	Óbito (0.16)
27	Farré et al, 2008* ^{£§}	Brasil	Salvador	16/F	Afro- descendente	29	Indolente	Vivo (1.4)
28	Lucas et al, 2008 ^{§&}	EUA**	Cidade de Birmingham	16/F	Afro- descendente	36	Aguda	Óbito (<0.2)
29	Oliveira et al, 2013* [£]	Brasil	Salvador	19 ⁺ /F	Afro- descendente	0.5	Aguda	Óbito (0.5)
30	Lage et al, 2012* [~]	Brasil	São Paulo	17/F	...	12	Indolente	Óbito (2,25)

[§], Idade ao diagnóstico; m, meses; M, masculino; ..., sem informação; F, feminino; *, integração pró-viral monoclonal; [£], Associação com Dermatite Infecciosa Associada ao HTLV-1; ‡, nascido em Granada; [©], Incluídos na referência 2007b; RJ, Rio de Janeiro; [§], Associação com Mielopatia Associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical; [&], Perda auditiva; **, de origem africana; +, Início aos 18 anos de idade. ~; estrogiloidíase.

VI. DISCUSSÃO

Muito embora a soroprevalência do HTLV-1 seja bem menor em crianças e adolescentes do que nos adultos,^{4,73} doenças causadas pelo HTLV-1 podem ser observadas nesta faixa etária, embora com menor frequência.^{14,27,74} Ainda assim, em algumas revisões sobre a infecção pelo HTLV-1, não há referência às manifestações precoces da ATLL^{7,75,76,77} e também da HAM/TSP.^{7,75,77}

Diferentemente da HAM/TSP e ATLL, a DIH geralmente ocorre na infância. O maior número de casos publicados de DIH, em ordem de frequência, foi encontrado na Jamaica, Brasil, África do Sul e Peru. Por outro lado, no Japão, onde a infecção pelo HTLV-1 afeta mais pessoas do que nesses outros países, DIH é raramente reportada. A única referência encontrada sobre DIH neste país foi de que, dentre 205 casos de ATLL diagnosticados em Nagasaki, encontraram apenas dois que tiveram história de DIH na infância, respectivamente aos 3 e 5 anos.³³ Este é um dado curioso, já que este país é um dos mais endêmicos para a infecção pelo HTLV-1.

Em contrapartida, na Jamaica, 9,5% de pacientes dermatológicos na faixa infanto-juvenil representam casos de DIH,¹³ o que mostra que a doença é muito frequente neste país.

Chama a atenção que, após os anos 2000 (Tabela 1), não encontramos nenhuma publicação com casos de DIH da Jamaica, sendo que a maioria dos casos publicados a partir dessa data foi do Brasil, África do Sul e Peru. No Peru, por exemplo, dentre 53 portadores do vírus cujas histórias dermatológicas foram obtidas, 23 (43%) relataram DIH.⁵⁴

A acentuada predominância da DIH no sexo feminino, observada nesta revisão, já era referida em trabalhos anteriores.¹⁷ Curiosamente, nesta avaliação, dois pacientes tiveram início muito mais precoce que o inicialmente referido na literatura.^{14,17,44}

Verificou-se, ainda, neste trabalho, associação de DIH com HAM/TSP em 22 casos (14,3%), indicando ser uma associação frequente, principalmente no Brasil. Curiosamente, dentre os 66 casos jamaicanos, foi observado apenas um com desenvolvimento precoce de HAM/TSP³² (Tabela 1), enquanto que, no Brasil, 40% dos casos de DIH desenvolveram mielopatia precocemente.¹⁷

Na forma infanto-juvenil da HAM/TSP, dos 25 casos publicados, 68% foram no Brasil (Tabela 2). Como refere a literatura,⁹ a maioria dos casos foi do gênero feminino

e a metade deles foi associada a DIH. A transmissão da infecção na grande maioria dos casos foi considerada como sendo pela amamentação.

Embora na Tabela 2 esteja incluído um pequeno número de casos de HAM/TSP, há citações na literatura que indicam a ocorrência mais frequente desta doença na faixa infanto-juvenil, que não foram incluídos nessa revisão, por não se ter dados suficientes de cada caso. Como exemplo, Osame et al., em 1987,⁷⁴ observaram 6 pacientes com início da doença abaixo dos 15 anos, referindo que a progressão dos sintomas no grupo com transmissão vertical foi mais longa quando comparada ao grupo com história de transfusão. Posteriormente, em 1993,⁷⁸ este autor, juntamente com outros colaboradores, refere o encontro de 21 casos com início precoce dentre 201 pacientes adultos com HAM/TSP (10,4%).

Também há relatos, em 2001,⁵¹ de 29 pacientes iniciando a doença ainda na infância, dentre um total de 294 pacientes, sendo que a maioria apresentou baixa estatura. Além disso, início precoce da mielopatia foi também observado na República Democrática do Congo, onde em um terço dos pacientes a doença iniciou-se antes dos 20 anos de idade,⁷⁹ e no Brasil, onde há dois registros de diagnóstico de HAM/TSP aos 21 anos de idade.⁸⁰ Um dos casos brasileiros associou-se, inclusive, a ATLL e perda auditiva.⁸⁰ Estes dados mostram que a HAM/TSP de início precoce é bem mais frequente do que observado na nossa revisão de casos.

Entretanto, na literatura, esta doença ainda é considerada como ocorrendo geralmente na fase adulta, através de infecção por transfusão sanguínea ou por via sexual.⁸¹ Apesar disso, como podemos observar nesta revisão (Tabela 2), há pacientes com idades ao diagnóstico variando entre 7 e 17 anos, o que mostra que a HAM/TSP pode se desenvolver precocemente em portadores do vírus infectados por via vertical,^{17,19} o que Osame et al, já consideravam em 1987.⁷⁴ De acordo com Hanchard (2005),²² esta exposição precoce ao HTLV-1 é tão importante quanto a infecção adquirida na idade adulta. Na Tabela 2, como mostrado, com exceção de um caso, a maioria dos casos ocorreu em portadores provavelmente infectados pela amamentação. Em um caso, a transmissão foi vertical, mas não através da amamentação, porque a criança apresentava sintomatologia desde o nascimento.

Por outro lado, apesar de a ATLL ser associada comumente ao modo de transmissão vertical, via amamentação, ela é raramente relatada na infância. Geralmente, é estimado que a ATLL desenvolva-se após um longo período de incubação, sendo a idade média de começo da doença de 60 anos no Japão, 43 anos na

Jamaica e 49 no Brasil.^{26,29,82} No entanto, como observado, a ATLL pode ocorrer muito precocemente. Dos 30 casos coletados da literatura, encontramos 6 casos com menos de 10 anos de idade.

Em relação à prevalência da ATLL por países, chama atenção que, no Japão, onde há regiões muito endêmicas para o vírus, foram descritos apenas 2 casos infanto-juvenis da doença. Neste país, onde se considera existir um sistema de saúde com profissionais preparados para a detecção desta doença, é muito provável que ela seja realmente rara dentre a faixa infanto-juvenil, o que corrobora com seu início ser reconhecidamente mais tardio neste país, pelo menos 10 anos a mais do que na Jamaica e no Brasil.^{29,82}

Já a descrição de 7 casos nos EUA, região onde a ATLL não é endêmica, deve realmente corresponder ao melhor conhecimento da entidade e do seu diagnóstico, comparado à América do Sul, onde apenas um caso foi diagnosticado fora do Brasil (Tabela 4).

Ainda é curiosa a observação de que, até 2002, foram descritos oito casos no Rio de Janeiro, Brasil, num centro Oncológico, e depois não surgiram mais publicações sobre o tema no mesmo estado (Tabela 3). Na Bahia, onde há um centro de Estudos sobre a ATLL, já foram descritos cinco casos. O número de casos talvez pudesse ser maior se houvesse interesse em investigar a infecção em todos os casos de linfomas-T maduros, ainda que em crianças e adolescentes.

Outro dado observado, para o qual vale a pena chamar atenção, é que, embora seja de primordial importância classificar a ATLL, para melhor avaliar seu prognóstico e tratamento, foram encontradas referências à forma clínica em apenas 15 dos 30 casos. Dezesesseis dos casos foram a óbito por períodos que variaram de 0,2 a 5 anos, indicando a gravidade de algumas formas da ATLL.

A associação da ATLL com a DIH também é algo que merece ser destacado, tendo sido observada nessa revisão, bem como em outras referências da literatura. Foi encontrada, neste trabalho, uma associação de mais de 16% dessas doenças. Por outro lado, uma série de casos realizada na Bahia mostra que 37% dos casos de ATLL com envolvimento cutâneo têm uma história sugestiva de DIH na infância.³⁰ Enquanto que, no Japão, há relato de dois casos de ATLL iniciando na idade adulta que também tiveram história sugestiva de DIH na infância.³³

Já a associação de ATLL com HAM/TSP, observada em dois casos, é considerada como rara na literatura. Porém, em um estudo realizado na Bahia, Brasil, 14% dos casos de ATLL tiveram essa associação.²⁹

A presença de integração pró-viral monoclonal não foi critério adotado para inclusão dos casos de ATLL nesta revisão, tendo sido pesquisada e identificada em 13 dos casos de ATLL (~43%). No entanto, considera-se que a integração monoclonal do DNA pró-viral do HTLV-1 é encontrada em todos os casos desta doença (classificação da OMS) e, quando possível, é recomendado incluir essa análise na avaliação dos pacientes. Porém, como é sabido que, em regiões endêmicas, é muito raro encontrar casos de linfomas-T maduros não relacionados à infecção pelo HTLV-1,⁸³ a confirmação ou não da integração não foi critério de inclusão/exclusão de artigos.

Assim, acreditamos que o número de casos encontrados das doenças associadas ao HTLV-1, principalmente HAM/TSP e ATLL, poderia ter sido bem maior. Isso poderia ocorrer se houvesse maior conhecimento acerca da infecção pelo HTLV-1, bem como de suas doenças associadas, pelos médicos envolvidos na atenção a criança e ao adolescente. Entretanto, como já referido, a literatura não enfatiza a origem precoce dessas doenças.

Pelo exposto, torna-se claro que as doenças associadas à infecção pelo HTLV-1 comprometem enormemente a qualidade de vida dos pacientes e, como podem ocorrer no início da vida, trazem consequências gravíssimas para o desenvolvimento biopsicossocial das crianças e adolescentes afetados.

A prevenção destas doenças na faixa infanto-juvenil, na sua maioria devidas à infecção por via vertical, poderia ser feita através da identificação das mães soropositivas no pré-natal e recomendação da não-amamentação. No entanto, esta é uma medida que somente poderia ser adotada pelos órgãos de saúde públicos, uma vez que desaconselhar a amamentação requer fornecer condições adequadas para a mãe e para a criança, assim como suplemento nutricional para o bebê.⁶

Sendo assim, este é um tema que deve chegar ao conhecimento dos médicos envolvidos no cuidado de gestantes, crianças e adolescentes, tanto nas áreas endêmicas, como nas não-endêmicas – nestas devido à grande migração populacional dos tempos atuais. Dessa forma, é possível que se possa diminuir a incidência tanto da infecção pelo vírus, quanto das suas doenças associadas, diminuindo, assim, o comprometimento da qualidade de vida de um número enorme de indivíduos.

VII. CONCLUSÕES

As doenças graves associadas ao HTLV-1 podem iniciar-se na faixa infanto-juvenil. A encontrada com maior prevalência foi a DIH, seguida da ATLL e da HAM/TSP.

O Brasil foi o país no qual foi encontrado o maior número de relatos de HAM/TSP e ATLL e o segundo país em número de relatos sobre DIH, sendo o primeiro a Jamaica.

A DIH apresentou grande associação com as outras doenças (HAM/TSP e ATLL), sugerindo que esta pode vir a ser um possível preditor das doenças mais graves relacionadas ao vírus.

A investigação desta infecção em gestantes, de modo a prevenir a transmissão vertical, é algo a ser colocado em pauta como uma questão de saúde pública, principalmente nas áreas endêmicas. Entretanto, o rastreamento sorológico em gestantes não é obrigatório no sistema público de saúde.

VIII. SUMMARY

INTRODUCTION: Infection by the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is endemic in some regions around the world. Transmission of HTLV-1 may happen vertically or horizontally. Vertical transmission happens mainly by breastfeeding. Around 10% of the virus carriers develop diseases such as infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH), HTLV-1-associated myelopathy (HAM), tropical spastic paraparesis (TSP) and adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL).

MAIN OBJECTIVE: To perform the literature review on cases of IDH, HAM/TSP and ATLL in infant-juveniles and their geographical distribution.

METHODOLOGY: Systematic browsing of scientific production on MEDLINE, Scielo, LILACS and MedCarib, using specific key words: “HTLV AND (child OR childhood OR children OR teen OR teenager OR adolescence OR adolescent OR young OR youth OR juvenile OR pediatric OR paediatric OR pediatrics OR paediatrics OR infant OR infancy)”. **RESULTS:** Cases found included: 154 for IDH, 25 for HAM/TSP and 30 for ATLL. **DISCUSSION:** Association between IDH and HAM/TSP was observed in 14.3% of cases. ATLL is rarely reported in childhood. The number of cases of ATLL would probably be higher if infection of all cases of mature T- lymphoma were investigated. Although classification of the type of ATLL is paramount to prognostics and treatment of the disease, it was only observed in 50% of the cases. The association between ATLL and IDH must be emphasized. **CONCLUSIONS:** The highest number of cases of HAM/TSP and ATLL was found in Brazil. IDH was highly associated with HAM/TSP and ATLL, suggesting that it can be an indicator of more severe diseases. Investigation of this infection in pregnant women is something that should be discussed as a matter of public health.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a paciente with cutâneos T-cell lymphoma. *ProcNatlAcad Sci*. 1980;77:7415-19.
2. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50:481-92.
3. Courouce AM, Pillonel J, Lemaire JM, Saura C. HTLV testing in blood transfusion. *Vox Sang*. 1998;74:165-9.
4. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, Teixeira GM, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune DeficSyndr* 2003; 34:527-31.
5. Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti AB, Proietti FA. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropicviroses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donos from large urban áreas in Brazil. *Cad SaúdePública*. 2005;21(3):926-31.
6. Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1998;40:245-51.
7. Gonçalves DU et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *ClinMicrobiol Rev*. 2010;23(3):577-89.
8. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol*. 1966;78:93-100.
9. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-I associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol*. 1995;1:50-61.
10. Qayyum S & Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Feb;138(2):282-6.
11. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2006. Nov-Dec;82(6):411-20.
12. Walshe MM. Infective dermatitis in Jamaican children. *Br J Dermatol* 1967;79:229-36.
13. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*. 1990;336:1345-7.

14. La Grenade L, Manns A, Fletcher V, et al. Clinical, Pathologic, and Immunologic Features of Human T-lymphotropic Virus Type I-Associated Infective Dermatitis in Children. *ArchDermatol*. 1998;134:439-44.
15. Gonçalves DU, Guedes AC, Carneiro-Proietti AB, Lambertucci JR. HTLV-I associated infective dermatitis may be an indolent HTLV-I associated lymphoma. *Braz J InfectDis*. 2000;4:100-2.
16. Oliveira M de F, Brites C, Ferraz N, Magalhães P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T-cell lymphotropic virus type I HTLV-I in Salvador, Bahia, Brazil. *ClinInfectDis*. 2005;40:e90-6.
17. Oliveira M de F, Fatal PL, Primo JR, Silva JLS, Batista ES, Farré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *ClinicalInfectiousDiseases*. 2012;54:1714-9.
18. Bittencourt A, Brites C, Pereira Filho C, Dias NF, Vieira M. Linfoma/leucemia de células T associado ao HTLV-1 (ATL) em criança e adolescente. *An Bras Dermatol*. 2001b;76 Supl 2:88.
19. Primo JRL, Brites C, de Oliveira MF, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt AL. Infective Dermatitis and Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Childhood and Adolescence. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:535-41.
20. Moreno-Carvalho OA, Santos JI, DI Credico G, Galvão-Castro B. Evidence of preferential female prevalence of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. *ArqNeuropsiquiatr*. 1992;50:183-8.
21. McKhann G 2nd, Gibbs CJ JR., Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Liberski PP, Gdula WJ, et al. Isolation and characterization of HTLV-1 from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-1 encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis*. 1989;160:371-9.
22. Hanchard B. Outcomes of early life exposure to human T cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis*. 2005;41:542-3.
23. De Castro-Costa CM et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006;22(10):931-35.
24. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; 79: 2031-5.
25. Tajima K, Hinuma Y. Epidemiology of HTLV-1/II in Japan and the world. In: Yoshida M (ed). *Gann Monograph on Cancer Research*. Japan Science Societies Press, Tokyo. 1992, p. 129.

26. Shimoyama M, and members of the Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Hematol* 1991; 79: 428-437.
27. Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, et al. Genetic mutation and early onset of T Cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-I. *Leuk Res.* 2002;26:155-61.
28. Farré L, Oliveira MFSP, Primo J, Vandamme AM, Van Weyenbergh J, Bittencourt AL. Early sequential development of infective dermatitis, human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy, and adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 440–2.
29. Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol.* 2007; 128: 875-82.
30. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *ActaOncol.* 2009;48(4):598-604.
31. Tsukaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology.* 2009. 20;27(3):453-9.
32. La Grenade L, Morgan C, Carberry C, Hanchard B, Fletcher V, Gray R, Cranston B, Rodgers-Johnson P, Manns A. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis. Report of two cases. *West Indian Med J* 1995; 44: 34-35.
33. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S. & Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer* 1994; 57: 293.
34. Blank A, Herrera M, Lourido MA, Rueda R, Blank M. Infective dermatitis in Colombia. *Lancet.* 1995; 346: 710.
35. La Grenade L, Sonoda S, Miller W, Pate E, Rodgers-Johnson P, Hanchard B, Cranston B, Fujiyoshi T, Yashiki S, Blank M, Gibbs CJ, Manns A. HLA DRB1* DQB1* Haplotype in HTLV-1-Associated Familial Infective Dermatitis may predict development of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Am J Med Genet* 1996c; 61: 37-41.
36. Lenzi MER, Araujo AQ, Maya TC, Serapião MJ, Leite ACB, Schor D, Andrada- Serpa MJ. Dermatite infectiva associada ao HTLV-I: relato de caso. *An bras dermatol.* 1996; 71: 115-118

37. Mahé A, Chollet-Martin S, Gessain A. HTLV-1-associated infective dermatitis. *Lancet* 1999; 16; 354: 1386.
38. Maloney EM, Hisada M, Palmer P, Brooks K, Pate E, Wiktor SZ, Lagrenade L, Manns A. Human T cell lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in Jamaica: A case report of clinical and biologic correlates. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 560-565.
39. Aquije M, Ballona R. Dermatitis infecciosa asociada a HTLV-1 en el Servicio de Dermatología del Instituto de la Salud del Niño. *Folia Dermatol* 2002; 13: 1-7.
40. Araújo AP, Fontenelle LM, Pádua PA, Filho HM, Araújo AQ. Juvenile Human T Lymphotropic Virus Type I – Associated Myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 201-204.
41. Gabet AS, Kazanji M, Couppie P, Clity E, Pouliquen JF, Sainte-Marie D, Aznar C, Wattel E. Adult T-cell leukemia/lymphoma-like human T-cell leukemia virus-1 replication in infective dermatitis. *Br J Haematol* 2003; 123: 406-412.
42. Clyti E, Reynier C, Couppie O, Kazanji M, Sainte-Marie D, Prevost G, Aznar C, Pradinaud R. Infective dermatitis and recurrent strongyloidiasis in a child. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131: 191-193.
43. Mahé A, Meertens L, Ly F, Sow PS, Diop CT, Samb ND, Diop OM, Valensi F, Gessain A. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1-associated infective dermatitis in Africa: a report of five cases from Senegal. *Brit J Dermatol* 2004; 150: 958-965.
44. Pérez CL, Villarroel BJ, Reyes JA, Benavides MA, Muñoz OC. Eritrodermia exfoliativa y dermatitis infecciosa en un lactante infectado por el virus linfotrópico humano-I (HTLV-1). *Rev Chil Infect* 2007; 24: 142-148.
45. Bittencourt C, Cintra ML, Cintra G, Kobayashi MM, Arruda LH. Human T-cell lymphotropic virus type I infective dermatitis in a child with severe lymphocytic interstitial pneumonitis. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33: 508-509.
46. Oliveira PD, Magalhães M, Argolo JM, Bittencourt AL, Farre L. Double integration band of HTLV-1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical Virology*. 2013; 56: 163-166.
47. Steglich RB, Tonoli RE, Souza PR, Pinto GM, Riesgo RS. HTLV-1-associated infective dermatitis and probable HTLV-1 associated myelopathy in an adolescent female. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3 Suppl 1): 55-8.
48. Zaninovic V. Tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1987; 2: 280.
49. Bhigjee AI, Moodley AA, Madurai S, York D, Bill PL. Infantile onset of HTLV-I-associated myelopathy (HAM/TSP). *S Afr Med J*. 1995 Jul;85(7):687-8.

50. Carod-Artal FJ, del Negro MC, Vargas AP, Rizzo I. [Cerebellar syndrome and peripheral neuropathy as manifestations of infection by HTLV-1 human T-cell lymphotropic virus]. *Rev Neurol.* 1999 Nov 16-30;29(10):932-5.
51. Machigashira N, Yoshida Y, Wang S, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis with pseudohypoparathyroidism. *Neurology* 2001; 56: 104-106.
52. Muniz LA, Rodrigues Jr W, Jesus AR, Braga S, Porto A, Bacellar A, Carvalho EM. Juvenile HAM/TSP of subacute evolution: case report and literature review. *Ciência e Saúde* 2002; 2: 59-65.
53. Quintas S, Moreno T, Lobo-Antunes N, Levy-Gomes A. [Tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy in infancy. A case report and review of the literature]. *Rev Neurol.* 2004 Dec 16-31;39(12):1133-6.
54. Kendall EA, González E, Espinoza I, Tipismana M, Verdonck K, Clark D, Vermund SH, Gotuzzo E. Early neurologic abnormalities associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in a cohort of Peruvian children. *J Pediatr.* 2009 Nov;155(5):700-6.
55. Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini FR, Ferrante P. Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2010 pr;31(2):209-12.
56. Vilmer E, le Deist F, Fischer A, Griscelli C, Nezelof C, de Prost Y, Prieur M. Smouldering T lymphoma related to HTLV-I in a Sicilian child. *Lancet.* 1985 Dec 7;2(8467):1301.
57. Foucar K, Carroll TJ Jr, Tannous R, Peterson L, Goeken JA, Binion S, Gajl-Peczalska J, Kadin ME, Yokoyama WM. Nonendemic adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol;* 1985; 83:18-26.
58. Ikai K, Uchiyama T, Maeda M, Takigawa M. Sezary-like syndrome in a 10-year-old girl with serologic evidence of human T-cell lymphotropic virus type I infection. *Arch Dermatol.* 1987; 123:1351-5.
59. Ratner L, Poesz BJ. Leukemias associated with human T-cell lymphotropic virus type I in a non-endemic region. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 401-422.
60. Fort JA, Graham-Pole J, Mottshaw G. Adult-type T-cell lymphoma in an adolescent with human T-lymphotropic virus type 1 seropositivity. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(3):236-8.
61. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia / lymphoma. *Leukemia Lymphoma.* 1993; 9: 407-12.

62. Williams CKO, Alexander SS, Bodner A, Levine A, Saxinger C, Gallo RC, Blattner WA. Frequency of adult T-cell leukaemia / lymphoma and HTLV-1 in Ibadan Nigéria. *Brit J Cancer* 1993; 67: 783-786.
63. Wilks RJ, LaGrenade L, Hanchard B, Campbell M, Murphy J, Cranston B, Blattner WA, Manns A. Sibling adult T-cell leukemia/lymphoma and clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in a Jamaican family. *Cancer* 1993; 72: 2700-2704.
64. Broniscer A, Ribeiro RC, Srinivas RV, Behm FG, Head DR, Raimondi SC, Mandrell B, Gill P. An adolescent with HTLV-I-associated adult T cell leukemia treated with interferon-alfa and zidovudine. *Leukemia*. 1996 Jul;10(7):1244-8.
65. Lin BT, Musset M, Székely AM, Alexandre J, Fraitag S, Bodemer C, Charpentier A, Frenoy N, Misset JL, Medeiros LJ, Rappaport H. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Dec;121(12):1282-6.
66. Ohshima K, Suzumiya J, Kato A, Tashiro K, Kikuchi M. Clonal HTLV-I-infected CD4+ T-lymphocytes and non-clonal non-HTLV-I-infected giant cells in incipient ATLL with Hodgkin-like histologic features. *Int J Cancer*. 1997; 72: 592-598.
67. Zucker-Franklin D, Kosann MK, Pancake BA, Ramsay DL, Soter NA. Hypopigmented mycosis fungoides associated with human T cell lymphotropic virus type I tax in a pediatric patient. *Pediatrics*. 1999; 103: 1039-1045.
68. Barbosa, HS. Linfomas e leucemias associados à infecção pelo HTLV-1 no estado da Bahia. Tese de doutorado, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 1997. 124 pgs.
69. Valle ACF, Galhardo MCG, Leite ACC, Araújo AQC, Cuzzi-Maya T, Maceira JP, Dobbin JA. Adult T-cell leukaemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent: Case Report. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2001; 43: 283-286.
70. Lewis JM, Vasef MA, Seabury Stone M. HTLV-1-associated granulomatous T-cell lymphoma in a child. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 525-529.
71. Lucas CT, Gillis KJ, Ness JM, Hammers YA, Crawford DF, Kelly DR, Theos A. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 373-377.
72. Lage LA et al. Resistant and disseminated *Strongyloides stercoralis* infection in a young patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):464-6.
73. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K, Bodner AJ, Alexander SS, Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I

- (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1114-1124.
74. Osame M, Igata A, Usuku K, Rosales R. Mother to child transmission in HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet* 1987; 10: 106.
75. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-Lymphotropic virus type I infection. *Lancet*. 1999; 353: 1951-8.
76. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005; 24:6058-68.
77. Gotuzzo E. Risk of transfusion-transmitted human T-cell lymphotropic virus type-1 in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 2000;4(2):59-61.
78. Yoshida Y, Sakamoto Y, Yoshimine A, Maruyama Y, Ikegami N, Inose M, et al. Three cases of juvenile onset HTLV-1-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. *J Neurol Sci*. 1993; 118: 145-9.
79. Kayembe K, Goubau P, Desmyter J, Vlietinck R, Carton H. A cluster of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Equateur (Zaire): ethnic and familial distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53: 4-10.
80. Gonçalves DU et al. Myelopathy and adult T-cell leukemia associated with HTLV-1 in a young patient with hearing loss as the initial manifestation of disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(3):336-7.
81. Krämer A, Maloney EM, Morgan OS, Roders-Johnson P, Manns A, Murphy EL, et al. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 1212-20.
82. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13 Suppl 1, S20-5.
83. Tsukaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W Jr, O'Mahony D, Janik JE, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. 20;27(3):453-9.
84. Bittencourt AL, Oliveira MF. Cutaneous manifestations associated with HTLV infection. *Intern J Dermatol* 2010; 49:1099-110.

X. ANEXOS

ANEXO I**CRITÉRIOS MAIORES PARA O DIAGNÓSTICO DE DIH¹⁷**

1. Presença de lesões eritemato-descamativas, exsudativas e crostosas no couro cabeludo, regiões retroauriculares, pescoço, axilas, virilhas, pele paranasal e perioral, orelhas, tórax, abdome e outros lugares
2. Dermatite crônica recidivante com resposta a terapia apropriada, porém recorrência na descontinuação dos antibióticos
3. Diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 (por teste sorológico ou de biologia molecular)
4. Crostas nas narinas

Comentário: São necessários os critérios 1, 2 e 3, pelo menos, para o diagnóstico. Para preencher o critério 1, é necessário o envolvimento de três ou mais áreas, incluindo o couro cabeludo e regiões retroauriculares.

ANEXO II

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA HAM/TSP²³

-
- I. Critérios clínicos
- O cenário clínico florido de paraparesia espástica crônica nem sempre é visto quando o paciente se apresenta pela primeira vez. Um sintoma ou sinal único pode ser a única evidência da HAM/TSP se iniciando.
- A. Incidência nos sexos e idade
Principalmente esporádica e no adulto, mas às vezes familiar; ocasionalmente vista na infância; predominante no sexo feminino.
- B. Início
Geralmente é insidioso, podendo ser repentino.
- C. Principais manifestações neurológicas
- 1 – Paraparesia espástica crônica, que geralmente progride lentamente, às vezes permanecendo estável depois de uma progressão inicial.
 - 2 – Fraqueza nos membros inferiores, mais marcado em região proximal.
 - 3 – Distúrbio vesical é geralmente uma característica precoce. Constipação comumente ocorre depois; impotência sexual ou diminuição da libido é comum.
 - 4 – Sintomas sensoriais como formigamento, pontadas, agulhadas, queimor, etc. são mais proeminentes que os sinais do exame físico.
 - 5 – Dor lombar baixa com irradiação para membros inferiores é comum.
 - 6 – Sensação vibratória está frequentemente prejudicada; propriocepção é geralmente menos afetada.
 - 7 – Hiperreflexia dos membros inferiores, geralmente com clônus e sinal de Babinski.
 - 8 – Hiperreflexia dos membros superiores; sinais de Hoffmann e Tromner frequentemente positivos; fraqueza pode estar ausente.
 - 9 – Reflexo massetérico exagerado em alguns pacientes.
- D. Achados neurológicos menos frequentes
Sinais cerebelares, atrofia óptica, surdez, nistagmo, outros déficits de nervos cranianos, tremor nas mãos, reflexo aquileu ausente ou diminuído. Convulsões, prejuízo cognitivo, demência ou consciência prejudicada são raros.
- E. Outras manifestações neurológicas que podem estar associadas à HAM/TSP
Atrofia muscular, fasciculações (raro), polimiosite, neuropatia periférica, poliradiculopatia, neuropatia craniana, meningite, encefalopatia.
- F. Manifestações sistêmicas não-neurológicas que podem estar associadas à HAM/TSP
Alveolite pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal, leucemia/linfoma de células-T do adulto.
- II. Diagnóstico laboratorial
- A. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 ou antígenos no sangue e líquido.
 - B. O líquido pode mostrar leve pleocitose linfocítica.
 - C. Linfócitos lobulados podem estar presentes no sangue e/ou líquido.
 - D. Aumento leve a moderado das proteínas no líquido pode estar presente.
-

E. Isolação viral quando possível do sangue e/ou líquido.

ANEXO III

NÍVEIS DE VERIFICAÇÃO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA HAM/TSP²³

Definida

1. Paraparesia espástica progressiva não-remitente com marcha o suficientemente prejudicada para ser percebido pelo paciente. Sintomas sensoriais ou sinais podem não estar presentes. Quando presentes, eles permanecem sutis e sem um nível sensorial claro.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no sangue e líquido confirmada por Western blot e/ou PCR positivo para HTLV-1 no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras desordens que podem mimetizar HAM/TSP.^a

Provável

1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado com ou sem sintomas ou sinais sensoriais sutis ou bexiga neurogênica somente confirmada por testes urodinâmicos.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no sangue e/ou líquido.
3. Exclusão de outras desordens que podem mimetizar HAM/TSP.^a

Possível

1. Apresentação clínica completa ou incompleta.
2. Presença de anticorpos anti-HTLV-1 no sangue e/ou líquido confirmada por Western blot e/ou PCR positiva para HTLV-1 em sangue e/ou líquido.
3. Desordens que podem mimetizar a HAM/TSP não foram excluídas.^a

^aPara minimizar os erros de diagnóstico com desordens que podem mimetizar a HAM/TSP, as seguintes condições devem ser excluídas por avaliação clínica e laboratorial apropriada: esclerose múltipla; meningite carcinomatosa; paraparesia espástica familiar; mielite transversa; esclerose primária lateral; síndromes paraneoplásicas;iringomielea; doença de Lyme; deficiência de B12 e folato; doença de Behçet; neurosífilis; neurotuberculose; sarcoidose; mielopatia vacuolar por HIV; doenças do colágeno vascular; mielopatias autoimunes; síndrome de Sjögren; mielopatia tóxica; esclerose lateral amiotrófica; mielopatia fúngica; fístula arterio-venosa espinhal; mielopatia hepática; mielopatia parasitária (migração visceral de larvas do *Toxocarra canis* e *Ascaris suum*); compressão medular (tumor medular espondilose cervical, tumor cerebral parassagital, etc.); mielopatias endêmicas regionais com manifestações clínicas semelhantes (incluindo esquistossomose e neurocisticercose).

ANEXO IV

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA ATLL⁸⁴

Tipos	Linfócitos	LASP ^a	Células em flor	Nível de LDH	Hipercalcemia	Órgãos envolvidos
Indolente	Ausente	≥5% ou <5%	Ocasionalmente	≤1,5 x N	Ausente	Pele e/ou pulmões (≥5% de LASP é ATL indolente leucêmica)
Crônica	Presente	Presente	Ocasionalmente	≤2 x N	Ausente	Qualquer órgão exceto osso, SNC e TGI
Linfomatoso	Ausente	≤1%	Ausentes	Variável	Pode estar presente	Linfonodos e qualquer outro órgão
Aguda	Em altos níveis	Presente	Presentes	Geralmente alto	Geralmente presente	Qualquer órgão + efusões corporais
TPP	Ausente	<5%	Ausentes	≤1,5 x N	Ausente	Somente pele

^aLASP, linfócitos atípicos em sangue periférico; LDH, lactato desidrogenase. No caso de existir menos de 5% de LASP, é necessária comprovação histológica; N, limite normal; SNC, sistema nervoso central; TGI, trato gastrointestinal.

^cLinfoma comprovado histologicamente em linfonodos é mandatório para classificação; TPP, tumoral primária de pele.