

Protocolo Brasileño para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: infección por virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

doi: 10.1590/S1679-497420200006000015.esp1

Carolina Rosadas¹ –  orcid.org/0000-0002-3922-5667

Carlos Brites² –  orcid.org/0000-0002-4673-6991

Denise Arakaki-Sánchez³ –  orcid.org/0000-0001-8026-2876

Jorge Casseb⁴ –  orcid.org/0000-0002-4553-2559

Ricardo Ishak⁵ –  orcid.org/0000-0002-4741-6201

¹Imperial College London, Department of Infectious Disease, Londres, Reino Unido

²Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brasil

³Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

⁴Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

⁵Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, PA, Brasil

Resumen

El artículo está relacionado con el capítulo sobre virus linfotrópico de células T humanas (*human T lymphotropic virus*, HTLV) que conforma el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Atención Integral a Personas con Infecciones de Transmisión Sexual, publicado por el Ministerio de Salud de Brasil. La infección por HTLV-1/2 es un problema de salud pública en el mundo y Brasil tiene el mayor número de personas que viven con el virus. El HTLV-1 causa varias manifestaciones clínicas, de naturaleza neoplásica (leucemia/linfoma de células T adultas), y de naturaleza inflamatoria, como la mielopatía asociada al HTLV-1 y otras manifestaciones como la uveítis, la artritis y la dermatitis infecciosa. Estas patologías tienen una alta morbilidad y mortalidad e impactan negativamente en la calidad de vida de las personas infectadas. Esta revisión incluye información relevante para gerentes y profesionales de la salud sobre los mecanismos de transmisión viral, diagnóstico, tratamiento y monitoreo de personas que viven con HTLV-1 y 2 en Brasil.

Palabras clave: Enfermedades de Transmisión Sexual; Diagnóstico; Signos y Síntomas; Prevención de Enfermedades.

Dirección para correspondencia:

Ricardo Ishak – Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Virologia, Belém, Pará, Brasil.

Código Postal: 66077-830

E-mail: rishak@ufpa.br

Presentación

El artículo aborda la infección por el virus linfotrópico de células T humanas (*human T lymphotropic virus*, HTLV), tema que compone el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) para Atención Integral a las Personas con Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), publicado por la Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud de Brasil. Para la elaboración del PCDT, se hizo una selección y análisis de las evidencias disponibles en la literatura y su discusión, durante un panel de especialistas. El documento fue aprobado por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (Conitec),¹ siendo actualizado por el grupo técnico de especialistas en ITS en 2020.²

La transmisión del HTLV-1/2 puede suceder por transfusión de sangre y derivados, uso de drogas inyectables, trasplante de órganos, relaciones sexuales desprotegidas y por transmisión vertical.

Aspectos epidemiológicos

El HTLV-1 se ha descrito en casos de leucemia/linfoma en adultos y, al igual que el HTLV-2,³⁻⁶ clasificado en la familia *Retroviridae*, en el género *Deltaretrovirus*.⁷ Existen seis subtipos moleculares (a, b, c, d, y, f) HTLV-1⁸⁻¹⁰ y cuatro (a, b, c, d) HTLV-2;¹¹⁻¹⁴ además de otros dos tipos, HTLV-3 y HTLV-4, estos descritos en áreas forestales aisladas de Camerún, un país de África central occidental, y aún no asociado con manifestaciones clínicas.¹⁵⁻¹⁷

La infección por HTLV-1/2 resulta de la transmisión de linfocitos infectados, presentes en los fluidos corporales (sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna), por transfusión de sangre y derivados, uso de drogas intravenosas, trasplante de órganos, sexo sin protección y por transmisión vertical. La transmisión vertical puede ocurrir a través de la placenta y, principalmente, a través de la lactancia materna.¹⁸⁻²⁵ La carga proviral del HTLV-1 y el tiempo de exposición

están relacionados con el aumento del riesgo de transmisión, especialmente durante las relaciones sexuales o la lactancia.²⁶ El riesgo asociado a la transfusión de sangre y hemoderivados se redujo significativamente con la introducción del cribado sistemático de sangre y órganos, y por la leucorreducción de componentes sanguíneos.^{27,28}

El contacto sexual es un medio importante de propagación de los virus HTLV-1 y HTLV-2 en áreas urbanas, rurales e indígenas.^{12,29,30} En áreas urbanas, la infección es más común entre las mujeres,³¹⁻³³ sin embargo, entre las comunidades indígenas, la eficiencia de la transmisión no muestra diferencias entre los géneros.^{12,29,34} La transmisión sexual está asociada con el sexo sin protección, la relación sexual con usuarios de drogas intravenosas y la presencia de otras ITS.³⁵⁻³⁷

HTLV-1 y HTLV-2 se distribuyen a escala mundial.¹⁸ Brasil tiene frecuencias variables, entre 0,01 y 1,35% en la población general,^{28,38,39} según el área geográfica y los factores de riesgo conductual.^{12,18,40,41} Los grupos con mayor vulnerabilidad a la infección por ambos virus incluyen (i) usuarios de drogas intravenosas, (ii) profesionales del sexo, (iii) hombres que tienen sexo con hombres, (iv) individuos sometidos a transfusiones de sangre antes de 1993 y (v) parejas sexuales que se sabe que tienen HTLV. La disminución de la prevalencia de HTLV-1 entre los donantes de sangre a lo largo de los años^{28,38} es una situación privilegiada en Brasil, promovida desde 1993⁴² con la regulación del cribado obligatorio de sangre y hemoderivados.

Los estudios seroepidemiológicos para HTLV-1/2 se basan en la detección de anticuerpos específicos. Es importante enfatizar que pocos estudios poblacionales se han realizado adecuadamente, con una gran parte de la información epidemiológica sobre HTLV-1/2 proveniente de estudios antiguos, que a menudo no definen adecuadamente las tasas de incidencia y prevalencia, muestran resultados contradictorios y no permiten la definición de medidas de prevención y control ajustadas.^{18,39}

El HTLV-2, considerado una infección ancestral, aparentemente se adapta bien al ser humano, con raras manifestaciones clínicas.^{5,43-48} El HTLV-2, de hecho, se suele utilizar como marcador de la migración humana, desde la salida de las primeras poblaciones del continente africano.^{49,50}

Aspectos clínicos

Los retrovirus se integran con el ácido nucleico en la célula infectada y establecen la persistencia viral, lo que lleva al mantenimiento del virus y a los diferentes resultados de la infección. El HTLV-1 está asociado con un linfoma agresivo, la enfermedad llamada leucemia/linfoma de células T adultas (*adult T cell leukemia/lymphoma*, ATLL),^{51,52} y a una enfermedad neurodegenerativa, mielopatía asociada con HTLV-1 (HTLV-1 *associated myelopathy*, HAM).⁵³⁻⁵⁷

La infección por HTLV-1 muestra una amplia variedad de interacciones con el huésped humano y se han reconocido importantes manifestaciones clínicas en los ojos,⁵⁸⁻⁶¹ piel,^{61,62} pulmón,^{61,63-65} articulaciones,⁶⁶⁻⁶⁸ tiroides,^{69,70} corazón,^{61,71,72} intestino,^{61,73} y vejiga,^{61,74,75} entre otros. El amplio espectro de enfermedades revela la complejidad clínica de la infección, por lo que requiere una atención multidisciplinaria en el cuidado de los infectados.

No obstante el desenlace clínico de las infecciones por el HTLV-1 ser considerado bajo (5%), el número de casos clínicos asociados a la infección por el HTLV-1 puede alcanzar un nivel mayor, y aún precisa ser mejor definido.⁵⁵ Manifestaciones clínicas intermediarias pueden ser frecuentes, antes que ocurra la HAM.^{76,77} La carga proviral en la infección por el HTLV-1 es importante en la progresión para la enfermedad,^{78,79} y es usualmente baja en los individuos asintomáticos cuando comparados a los que presentan enfermedades relacionadas al HTLV-1.

Mielopatía asociada al HTLV-1

La HAM se presenta en aproximadamente el 4% de los portadores de HTLV, aunque las manifestaciones clínicas pueden afectar a más del 10% de ellos.⁷⁷ La HAM se manifiesta predominantemente en la cuarta y quinta décadas de la vida, siendo poco común antes de los 20 o después de los 70 años de edad. Suele comenzar de forma insidiosa y progresa lentamente, especialmente en mujeres: la incidencia de casos de HAM en mujeres es dos o tres veces superior a la observada en hombres. Las alteraciones de la marcha son consecuencia de la disminución progresiva de la fuerza muscular y la espasticidad de los miembros inferiores,⁸⁰ lo que lleva a la necesidad, con el tiempo, de asistencia a la movilidad (con el apoyo de bastones y andadores), que puede

evolucionar hacia el uso de silla de ruedas. El tiempo de evolución varía de meses a décadas. Los síntomas de disfunción vesico-intestinal y sexual pueden ser las quejas iniciales del individuo enfermo. Generalmente, la HAM se caracteriza por incontinencia de urgencia, estreñimiento y disfunción eréctil en la población masculina. La afección neurológica puede estar asociada a procesos multisistémicos, como dermatitis, uveítis, neumonía, además de alteraciones cognitivas.^{81,82} El diagnóstico de HAM es muy importante, su tratamiento precoz puede conducir a una respuesta terapéutica más eficaz⁸³ y de mejor pronóstico, cuando se instituye hasta cinco años después de los primeros síntomas.

Los niveles de carga proviral se correlacionan con la progresión de la enfermedad, especialmente con la debilidad muscular. Aunque la magnitud de la carga proviral en sangre periférica se asocia con HAM, no es el único factor diagnóstico o pronóstico de la patología.⁸⁴ En el LCR, la carga proviral puede ser importante para definir la progresión de HAM, ya que las células infectadas con HTLV-1 en el sistema nervioso central aceleran el proceso inflamatorio local.^{26,85-87} Sin embargo, se deben evaluar otros marcadores de valor pronóstico, para identificar a las personas con mayor riesgo de la enfermedad.⁸⁸⁻⁹⁰

Leucemia/linfoma de células T del adulto

La neoplasia de células T periféricas causada por HTLV-1 se presenta con leucocitosis, se caracteriza por la presencia de linfocitos anormales (células florales – *flower cells*) y, clínicamente, por linfadenopatías, lesiones cutáneas, disfunción multiorgánica resultante de la invasión de células neoplásicas, además de la presencia de infecciones oportunistas. Son característicos los niveles elevados de la enzima lactato deshidrogenasa y la hipercalcemia. En Japón, hay más de un millón de portadores y la incidencia de ATLL varía de 0,6 a 0,7 por 1000 personas/año.⁹¹ El riesgo de enfermedad es mayor en los hombres y los síntomas comienzan 20 a 30 años después. Infección.⁹² Rara vez ocurre ATLL antes de los 30 años; sin embargo, tiende a aumentar hasta los 70 años. También en Japón, donde la probabilidad de desarrollar ATLL es del 5%, los factores de riesgo se consideran (i) transmisión materna, (ii) edad avanzada, (iii) aumento de la carga proviral en sangre periférica, (iv) antecedentes familiares de ATLL y (v) prueba previa positiva para anti-HTLV-1.^{93,94}

Clasificación y frecuencia	Manifestaciones clínicas	Sobrevida mediana	Diagnóstico	Otros hallazgos
Aguda (42 a 47%)	Forma leucémica, agresiva, leucometría, linfonomegalia generalizada.	6 meses	Necesita confirmación histológica si <5% de linfocitos anormales	Hipercalcemia, fracturas, dolores óseos, exantema cutáneo, elevación de fosfatasa alcalina sin causa aparente
	Lesiones de la piel, óseas, infiltrados pulmonares, comprometimiento del sistema nervioso central ^a (10% de los casos).			
Linfomatosa (19%)	Curso rápido, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones de piel como exantema eritematoso, pápulas y nódulos.	10 meses	Necesita confirmación histológica si <5% de linfocitos anormales	Hipercalcemia menos frecuente, raras células tumorales circulantes
Crónica (19%): favorable (indolente)	Curso lento, exantema cutáneo esfoliativo, linfocitose absoluta por linfocitos T.	4 años	Necesita confirmação histológica se <5% de linfócitos anormais	Células em flor podem ser observadas, lactato desidrogenase aumentada, hipercalcemia ausente
Desfavorable	Curso rápido.	15 meses	Necesita confirmación histológica si <5% de linfocitos anormales	Urea e lactato desidrogenasa aumentadas, albúmina disminuida, células em flor pueden observarse
Smoldering (6%)	Curso lento, leucometría normal, lesiones de piel y pulmón.	4 años	Necesita confirmación histológica si <5% de linfocitos anormales	Células em flor pueden ser observadas (5% o más) en la sangre periférica, sin hipercalcemia

Fuente: adaptado de Nosaka et al. 2017;⁹³ Iwanaga et al. 2010;⁹⁴ Phillips et al. 2010;⁹⁵ Rosadas et al. 2020.⁹⁶

Nota: a) Necesidad de quimioterapia intratecal.

Figura 1 – Clasificación y características de la leucemia/linfoma de células T del adulto

La ATLL es rara en otros países, no llega al 2% de los casos,⁹⁵ a pesar de evidencias de falta de diagnóstico.^{96,97}

Son reconocidas cuatro formas clínicas de la ATLL,⁹⁸ que llevan en consideración la presencia y la gravedad de las manifestaciones leucémicas, además de exámenes de laboratorio alterados, como aumento de lactato desidrogenasa e hipercalcemia. Esa clasificación está descrita en la Figura 1, y los factores que predicen peor pronóstico, incluyendo los arriba mencionados, están en la Figura 2.^{51,98-101}

Alteraciones dermatológicas en el individuo con HTLV

Además de las manifestaciones clínicas clásicamente asociadas al HTLV-1, como la dermatitis infecciosa y las manifestaciones cutáneas de ATLL, se han descrito otras condiciones dermatológicas atribuidas a la infección como formas graves de sarna (especialmente en coinfectados con VIH-1), ictiosis, dermatitis seborreica y dermatofitosis.¹⁰⁵

Inicialmente, la dermatitis infecciosa se describió en niños jamaicanos infectados por HTLV-1,¹⁰⁴ principalmente cuando existe transmisión vertical, aunque la enfermedad también puede afectar a adolescentes

y adultos.¹⁰⁵ La dermatitis infecciosa se caracteriza por lesiones eritematosas que afectan principalmente el cuero cabelludo, regiones retroauriculares, cuello, cara, axilas e inglés. Suele asociarse a infección por bacterias Gram positivas, como *Streptococcus beta-hemoliticus* y *Staphylococcus aureus*. Según un estudio de serie de casos, casi la mitad de las personas que tuvieron un seguimiento a largo plazo también fueron diagnosticadas con HAM.¹⁰⁶ El diagnóstico diferencial incluye otras causas de eczema crónico, como la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica.¹⁰⁶ La presencia de lesiones características, rinorrea crónica, dermatitis crónica recurrente y serología positiva para HTLV son los principales criterios para el diagnóstico de dermatitis infecciosa, cuyo tratamiento consiste en la administración de antibióticos asociados al uso tópico de corticosteroides, combinados o no con antifúngicos.

Las alteraciones dermatológicas en ATLL son bastante variadas (eritrodermia, pápulas, nódulos, lesiones infiltrantes o placas eritematosas) y dependen del estadio de la enfermedad; los nódulos son más frecuentes en las formas graves, especialmente en la forma aguda linfomatosa, o primaria cutánea tumoral.¹⁰⁷ Las lesiones pueden tener una evolución indolente y cambiar con la utilización de corticoides.

'Status performance' malo
Aumento de la lactato deshidrogenasa
Presencia de cuatro o más lesiones de piel
Hipercalcemia
Edad superior a 40 años
Trombocitopenia
Eosinofilia
Comprometimiento de médula ósea
Aumento sérico del nivel de interleucina-5
Expresión de receptor de quimiocina C-C tipo 4 (CCR4)
Expresión de genes de la proteína relacionada a la resistencia pulmonar
Mutación de la proteína 53 (p53)
Deleción de la proteína 16 (p16)
Dosis de receptor de interleucina 2 soluble, principalmente luego de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
Presencia de la expresión de linfocitos T-CD30+ (<i>cluster designation</i>) positivo en las células tumorales (con características polilobadas y aberraciones cromosómicas), considerada como marcador tumorigénico de la enfermedad

Fuente: adaptado de Iwanaga et al. 2010.³⁴

Figura 2 – Factores de predicción de peor pronóstico da leucemia/linfoma de células T del adulto

La evaluación histopatológica es fundamental para el diagnóstico específico.

Uveítis en el individuo con HTLV-1

En Japón, la uveítis se informó por primera vez en 1989.¹⁰⁸ Más común en personas de hasta 50 años y un poco más frecuente en mujeres, su incidencia exacta entre los portadores de HTLV-1 sigue siendo incierta. La enfermedad se manifiesta por alteraciones visuales, que incluyen 'moscas volantes' y visión borrosa o nublada; y es bilateral en casi la mitad de las personas afectadas.¹⁰⁹ Los signos oculares incluyen: iritis; opacidades vítreas; vasculitis retiniana; y hemorragias y exudados retinianos. Hay una buena respuesta del paciente a los corticosteroides tópicos o sistémicos, aunque la recidiva es común con la interrupción del tratamiento.

Coinfecciones en el individuo con HTLV

El individuo infectado por HTLV puede tener algunas coinfecciones, con mayor frecuencia que la población en general, ya sea por compartir vías de infección o como resultado de las alteraciones inmunológicas inducidas por la propia infección. Además, el HTLV puede alterar la historia natural de algunas infecciones en situaciones de coinfección.

En la coinfección por VIH, por ejemplo, la evidencia sugiere un papel neutral o incluso protector para los coinfectados con HTLV-2.¹¹⁰ Sin embargo, si esta coinfección es causada por HTLV-1, los datos existentes muestran un mayor riesgo de muerte, tanto en adultos como en niños coinfectados.¹¹¹ Los motivos de estos hallazgos no son muy claros, siendo una hipótesis de explicación el retraso en la introducción de la terapia antirretroviral, debido al aumento del conteo de células T-CD4+ provocado por el HTLV-1, sin beneficios clínicos. Los individuos coinfectados, tratados con antirretrovirales y con la viremia del VIH suprimida, tienen una supervivencia similar a la de los pacientes mono infectados en las mismas condiciones; pero, en aquellos con carga viral detectable, la supervivencia es significativamente menor para los coinfectados.¹¹²

En cuanto a la coinfección por el virus de la hepatitis C, los datos existentes son contradictorios: mientras que algunos estudios muestran un aumento de la viremia del virus de la hepatitis C y una menor probabilidad de eliminación espontánea de la infección,¹¹³ otros sugieren una mayor probabilidad de eliminar este virus en personas infectadas y HTLV, probablemente debido a la inmunomodulación causada por HTLV en este grupo de individuos, resultado de la alta producción de citocinas proinflamatorias.¹¹⁴

Individuos con manifestaciones clínicas compatibles con las enfermedades asociadas al HTLV-1/2
Donantes de sangre, órganos o tejidos
Receptores de órganos o tejidos
Familiares y parejas sexuales de portadores de HTLV-1/2
Individuos con sospecha o con infecciones de transmisión sexual
Individuos con infecciones transmitidas por la sangre
Gestantes
Usuarios de drogas endovenosas
Casos de exposición ocupacional a sangre o material biológico, como, por ejemplo, accidente con material perfurocortante
Individuos infectados por <i>Strongyloides stercoralis</i>
Individuos infectados con <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Individuos con leucemia o linfoma

Figura 3 – Indicaciones de pruebas de laboratorio para el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2)

Además, existen estudios que sugieren menor daño hepático en individuos triplemente infectados - con VIH, HTLV y el virus de la hepatitis C - y una mayor probabilidad de eliminación espontánea del virus de la hepatitis C.^{115,116} Individuos portadores de coinfección HTLV-1 y *Strongyloides stercoralis* sufren un impacto negativo en el curso de ambas infecciones, tornándose más susceptibles a formas más graves de estrongiloidiasis, resistencia terapéutica, además de presentar una carga proviral del HTLV-1 superior y mayor riesgo de transmisión vertical del HTLV.¹¹⁷⁻¹²⁶

Individuos con HTLV-1 tienen más riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*,¹²⁷⁻¹³² siendo que el impacto clínico de esa coinfección, aún es carente de esclarecimiento.

Diagnóstico

En Brasil, las pruebas de rutina para HTLV-1/2 en donantes de sangre y órganos se vienen realizando desde 1993 y 2009, respectivamente.^{42,133} En ambos casos, la infección es un criterio de exclusión del donante. En Brasil, aunque no existe una política nacional de detección del HTLV-1/2 en la atención prenatal, la prueba se realiza de forma rutinaria en algunos estados del país. La Ordenanza MS SCTIE n° 23, de 31 de mayo de 2016, incluyó la prueba de *western blot* y la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para la confirmación de la infección por HTLV-1 en personas con sospecha de ATLL tratadas por el Sistema Único de Salud (SUS).¹³⁴

La Figura 3 muestra las indicaciones para las pruebas de HTLV-1/2. El diagnóstico de laboratorio de la infección debe realizarse mediante pruebas de cribado, seguidas de pruebas de confirmación en una muestra de sangre diferente cuando el resultado de la prueba de cribado sea positivo¹³⁵⁻¹³⁷ (Figura 4).

Las pruebas de cribado se utilizan para detectar anticuerpos contra HTLV-1/2 en plasma o suero. Las técnicas de laboratorio para realizar estas pruebas incluyen (i) reacción inmunoenzimática, (ii) quimio-luminiscencia y (iii) aglutinación de partículas.¹³⁶ Las pruebas de detección son muy sensibles y el resultado negativo excluye la infección, a menos que haya evidencia de exposición reciente al virus, cuando se recomienda repetir el examen a los 90 días.^{24,25} La especificidad de las pruebas de detección en Brasil varía del 92 al 99,5%. Se recomiendan las pruebas de confirmación para excluir resultados falsos positivos en una prueba de detección.¹³⁶⁻¹³⁸

Las pruebas de confirmación identifican anticuerpos contra diferentes antígenos HTLV-1 y HTLV-2, o amplifican e identifican material genético proviral, generalmente en linfocitos de sangre periférica. Las pruebas confirmatorias y de tipificación viral son (i) *western blot*, (ii) inmunoensayo en línea (LIA) y (iii) PCR.¹³⁶

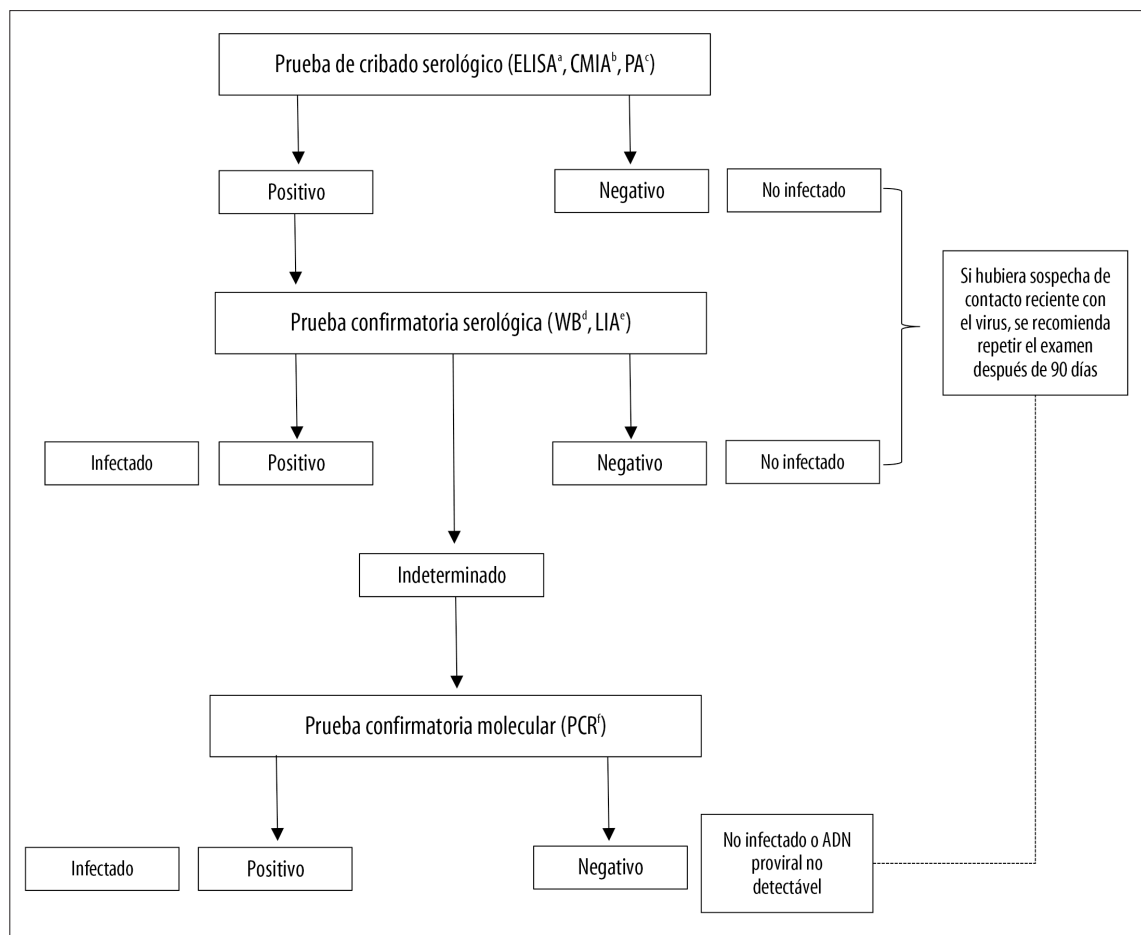
Habitualmente, el *western blot* y el LIA suelen ser suficientes para el diagnóstico; sin embargo, en algunos casos, puede ocurrir un resultado indeterminado o incertidumbre con respecto al tipo de

HTLV,¹³⁹⁻¹⁴⁹ con mayor frecuencia en individuos infectados con HTLV-2 o VIH-1 o ambos.^{141,150} El LIA es más preciso para confirmar la infección por HTLV-1 y HTLV-2,^{150,151} en comparación con el *western blot*.^{150,152} Los resultados no determinados o no tipados por *Western blot* o LIA deben enviarse a PCR cualitativa o cuantitativa: se utilizan PCR anidada (nPCR) y PCR en tiempo real (*quantitative* PCR, qPCR). La RT-PCR permite no solo la cuantificación de la carga proviral de HTLV-1/2, sino también la estratificación del riesgo de que el individuo desarrolle enfermedades asociadas con HTLV-1.^{26,93,94,142,153-155} La detección de ARN viral no es utilizado en la rutina clínica, ya que la viremia es baja o nula, incluso en individuos con HAM.^{156,157}

Hasta el momento de esta publicación, no se encuentra disponible comercialmente una prueba molecular

para HTLV-1/2. Las pruebas utilizadas son artesanales, requiriendo validación previa.^{155,158-161} La ausencia de pruebas comerciales y la estandarización de los protocolos nacionales dificulta la implementación de pruebas moleculares en la rutina y la comparación de resultados obtenidos en diferentes laboratorios.^{162,163} Algunos individuos infectados por HTLV-1/2 puede tener una carga proviral indetectable.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ En estos casos, es posible realizar la nPCR, que es más sensible que la RT-PCR. Otra alternativa es realizar una prueba serológica confirmatoria (si aún no se ha realizado) o solicitar muestras consecutivas para seguimiento.¹⁴⁸

La duración de la ventana inmunológica en la infección por HTLV-1/2 se ha evidenciado en la aparición de anticuerpos entre los 16 y 39 días posteriores al trasplante de órganos, y el material genético proviral,



Notas: a) ELISA: ensayo inmunoenzimático; b) CMIA: quimioluminiscencia; c) PA: aglutinación de partículas; d) WB: *western blot*; e) LIA: inmunoensayo en línea; f) PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Figura 4 – Recomendaciones para el diagnóstico de laboratorio de la infección por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1/2)

entre los 16 y 23 días posteriores a la infección.¹⁶⁷ En un estudio realizado con individuos infectados por transfusión de sangre se observó una seroconversión mediana de 51 días (36 a 72 días).²⁵ Cabe señalar que las metodologías disponibles cuando se desarrolló este estudio no tenían la misma sensibilidad que los métodos de diagnóstico actuales.¹⁶⁸

Tratamiento

La terapia de la infección por el HTLV-1 consiste en intervenciones dirigidas a las complicaciones resultantes de la enfermedad.^{169,170} En 2016, la Conitec,¹⁷⁰ y en 2019-2020, la Sociedad Internacional de Retrovirología, publicaron recomendaciones para el tratamiento de ATLL y HAM.^{171,172} El uso de zidovudina asociado al interferón alfa fue autorizado para el tratamiento de ATLL a través de la publicación de la Ordenanza MS/SVS n° 54, el 18 de julio de 2016.^{2,170} Los esquemas terapéuticos varían de acuerdo con la presentación clínica, la progresión de los síntomas y la disponibilidad local de los medicamentos.

Las personas infectadas deben ser acompañadas al servicio especializado para recibir atención de apoyo psicológico, con atención especial para el diagnóstico de manifestaciones clínicas precoces de las diversas manifestaciones asociadas a la infección.

Vigilancia, prevención y control

Aunque haya sido descrita hace algunas décadas, la infección por el HTLV permanece relativamente desconocida por la población en general y por profesionales de salud. En los servicios que atienden a personas infectadas, el abordaje se debe enfocar no solo en los aspectos relacionados al riesgo de enfermar¹⁷³ y sí, también, en la orientación sobre prevención de la transmisión de la enfermedad.

Después de un diagnóstico positivo de infección por HTLV-1/2, se debe invitar a los contactos sexuales a someterse a un cribado serológico y derivar a los con pruebas positivas para recibir asesoramiento y seguimiento adecuado. Dicho asesoramiento debe incluir información sobre la cronicidad de la infección y la relevancia del seguimiento clínico a largo plazo.^{169,174} Es importante aclarar las manifestaciones clínicas iniciales y su progresión, los mecanismos de transmisión y su prevención. No se recomienda la

donación de sangre, semen, órganos sólidos o tejidos, bien como la lactancia.

En los servicios de atención a personas infectadas por HIV y otras ITS, es importante incluir el rastreo del HTLV en la rutina del cuidado. La persona infectada por el HTLV debe ser orientada sobre el riesgo de la transmisión sexual, parejas sexuales serodiscordantes y uso de preservativo – este que puede dejar de usarse durante el período fértil, si hubiera deseo de quedar embarazada.¹⁷⁴

En Brasil, dada la escasez de material disponible para los profesionales de la salud y la población en general, grupos académicos y organizaciones no gubernamentales han desarrollado varias iniciativas para difundir información sobre HTLV-1/2. Entre las organizaciones e iniciativas con este propósito se destacan: el Núcleo de Apoyo a la Investigación en Retrovirus (NAP-*Retrovirus*) de la Universidad de São Paulo; los Cuadernos de la Fundación Hemominas sobre la infección por HTLV; la Asociación HTLVida; y el Grupo Vitamóre - Asociación de los Portadores de HTLV.

La falta de un registro nacional de casos dificulta la comprensión del escenario real de infección en el país y, por lo tanto, la implementación de políticas específicas de salud pública. Cabe señalar que la notificación de casos es uno de los pilares de las acciones para enfrentar e investigar el HTLV-1 en países como Japón, Inglaterra, España y la isla de Martinica.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸

Poblaciones especiales

Gestantes

En Brasil, la prevalencia de HTLV-1/2 en gestantes puede llegar al 1% en determinadas regiones del país (Tabla 1).^{159,179-196} A pesar de la existencia de reportes sobre el desarrollo de enfermedades asociadas al HTLV durante el embarazo (HAM, ATLL), no hay evidencia consistente sobre el impacto de la infección en el ciclo embarazo-puerperal.²³ Sin embargo, la infección infantil se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas con HTLV-1, con énfasis en ATLL, que es altamente letal.^{23,197,198} Por lo tanto, la prevención de la transmisión vertical es de extrema importancia para reducir la incidencia de enfermedades asociadas al virus.^{23,96,157}

Como se sabe que la lactancia materna es la principal vía de transmisión vertical del HTLV-1/2^{135,199-204} y aún no existe una vacuna para combatir la infección,

ni siquiera un tratamiento curativo, la lactancia materna no está contraindicada en madres infectadas por el virus. Para estas mujeres, se recomienda el uso de inhibidores de la lactancia y el suministro de fórmulas lácteas infantiles.² Aunque el SUS no prevé la detección de la infección por HTLV-1/2 en la atención prenatal, se recomiendan las pruebas de detección del virus en gestantes, seguido del acogimiento a las mujeres infectadas y sus familiares, lo que permite la implementación efectiva de medidas de prevención de la transmisión.

Poblaciones indígenas

Las vías de transmisión vertical y sexual son importantes para el mantenimiento del HTLV en comunidades epidemiológicamente cerradas o semicerradas, como es el caso del HTLV-2c, que es prevalente entre los pueblos indígenas que viven en la Amazonía brasileña y en áreas urbanas.^{12,13,205-209} Cabe recordar que la infección intrafamiliar en las comunidades Kayapó se expresa en la transmisión del virus entre dos o tres generaciones, y en más del 20% de los niños menores de nueve años infectados.¹² La transmisión vertical mantiene al

Tabla 1 – Prevalencia de la infección por el HTLV-1/2 en gestantes, en diferentes estados de Brasil

Región/Estado	Prevalencia (%)	n	Referencia ^a
Norte			
Pará	0,6	324	Guerra et al. 2018 ^{188 b}
	0,3	13.382	Sequeira et al. 2012 ¹⁹²
Amazonas	0	674	Machado Filho et al. 2010 ¹⁹⁴
Nordeste			
Alagoas	0,2	54.813	Moura et al. 2015 ¹⁷⁹
	0,14	692	Boa-Sorte et al. 2014 ^{190 c}
	1,05	2.766	Mello et al. 2014 ¹⁹¹
Bahia	0,98	408	Magalhães et al. 2008 ¹⁹⁵
	0,84	6.754	Bittencourt et al. 2001 ¹⁸³
	0,88	1.024	Santos et al. 1995 ¹⁸⁵
Maranhão	0,7	713	Mendes et al. 2020 ¹⁸⁶
	0,3	2.044	Guimarães de Souza et al. 2012 ¹⁹³
Ceará	0,12	814	Broutet et al. 1996 ¹⁸⁴
Centro-Oeste			
Mato Grosso do Sul	0,13	116.689	Dal Fabbro et al. 2008 ¹⁹⁶
	0,1	32.512	Figueiró Filho et al. 2007 ¹⁸⁰
Goiás	0,1	15.485	Oliveira et al. 2006 ¹⁸¹
Sudeste			
Rio de Janeiro	0,74	1.628	Barpas et al. 2019 ¹⁸⁷
	0,66	1.204	Monteiro et al. 2014 ¹⁸⁹
São Paulo	0,1	913	Olbrich Neto et al, 2004 ¹⁸²
Sul			
Paraná	0,31	643	Medeiros et al. 2018 ^{159 d}

Notas: a) Se incluyeron solamente estudios con pruebas confirmatorias para infección por el HTLV-1/2; b) Gestantes adolescentes; c) Estudio con muestras de sangre en papel-filtro; d) Gestantes de alto riesgo.

virus en alta endemidad, ya que los procedimientos habituales para no amamantar por parte de madres infectadas comúnmente no son seguidos.²⁰⁵ La mayor evidencia de enfermedades asociadas con HTLV-2^{5,43-48} requiere atención especial a las comunidades indígenas ubicadas en áreas de alta endemidad de virus en la Amazonía brasileña.³⁹

Conclusiones

A pesar de que se descuida la infección por HTLV, Brasil tiene iniciativas destinadas a combatir la infección y la enfermedad por HTLV-1. Las enfermedades con consecuencias clínicas relevantes, como la mielopatía asociada al HTLV-1 y la leucemia/linfoma de células T, pueden reducirse con el acceso a servicios en el SUS. Los casos de baja complejidad pueden ser seguidos en los centros de salud y, cuando sea necesario, remitidos a centros especializados, para su tratamiento, rehabilitación y apoyo social. A pesar de las graves consecuencias que puede tener la infección en la vida de las personas, su control sigue representando un

desafío para la salud pública. Los estudios epidemiológicos nacionales, el desarrollo de pruebas diagnósticas comerciales y protocolos clínicos con nuevas opciones terapéuticas pueden contribuir a la definición de políticas públicas y acciones específicas en el abordaje, prevención, control y tratamiento adecuados de la infección por HTLV-1/2 en Brasil.

Contribución de los autores

Rosadas C, Brites C, Arakaki-Sanchez D, Casseb J e Ishak R contribuyeron con la concepción, delimitación, redacción y revisión crítica del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del manuscrito y son responsables por todos los aspectos del trabajo, incluyendo la garantía de su precisión e integridad.

Agradecimiento

A los miembros del grupo técnico de especialistas responsables por la elaboración del PCDT para Atención Integral a las Personas con ITS en 2020.

Referencias

1. Ministério da Saúde (BR). Portaria MS/SCTIE no 42, de 5 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de aprovar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2018 out 8 [citado 2020 out 15]; Seção I:88. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/44303574/do1-2018-10-08-portaria-n-42-de-5-de-outubro-de-2018-44303438
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 jun 14]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infecoes>
3. 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 patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1980 Dec [cited 2020 Oct 15]; 77(12):7415-9. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Reitz MS, Kalyanaraman VS, Gallo RC. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukaemia. Nature [Internet]. 1981 Nov [cited 2020 Oct 15]; 294:268-71. Available from: <https://doi.org/10.1038/294268a0>
5. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science [Internet]. 1982 Nov [cited 2020 Oct 15]; 218(4572):571-3. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.6981847>
6. Gallo RC. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-1 and HTLV-2. Oncogene [Internet]. 2005 Sep [cited 2020 Oct 15]; 24(39):5926-30. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208980>
7. International Committee on Taxonomy of Viruses - ICTV. Taxonomy history: primate

- T-lymphotropic virus 1 [Internet]. [S.l.]: ICTV; 2017 [cited 2020 Oct 15]. Available from: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?tax-node_id=19911434&src=NCBI&ictv_id=19911434
8. Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1994 Feb [cited 2020 Oct 15]; 91(3):1124-7. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.3.1124>
 9. Vidal AU, Gessain A, Yoshida M, Mahieux R, Nishioka K, Tekaiia F, et al. Molecular epidemiology of HTLV type I in Japan: evidence for two distinct ancestral lineages with a particular geographical distribution. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1994 Nov [cited 2020 Oct 15]; 10(11):1557-66. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.1994.10.1557>
 10. Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2020 Oct 15]; 18(4):661-71. Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a003846>
 11. Hall WW, Takahashi H, Liu C, Kaplan MH, Ijichi S, Nagashima K, et al. Multiple isolates and characteristics of human T-cell leukemia virus type II. *J Virol* [Internet]. 1992 Apr [cited 2020 Oct 15]; 66(4):2456-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC289041/>
 12. Ishak R, Harrington WJ, Azevedo VN, Eiraku N, Ishak MO, Guerreiro JE, et al. Identification of human T cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1995 Jul [cited 2020 Oct 15]; 11(7):813-21. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.1995.11.813>
 13. Eiraku N, Novoa P, Costa Ferreira M, Monken C, Ishak R, Costa Ferreira O, et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. *J Virol* [Internet]. 1996 Mar [cited 2020 Oct 15]; 70(3):1481-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189969/>
 14. Vandamme AM, Salemi M, Van Brussel M, Liu HF, van Laethem K, van Ranst M, et al. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J Virol* [Internet]. 1998 May [cited 2020 Oct 15]; 72(5):4327-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC109663/>
 15. Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Oct 15]; 102(22):7994-9. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.0501734102>
 16. Perzova R, Benz P, Abbott L, Welch C, Thomas A, Ghoul RW, et al. Short communication: no evidence of HTLV-3 and HTLV-4 infection in New York State subjects at risk for retroviral infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Oct 15]; 26(11):1229-31. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2010.0079>
 17. Duong YT, Jia H, Lust JA, Garcia AD, Tiffany AJ, Heneine W, et al. Short communication: Absence of evidence of HTLV-3 and HTLV-4 in patients with large granular lymphocyte (LGL) leukemia. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Oct 15]; 24(12):1503-5. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0128>
 18. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3:388. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2012.00388>
 19. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Ishak MOG. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon Region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2001 [cited 2020 Oct 15]; 34(6):519-25. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822001000600004>
 20. Moriuchi M, Moriuchi H. Seminal fluid enhances replication of human T-cell leukemia virus type 1: implications for sexual transmission. *J Virol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2020 Oct 15]; 78(22):12709-11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1128%2FJVI.78.22.12709-12711.2004>
 21. Lairmore MD, Anupam R, Bowden N, Haines R, Haynes RAH, Ratner L, et al. Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread. *Viruses* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Oct 15]; 3(7):1131-65. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fv3071131>
 22. Mendoza C, Roc L, Benito R, Reina G, Ramos JM, Gómez C, et al. HTLV-1 infection in solid organ transplant

- donors and recipients in Spain. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Aug [cited 2020 Oct 15]; 19:706. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4346-z>
23. Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-child HTLV-1 transmission: unmet research needs. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 10:999. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00999>
 24. Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 13:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>
 25. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, Haynes G, Barnett M, Hanchard B, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer* [Internet]. 1992 Jul [cited 2020 Oct 15]; 51(6):886-91. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910510609>
 26. Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, Kodama D, Takenouchi N, Moritoyo T, Hashiguchi S, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* [Internet]. 1998 Dec [cited 2020 Oct 15]; 4(6):586-93. Available from: <https://doi.org/10.3109/13550289809114225>
 27. Dias-Bastos MR, Oliveira CDL, Carneiro-Proietti ABF. Decline in prevalence and asymmetric distribution of human T cell lymphotropic virus 1 and 2 in blood donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2010 Nov-Dec [cited 2020 Oct 15]; 43(6):615-9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600002>
 28. Carneiro-Proietti ABF, Sabino EC, Leão S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Oct 15]; 28(10):1265-72. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2011.0143>
 29. Lairmore MD, Jacobson S, Gracia F, De BK, Castillo L, Larreategui M, et al. Isolation of human T-cell lymphotropic virus type 2 from Guaymi Indians in Panama. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990 Nov [cited 2020 Oct 15]; 87(22):8840-4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.87.22.8840>
 30. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor GP, Teixeira MG, Barreto ML, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 12:e0171303. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171303>
 31. Costa CA, Furtado KCYO, Ferreira LSC, Almeida DS, Linhares AC, Ishak R, et al. Familial Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus: Silent Dissemination of an Emerging but Neglected Infection. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Oct 15]; 7:e2272. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002272>
 32. Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Oct 15]; 84(2):327-35. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.23181>
 33. Hananiya HS, Ella EE, Aminu M, Anyanwu NCJ. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus and the socio-demographic and risk factors associated with the infection among post-natal clinics women in Zaria, Nigeria. *J Immunoassay Immunochem* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 15]; 40(5):485-94. Available from: <https://doi.org/10.1080/15321819.2019.1636817>
 34. Braço ILJ, Sá KSG, Waqasi M, Queiroz MAF, Silva ANR, Cayres-Vallinoto IMV, et al. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 19(1):459. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4041-0>
 35. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* [Internet]. 1989 Oct [cited 2020 Oct 15]; 111(7):555-60. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-7-555>
 36. La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, Lama JR, Ton TGN, Suarez L, et al. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Oct 15]; 49(1):112-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1086%2F599609>
 37. Zunt JR, La Rosa AM, Peinado J, Lama JR, Suarez L, Pun M, et al. Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men who have sex with men. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2006 May [cited 2020 Oct 15]; 74(5):922-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=16687704>

38. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Júnior OC, Franco LG, et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion* [Internet]. 1997 Feb [cited 2020 Oct 15]; 37(2):242-3. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1997.37297203532.x>
39. Ishak R, Ishak MOG, Vallinoto ACR. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. *Retrovirology* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 17:4. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s12977-020-0512-z>
40. Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M, Wilson K, Cassar O, Gessain A. Human T-lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Oct 15]; 16:787. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5>
41. Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, Smid J, Fonseca LAM, Luiz OC, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 8:7742. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25939-y>
42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n. 1376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria no 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 1993 dez 2 [citado 2020 out 15]; Seção I:18405. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf
43. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R, Appenzeller O, Jahnke R, Alexander S, et al. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* [Internet]. 1992 Mar [cited 2020 Oct 15]; 339(8794):645-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90797-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90797-7)
44. Zucker-Franklin D, Hooper WC, Evatt BL. Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides: evidence that human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood* [Internet]. 1992 Sep [cited 2020 Oct 15]; 80(6):1537-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1520878/>
45. Maytal J, Horowitz S, Lipper S, Poiesz B, Wang CY, Siegal FP. Progressive nemaline rod myopathy in a woman coinfecting with HIV-1 and HTLV-2. *Mt Sinai J Med*. 1993 May;60(3):242-6.
46. Peters AA, Oger JJ, Coulthart MB, Waters DJ, Cummings HJ, Dekaban GA. An apparent case of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II)-associated neurological disease: a clinical, molecular, and phylogenetic characterisation. *J Clin Virol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Oct 15]; 14(1):37-50. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(99)00041-4)
47. Araujo A, Hall WW. Human T-Lymphotropic virus type ii and neurological disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2020 Oct 15]; 56(1):10-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.20126>
48. Rosadas C, Vicente ACP, Zanella L, Cabral-Castro MJ, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Human T-lymphotropic virus type 2 subtype b in a patient with chronic neurological disorder. *J Neurovirol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 Oct 15]; 20(6):636-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0280-4>
49. Black FL. Tracing prehistoric migrations by the viruses they carry: human T-cell lymphotropic viruses as markers of ethnic relationships. *Hum Biol*. 1997 Aug;69(4):467-82.
50. Ishak R, Machado LFA, Cayres-Vallinoto I, Guimarães Ishak MO, Vallinoto ACR. Infectious agents as markers of human migration toward the Amazon Region of Brazil. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 Oct 15]; 8:1663. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.01663>
51. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 126(24):2570-7. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-632489>
52. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Nakashima J, Kato T, Itonaga H, et al. Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types. *Int J Hematol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 109(4):402-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02602-4>
53. Rodgers-Johnson P, Gajdusek DC, Morgan OS, Zaninovic V, Sarin PS, Graham DS. HTLV-I and HTLV-III antibodies and tropical spastic paraparesis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1985 Oct [cited 2020 Oct 15]; 2(8466):1247-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90778-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90778-0)

54. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* [Internet]. 1986 May [cited 2020 Oct 15]; 1(8488):1031-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91298-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91298-5)
55. Araujo AQ-C. Update on neurological manifestations of HTLV-1 infection. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2015 Feb [cited 2020 Oct 15]; 17(2):459. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0459-0>
56. Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Oct 15]; 1:15012. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.12>
57. Nozuma S, Jacobson S. Neuroimmunology of human T-Lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 10:885. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmich.2019.00885>
58. Chew R, Henderson T, Aujla J, Whist E, Einsiedel L. Turning a blind eye: HTLV-1-associated uveitis in Indigenous adults from Central Australia. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 Oct 15]; 38(5):2159-62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0659-3>
59. Nakao K, Abematsu N, Sakamoto T. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15]; 102(3):373-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310658>
60. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, et al. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315675>
61. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 20(1):133-43. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30402-5)
62. Bimbi C, Brzezinski P, Sokolowska-Wojdylo M. Crusted (Norwegian) scabies as a strong marker of adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 infection. *Clin Case Reports* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 7(3):474-6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fccr3.1983>
63. Magno Falcão LF, Falcão ASC, Medeiros Sousa RC, Vieira WB, Oliveira RTM, Normando VME, et al. CT Chest and pulmonary functional changes in patients with HTLV-associated myelopathy in the Eastern Brazilian Amazon. *PLoS One* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 15]; 12(11):e0186055. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186055>
64. Dias ARN, Falcão LFM, Falcão ASC, Normando VME, Quaresma JAS. Human T lymphotropic virus and pulmonary diseases. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Oct 15]; 9:1879. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmich.2018.01879>
65. Kako S, Joshita S, Matsuo A, Kawaguchi K, Umemura T, Tanaka E. A case of adult T-Cell leukemia/lymphoma complicated with bilateral chylothorax. *Case Rep Oncol Med* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Oct 15]; 2019:8357893. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/8357893>
66. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* [Internet]. 1989 Feb [cited 2020 Oct 15]; 1(8635):441. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90038-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90038-x)
67. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1991 Jun [cited 2020 Oct 15]; 34(6):714-21. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.1780340612>
68. Dennis G, Chitkara P. A case of human T lymphotropic virus type I-associated synovial swelling. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Oct 15]; 3:675-80. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0648>
69. Kawai H, Inui T, Kashiwagi S, Tsuchihashi T, Masuda K, Kondo A, et al. HTLV-I infection in patients with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis). *J Med Virol* [Internet]. 1992 Oct [cited 2020 Oct 15]; 38(2):138-41. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890380212>
70. Matsuda T, Tomita M, Uchihara J-N, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, et al. Human T cell leukemia virus type I-infected patients with

- Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Oct [cited 2020 Oct 15]; 90(10):5704-10. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0679>
71. Abolbashari S, Darroudi S, Tayefi M, Khashyarmahneh Z, Zamani P, Haghighi HM, et al. Association between serum zinc and copper levels and antioxidant defense in subjects infected with human T-lymphotropic virus type 1. *J Blood Med* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Oct 15]; 10:29-35. Available from: <https://doi.org/10.2147/jbm.s184913>
 72. Mohammadi FS, Mosavat A, Shabestari M, Shabestari M, Ghezeldasht SA, Shabestari M, et al. HTLV-1-host interactions facilitate the manifestations of cardiovascular disease. *Microb Pathog* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 134:103578. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103578>
 73. Oliveira TSS, Andrade RCP, Santos DN, Orrico KF, Abraão Neto J, Oliveira CJV, et al. Prevalence of Bowel Symptoms in Patients Infected with Human T-Lymphotropic type 1 Virus. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Oct 15]; 52:e20180486. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0486-2018>
 74. Silva MT, Coutinho F, Leite AC, Harab RC, Araújo A, Andrada-Serpa MJ. Isolated bladder dysfunction in human T lymphotropic virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2020 Oct 15]; 48(3):e34-6. Available from: <https://doi.org/10.1086/595855>
 75. Nayar S, Pawar B, Einsiedel L, Fernandes D, George P, Thomas S, et al. Isolated neurogenic bladder associated with human T-Lymphotropic virus type 1 infection in a renal transplant patient from central Australia: a case report. *Transplant Proc* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Oct 15]; 50(10):3940-2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.08.031>
 76. Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Abraão Neto, Muniz A, Carvalho NB, et al. Neurological manifestations in human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-infected individuals without HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jul [cited 2020 Oct 15]; 61(1):49-56. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ229>
 77. Haziot ME, Gascon MR, Assone T, Fonseca LAM, Luiz OC, Smid J, et al. Detection of clinical and neurological signs in apparently asymptomatic HTLV-1 infected carriers: Association with high proviral load. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Oct 15]; 13:e0006967. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006967>
 78. Yamano Y, Nagai M, Brennan M, Mora CA, Soldan SS, Tomaru U, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* [Internet]. 2002 Jan [cited 2020 Oct 15]; 99(1):88-94. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.v99.1.88>
 79. Montanheiro PA, Oliveira ACP, Posada-Vergara MP, Milagres AC, Tauil C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Oct 15]; 38(11):1643-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005001100011>
 80. Champs APS, Passos VMA, Barreto SM, Vaz LS, Ribas JGR. HTLV-1 associated myelopathy: clinical and epidemiological profile in a 10-year case series study. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2010 [cited 2020 Oct 15]; 43(6):668-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822010000600013>
 81. Okajima R, Casseb J, Sanches JA. Co-presentation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult-onset infective dermatitis associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Oct 15]; 52(1):63-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05606.x>
 82. Okajima R, Oliveira ACP, Smid J, Casseb J, Sanches JA. High prevalence of skin disorders among HTLV-1 infected individuals independent of clinical status. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 7(11):e2546. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002546>
 83. Araujo AQC, Wedemann D. HTLV-1 Associated neurological complex. What is hidden below the water? *AIDS Rev* [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 15]; 21(4):211-7. Available from: <https://doi.org/10.24875/aidsrev.19000108>
 84. Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Arimura K, Kubota H, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* [Internet].

- 2001 Jun [cited 2020 Oct 15]; 7(3):228-34. Available from: <https://doi.org/10.1080/13550280152403272>
85. Rosadas C, Puccioni-Sohler M. Relevance of re-trovirus quantification in cerebrospinal fluid for neurologic diagnosis. *J Biomed Sci* [Internet]. 2015 Aug [cited 2020 Oct 15]; 22(1):66. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0170-y>
 86. Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, Nakamura T, Umehara F, Arimura K, et al. Accumulation of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells in the cerebrospinal fluid during the exacerbation of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurovirol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Oct 15]; 14(5):459-63. Available from: <https://doi.org/10.1080/13550280802178538>
 87. Lezin A, Olindo S, Oliere S, Varrin-Doyer M, Martin R, Cabre P, et al. 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? *J Infect Dis* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Oct 15]; 191(11):1830-4. Available from: <https://doi.org/10.1086/429962>
 88. Starling ALB, Coelho-dos-Reis JGA, Peruhype-Magalhães V, Pascoal-Xavier MA, Gonçalves DU, Béia SR, et al. Immunological signature of the different clinical stages of the HTLV-1 infection: establishing serum biomarkers for HTLV-1-associated disease morbidity. *Biomarkers* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 20(6-7):502-12. Available from: <https://doi.org/10.3109/1354750x.2015.1094141>
 89. Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 15]; 107669. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107669>
 90. Apoliano CF, Assone T, Maciel da Silva BC, Corral MA, Oliveira ACP, Fonseca LAM, et al. Interferon- γ secretion enzyme-linked immunospot assay determined among human T cell lymphotropic virus type 1-infected subjects: a potential laboratory marker for early HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis diagnosis. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 Oct 15]; 36(1):6-7. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2018.0290>
 91. Tajima K, Cartier L. Epidemiological features of HTLV-I and adult T cell leukemia. *Intervirol* [Internet]. 1995 [cited 2020 Oct 15]; 38(3-4):238-46. Available from: <https://doi.org/10.1159/000150438>
 92. Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J cancer* [Internet]. 1989 Jun [cited 2020 Oct 15]; 43(6):1061-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910430618>
 93. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: a nationwide survey. *Cancer Sci* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Oct 15]; 108(12):2478-86. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.13398>
 94. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Oct 15]; 116(8):1211-9. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-257410>
 95. Phillips AA, Shapira I, Willim RD, Sanmugarah J, Solomon WB, Horwitz SM, et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. *Cancer* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Oct 15]; 116(14):3438-46. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25147>
 96. Rosadas C, Puccioni-Sohler M, Oliveira ACP, Casseb J, Sousa M, Taylor GP. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil: a rare disease or rarely diagnosed? *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Oct 15]; 188(4):e46-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.16318>
 97. van Tienen C, Visser O, Lugtenburg P, Taylor G, Cook L. Overrepresentation of patients from HTLV-1 endemic countries among T cell Non-Hodgkin lymphomas in the Netherlands: an indication of under-diagnosis of Adult T cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 15]; 184(4):688-9. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.15160>
 98. Lymphoma Study Group. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* [Internet]. 1991 [cited 2020 Oct 15]; 15(2-3):81-90. Available from: [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(91\)90087-A](https://doi.org/10.1016/0145-2126(91)90087-A)

99. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington Jr W, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Oct 15]; 27(3):453-9. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.2428>
100. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* [Internet]. 1991 Nov [cited 2020 Oct 15]; 79(3):428-37. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x>
101. Yared JA, Kimball AS. Optimizing management of patients with adult T cell leukemia-lymphoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 7(4):2318-29. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fcancers7040893>
102. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaró R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil. *AIDS* [Internet]. 2002 Jun [cited 2020 Oct 15]; 16(9):1292-3. Available from: <https://doi.org/10.1097/00002030-200206140-00015>
103. Dantas L, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 53(9):1098-102. Available from: <https://doi.org/10.1111/ijd.12170>
104. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1990 Dec [cited 2020 Oct 15]; 336(8727):1345-7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92896-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92896-p)
105. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MFP. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2006 [cited 2020 Oct 15]; 82(6):411-20. Available from: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1573>
106. Oliveira MFSP, Fatal PL, Primo JRL, Silva JLS, Batista ES, Ferré L, et al. Infective dermatitis associated with human T-cell lymphotropic virus type 1: evaluation of 42 cases observed in Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 oct 15]; 54(12):1714-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis273>
107. Bittencourt AL, Oliveira MFP. Cutaneous manifestations associated with HTLV-1 infection. *Int J Dermatol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Oct 15]; 49(10):1099-110. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04568.x>
108. Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, et al. Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn J Ophthalmol*. 1989;33(1):1-12.
109. Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1994 Feb [cited 2020 Oct 15]; 78(2):149-54. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbjo.78.2.149>
110. Brites C, Sampalo J, Oliveira A. HIV/human T-cell lymphotropic virus coinfection revisited: impact on AIDS progression. *AIDS Rev* [Internet]. 2009 Jan-Mar [cited 2020 Oct 15]; 11(1):8-16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19290030/>
111. Pedroso C, Netto EM, Weyll N, Brites C. Coinfection by HIV-1 and human lymphotropic virus type 1 in Brazilian children is strongly associated with a shorter survival time. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 57 Suppl 3:S208-11. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31821e9baf>
112. Brites C, Miranda F, Luz E, Netto EM. Early and successful combination antiretroviral therapy normalizes survival time in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and human T-cell lymphotropic virus type 1. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 15]; 71(1):196-200. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz756>
113. Boschi-Pinto C, Stuver S, Okayama A, Trichopoulos D, Orav EJ, Tsubouchi H, et al. A follow-up study of morbidity and mortality associated with hepatitis C virus infection and its interaction with human T lymphotropic virus type I in Miyazaki, Japan. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 Jan [cited 2020 Oct 15]; 181(1):35-41. Available from: <https://doi.org/10.1086/315177>
114. Brites C, Abrahão M, Bozza P, Netto EM, Lyra A, Bahia F. Infection by HTLV-1 is associated with high levels of proinflammatory cytokines in HIV-HCV-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Oct 15]; 77(2):230-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001576>

115. Bahia F, Novais V, Evans J, Marchand CL, Netto E, Page K, et al. The impact of human T-cell lymphotropic virus 1 infection on clinical and immunologic outcomes in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 57(3):S202-7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097%2FQAI.0b013e31821e9a1e>
116. Marchand CL, Bahia F, Page K, Brites C. Hepatitis C virus infection and spontaneous clearance in HTLV-1 and HIV co-infected patients in Salvador, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2020 Oct 15]; 19(5):486-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.06.007>
117. Gillet NA, Cook L, Laydon DJ, Hlela C, Verdonck K, Alvarez C, et al. Strongyloidiasis and infective dermatitis alter human T lymphotropic virus-1 clonality in vivo. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Oct 15]; 9(4):e1003263. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.ppat.1003263>
118. Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, Nakasone K, Oshiro Y, Kohakura M, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer* [Internet]. 1987 Aug [cited 2020 Oct 15]; 40(2):145-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910400203>
119. Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam A, Neva FA. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med* [Internet]. 1992 Feb [cited 2020 Oct 15]; 92(2):202-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90113-p](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90113-p)
120. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-I infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2002 Mar [cited 2020 Oct 15]; 6(1):28-30. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1201-9712\(02\)90132-3](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(02)90132-3)
121. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K, Cabada MM, González E, van Dooren S, et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1 – associated myelopathy / tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2007 Oct [cited 2020 Oct 15]; 22(4):223-30. Available from: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900001>
122. Porto MAF, Muniz A, Oliveira Júnior J, Carvalho EM. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a strongiloidíase. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2002 [citado 2020 out 15]; 35(6):641-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000600016>
123. Sato Y, Shiroma Y. Concurrent infections with Strongyloides and T-cell leukemia virus and their possible effect on immune responses of host. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1989 Aug [cited 2020 Oct 15]; 52(2):214-24. Available from: [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90173-6](https://doi.org/10.1016/0090-1229(89)90173-6)
124. Salles F, Bacellar A, Amorim M, Orge G, Sundberg M, Lima M, et al. Treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 and Strongyloides stercoralis coinfecting patients is associated with increased tnf α and decreased soluble IL2 receptor levels. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Oct 15]; 107(8):526-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trt052>
125. Gabet A-S, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene* [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Oct 15]; 19(43):4954-60. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203870>
126. Plumelle Y, Gonin C, Edouard A, Bucher BJ, Thomas L, Brebion A, et al. Effect of Strongyloides stercoralis infection and eosinophilia on age at onset and prognosis of adult T-cell leukemia. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1997 Jan [cited 2020 Oct 15]; 107(1):81-7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcp/107.1.81>
127. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, Einsiedel L, Martinello M, Kaldor J. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Oct 15]; 20(4):407-8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30133-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30133-X)
128. Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2005 [cited 2020 Oct 15]; 40(5):625-8. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8131>
129. Norrgren HR, Bamba S, Larsen O, Silva Z, Aaby P, Koivula T, et al. Increased prevalence of HTLV-1 in patients with pulmonary tuberculosis coinfecting with HIV, but not in HIV-negative patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Oct 15]; 48(5):607-10. Available from: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e31817efb83>
130. Moreira ED, Ribeiro TT, Swanson P, Sampoio Filho C, Melo A, Brites C, et al. Seroepidemiology

- of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Aug;6(8):959-63.
131. Hanada S, Uematsu T, Iwahashi M, Nomura K, Utsunomiya A, Kodama M, et al. The prevalence of human T-cell leukemia virus type I infection in patients with hematologic and nonhematologic diseases in an adult T-cell leukemia-endemic area of Japan. *Cancer* [Internet]. 1989 Sep [cited 2020 Oct 15]; 64(6):1290-5. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890915\)64:6%3C1290::aid-cncr2820640620%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890915)64:6%3C1290::aid-cncr2820640620%3E3.0.co;2-z)
 132. Verdonck K, Gonzalez E, Schrooten W, Vanham G, Gotuzzo E. HTLV-1 infection is associated with a history of active tuberculosis among family members of HTLV-1-infected patients in Peru. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2008 Aug [cited 2020 Oct 15]; 136(8):1076-83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1017/S0950268807009521>
 133. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2009 out 30 [citado 2020 jun 14]; Seção I:77. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
 134. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 23, de 31 de maio de 2016. Torna pública a decisão de incorporar os procedimentos laboratoriais por técnicas de Western Blot e PCR em tempo real no diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto associado ao HTLV-1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2016 jun 6 [citado 2020 jun 14]; Seção I:45. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2016/prt0023_31_05_2016.html%09%09%09%09%09%09
 135. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, et al. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Oct 15]; 11:595. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.00595>
 136. Cassar O, Gessain A. Serological and molecular methods to study epidemiological aspects of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 1582:3-24. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6872-5_1
 137. Puccioni-Sohler M, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Caterino A, Proietti ABFC, Vicente ACP, et al. Increasing awareness of human T-lymphotropic virus type-1 infection: a serious, invisible, and neglected health problem in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Oct 15]; 52:e20190343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0343-2019>
 138. Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS, Araújo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of commercially available serological screening tests for human T-cell lymphotropic virus infection in Brazil. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Oct 15]; 56(12):e00961. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00961-18>
 139. Cánepa C, Salido J, Ruggieri M, Fraile S, Pataccini G, Berinii C, et al. Low Proviral load is associated with indeterminate western blot patterns in human T-cell lymphotropic virus type 1 infected individuals: could punctual mutations be related? *Viruses* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 7(11):5643-58. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/v7112897>
 140. Tebourski F, Slim A, Elgaaied A. The significance of combining World Health Organization and Center for Disease Control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 Western blot results. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2004 Jan [cited 2020 Oct 15]; 48(1):59-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2003.08.004>
 141. Ishak R, Vallinoto ACR, Azevedo VN, Vicente ACP, Hall WW, Ishak MOG. Molecular evidence for infection by HTLV-2 among individuals with negative serological screening tests for HTLV antibodies. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2007 May [cited 2020 Oct 15]; 135(4):604-9. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268806006984>
 142. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, et al. Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Oct 15]; 55(9):2838-49. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.00659-17>
 143. Araujo AC, Casseb JS, Neitzert E, Souza ML, Mammano F, Mistro AD, et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 1994 Apr [cited 2020 Oct 15]; 10(2):165-71. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf01730366>
 144. Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency

- virus type 1 (HIV-1). *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 15]; 21(3):297-305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.005>
145. Jacob F, Santos-Fortuna E, Azevedo RS, Caterino-de-Araujo A. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending Public Health Units in São Paulo, Brazil. *J Clin Virol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Oct 15]; 42(2):149-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.01.017>
 146. Morimoto HK, Morimoto AA, Reiche EMV, Ueda LT, Matsuo T, Reiche FV, et al. Difficulties in the diagnosis of HTLV-2 infection in HIV/AIDS patients from Brazil: comparative performances of serologic and molecular assays, and detection of HTLV-2b subtype. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2007 Jul-Aug [cited 2020 Oct 15]; 49(4):225-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652007000400006>
 147. Mangano AM, Remesar M, del Pozo A, Sen L. Human T lymphotropic virus types I and II proviral sequences in Argentinian blood donors with indeterminate Western blot patterns. *J Med Virol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 Oct 15]; 74(2):323-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.20172>
 148. Martins ML, Santos ACS, Namen-Lopes MS, Barbosa-Stancioli EF, Utsch DG, Carneiro-Proietti ABF. Long-term serological follow-up of blood donors with an HTLV-Indeterminate Western Blot: Antibody Profile of Seroconverters and Individuals With False Reactions. *J Med Virol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Oct 15]; 82(10):1746-53. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.21881>
 149. Abrams A, Akahata Y, Jacobson S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate western blot patterns. *Viruses* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 15]; 3(8):1320-31. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fv3081320>
 150. Campos KR, Santos FLN, Silva Brito V, Gonçalves NLS, Araújo THA, Galvão-Castro B, et al. Line immunoassay for confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections in inconclusive western blot serum samples from Brazil. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Oct 15]; 58(1):e01384-19. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.01384-19>
 151. Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, et al. Evaluation of line immunoassay to detect HTLV-1 infection in an endemic area, southwestern Japan; comparison with polymerase chain reaction and western blot. *Clin Lab* [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Oct 15]; 63(2):227-33. Available from: <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2016.160501>
 152. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Oct 15]; 17(1):26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-020-00534-0>
 153. Primo J, Siqueira I, Nascimento MCF, Oliveira MF, Farre L, Carvalho EM, et al. High HTLV-1 proviral load, a marker for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, is also detected in patients with infective dermatitis associated with HTLV-1. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Oct 15]; 42(8):761-4. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000008>
 154. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood*. 1998 Nov;92(10):3557-61.
 155. Rosadas C, Cabral-Castro MJ, Vicente ACP, Peralta JM, Puccioni-Sohler M. Validation of a quantitative real-time PCR assay for HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol Methods* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 193(2):536-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.07.040>
 156. Cabral F, Arruda LB, Araújo ML, Montanheiro P, Smid J, Oliveira ACP, et al. Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 in plasma samples. *Virus Res* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 15]; 163(1):87-90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.08.014>
 157. Demontis MA, Sadiq MT, Golz S, Taylor GP. HTLV-1 viral RNA is detected rarely in plasma of HTLV-1 infected subjects. *J Med Virol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Oct 15]; 87(12):2130-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.24264>
 158. Tamegão-lobos BP, Rezende PR, Cunha LM. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2006 nov-dez [citado 2020 out 15]; 39(6):548-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000600007>

159. Medeiros ACM, Vidal LRR, Von Linsingen R, Ferin AN, Strapasson TB, Almeida SM, et al. Confirmatory molecular method for HTLV-1/2 infection in high-risk pregnant women. *J Med Virol* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15]; 90(5):998-1001. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.25014>
160. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, Sasaki D, Satake M, Okayama A, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Oct 15]; 101(11):2361-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01720.x>
161. Hayden RT, Gu Z, Ingersoll J, Abdul-Ali D, Pounds S, Caliendo AM, et al. Comparison of droplet digital PCR to real-time PCR for quantitative detection of cytomegalovirus. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Oct 15]; 51(2):540-6. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.02620-12>
162. Grassi MFR, Olavarria VN, Kruschewsky RA, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, et al. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Oct 15]; 58(3):584-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.003>
163. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, et al. Standardization of quantitative PCR for human T-cell leukemia virus type 1 in Japan: a collaborative study. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 15]; 53(11):3485-91. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.01628-15>
164. Lee T-H, Chafets DM, Busch MP, Murphy EL. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J Clin Virol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Oct 15]; 31(4):275-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.05.016>
165. Rosadas C, Tosswill JH, Tedder R, Taylor GP. Pregnancy does not adversely impact diagnostic tests for HTLV-1/2 infection. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 Sep [cited 2020 Oct 15]; 13(9):e0007736. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007736>
166. Montanheiro P, Olah I, Fukumori LMI, Smid J, Oliveira ACP, Kankaki LIB, et al. Low DNA HTLV-2 proviral load among women in São Paulo City. *Virus Res* [Internet]. 2008 Jul [cited 2020 Oct 15]; 135(1):22-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.01.015>
167. Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 15]; 13:3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>
168. Murphy EL. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2020 Oct 15]; 23(1):13-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.001>
169. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [citado 2019 fev 4]. Disponível em: http://www.sierj.org.br/artigos/htlv_manual_final_pdf_25082.pdf
170. Ministério da Saúde (BR). Protocolo de uso zidovudina para tratamento do adulto com leucemia/linfoma associado ao Vírus HTLV-1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 2020 out 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-de-uso-da-zidovudina-para-tratamento-do-adulto-com-leucemialinfoma-associado-ao>
171. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Oct 15]; 37(8):677-87. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.18.00501>
172. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al. Management of HAM/TSP. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000832>
173. Zihlmann KF, Alvarenga AT, Casseb J. Living invisible: HTLV-1-Infected persons and the lack of care in public health. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 15]; 6(6):e1705. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001705>
174. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. *MMWR* [Internet]. 1993 Jun [cited 2020 Oct 15]; 42(RR-9):1-13. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021234.htm>
175. Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare

- viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016 May [cited 2020 Oct 15]; 11(1):69. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0451-x>
176. Olindo S, Jeannin S, Saint-Vil M, Signate A, Edjomonana-Kaptue M, Joux J, Merle H, et al. Temporal trends in human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 Oct 15]; 12(3):e0006304. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006304>
 177. Brant LJ, Cawley C, Davison KL, Taylor GP, the HTLV National Register Steering C. Recruiting individuals into the HTLV cohort study in the United Kingdom: clinical findings and challenges in the first six years, 2003 to 2009. *Euro Surveill* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Oct 15]; 16(46):20017. Available from: <https://doi.org/10.2807/ese.16.46.20017-en>
 178. Mendoza C, Pirón M, Gonzalez R, Jiménez A, Caballero E, Roc L, et al. Clinical presentation of individuals with human T-cell leukemia virus type-1 infection in Spain. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 6(2):ofz036. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz036>
 179. Moura AA, Mello MJG, Correia JB. Prevalence of syphilis, human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus infections and coinfections during prenatal screening in an urban Northeastern Brazilian population. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Oct 15]; 39: 10-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.07.022>
 180. Figueiró-Filho EA, Senefonte FRA, Lopes AHA, Moraes OO, Souza Júnior VG, Maia TL, et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2007 mar-abr [citado 2020 out 15]; 40(2):181-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000200007>
 181. Oliveira SR, Avelino MM. Soroprevalência do vírus linfotrófico-T humano tipo I entre gestantes em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2006 [citado 2020 out 15]; 28(8):467-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032006000800005>
 182. Olbrich Neto J, Meira DA. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, siphylis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - São Paulo - Brazil: risk factors for HTLV-I/II infection. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2004 [cited 2020 Oct 15]; 37(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822004000100008>
 183. Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2001 Mar [cited 2020 Oct 15]; 26(5):490-4. Available from: <https://doi.org/10.1097/00126334-200104150-00016>
 184. Broutet N, Queiroz Sousa A, Basilio FP, Sa HL, Simon F, Dabis E. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS* [Internet]. 1996 Aug-Sep [cited 2020 Oct 15]; 7(5):365-9. Available from: <https://doi.org/10.1258/0956462961918103>
 185. Santos JI, Lopes MA, Deliége-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 1995 Jul-Aug [cited 2020 Oct 15]; 37(4):343-8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0036-46651995000400010>
 186. Mendes FCM, Lima JRO, Melo BO, Pinto CMFS, Maia HS, Ferro TAF, et al. Molecular detection of human T cell lymphotropic virus type 1 in pregnant women from Maranhão state, Brazil. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 15]; 51(2):637-45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00233-0>
 187. Sodré Barmpas DB, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Cunha JC, et al. Pregnancy outcomes and mother-to-child transmission rate in HTLV-1/2 infected women attending two public hospitals in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Oct 15]; 13(6):e0007404. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007404>
 188. Guerra AB, Siravenha LQ, Laurentino RV, Feitosa RNM, Azecedo VN, Vallinoto ACR, et al. Seroprevalence of HIV, HTLV, CMV, HBV and rubella virus infections in pregnant adolescents who received care in the city of Belém, Pará, Northern Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Oct 15]; 18(1):169. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1753-x>

189. Monteiro DLM, Taquette SR, Sodré Barmpas DB, Rodrigues NCP, Teixeira SAM, Villela LHC, et al. Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 15]; 8:e3146. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003146>
190. Boa-Sorte N, Purificação A, Amorim T, Assunção L, Reis A, Galvão-Castro B. Dried blood spot testing for the antenatal screening of HTLV, HIV, syphilis, toxoplasmosis and hepatitis B and C: prevalence, accuracy and operational aspects. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014 Nov-Dec [cited 2020 Oct 15]; 18(6):618-24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.05.009>
191. Mello MAG, Conceição AF, Sousa SMB, Alcântara LC, Marin LJ, Raiol MRS, et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virology* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Oct 15]; 11:28. Available from: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-28>
192. Sequeira CG, Tamegão-Lopes BP, Santos EJM, Ventura AMR, Moraes-Pinto MI, Succi RCM. Estudo descritivo da infecção pelo HTLV em uma população de gestantes do Estado do Pará, norte do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012 [citado 2020 out 15]; 45(4):453-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012005000007>
193. Souza VG, Martins ML, Carneiro-Proietti ABE, Januário JN, Ladeira RVP, Silva CMS, et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 45(2):159-62. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000200004>
194. Machado Filho AC, Sardinha JFJ, Ponte RL, Costa EP, da Silva SS, Martinez-Espinosa FE. Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Oct 15]; 32(4):176-83. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000400005>
195. Magalhães T, Mota-Miranda AC, Alcantara LCJ, Olavarria V, Galvão-Castro B, Rios-Grassi MF. Phylogenetic and molecular analysis of HTLV-1 isolates from a medium sized town in Northern of Brazil: Tracing a common origin of the virus from the most endemic city in the country. *J Med Virol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Oct 15]; 80(11):2040-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.21278>
196. Dal Fabbro MMFJ, Cunha RV, Bóia MN, Portela P, Botelho CA, Freitas GMB, et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2008 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 41(2):148-51. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822008000200003>
197. The T and B-cell malignancy study group. The third nation-wide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer* [Internet]. 1988 Apr [cited 2020 Oct 15]; 41(4):505-12. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910410406>
198. Bartholomew C, Jack N, Edwards J, Charles W, Corbin D, Cleghorn FR, et al. HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Hum Virol*. 1998 May-Jun;1(4):302-5.
199. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2011 [cited 2020 Oct 15]; 87(4):152-66. Available from: <https://doi.org/10.2183/pjab.87.152>
200. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoeye P, Murphy E, Lepere JE, Buigues RP, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: Implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer* [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Oct 15]; 82(6):832-6. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990909\)82:6%3C832::aid-ijc11%3E3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990909)82:6%3C832::aid-ijc11%3E3.0.co;2-p)
201. Oki T, Yoshinaga M, Otsuka H, Miyata K, Sonoda S, Nagata Y. A sero-epidemiological study on mother-to-child transmission of HTLV-I in southern Kyushu, Japan. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1992 Dec [cited 2020 Oct 15]; 18(4):371-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1992.tb00333.x>
202. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* [Internet]. 1991 Nov [cited 2020 Oct 15]; 49(5):673-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490508>

203. Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, et al. Long-term follow-up study of HTLV-I infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *J Infect* [Internet]. 2003 Jan [cited 2020 Oct 15]; 46(1):9-11. Available from: <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1081>
204. Nishijima T, Shimada S, Noda H, Miyake K. Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 15]; 19(1):15-6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30735-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30735-7)
205. Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Lewis M, Hall WW, Guimarães Ishak MO. Molecular evidence of mother-to-child transmission of HTLV-IIc in the Kararao Village (Kayapo) in the Amazon region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2001 Nov-Dec [cited 2020 Oct 5]; 34(6):519-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000600004>
206. Silva EA, Otsuki K, Leite ACB, Alamy AH, Sa D, Vicente ACP. HTLV-II Infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2020 Oct 15]; 66(2):253-7. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.2138>
207. Catalan-Soares B, Barbosa-Stancioli EF, Alcantara LCJ, et al. HTLV-2 Horizontal and vertical transmission in a family from a Brazilian urban area: seroepidemiological, clinical and molecular study. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2005 Jun [cited 2020 Oct 15]; 21(6):521-6. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2005.21.521>
208. Renner JDP, Laurino JP, Menna-Barreto M, Schmitt VM. Molecular evidence of HTLV-II subtype B among an urban population living in South Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Oct 15]; 22(4):301-6. Available from: <https://doi.org/10.1089/aid.2006.22.301>
209. Ishak R, Ishak MO, Azevedo VN, Santos DEM, Vallinoto ACR, Saraiva JCP, et al. Detection of HTLV-IIa blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, PA). *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 1998 Mar-Apr [cited 2020 Oct 15]; 31(2):193-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821998000200005>

Recibido en 16/07/2020
Aprobado en 07/10/2020

Editora asociada: Isis Polianna Silva Ferreira de Carvalho – orcid.org/0000-0002-0734-0783