

Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul

HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul

Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro^{1,2}, Rivaldo Venâncio da Cunha^{1,3}, Márcio Neves Bóia⁴,
Patrícia Portela¹, Carlos Augusto Botelho¹, Gisele Maria Brandão de Freitas^{2,3},
Joana Soares¹, Juliana Ferri¹ e Juliana Lupion¹

RESUMO

Neste estudo, foi estimada a prevalência da infecção pelo HTLV 1/2 em gestantes no Estado de Mato Grosso do Sul, por meio das técnicas ELISA, Western Blot e PCR, em amostras de sangue obtidas por punção venosa periférica. Foram examinadas 116.689 gestantes, sendo diagnosticadas 153 infectadas pelo HTLV 1/2, com prevalência de 0,13%. Deste total, 133 (86,9%) eram do tipo 1 e 20 (11,1%) do tipo 2. Das 153 gestantes, 73,2% eram negras, pardas ou índias, cerca de 90% tinham atividades domésticas e 75,8% (116/153) tinham 7 anos ou menos de escolaridade. As 153 gestantes tiveram 172 gestações, durante o período do estudo, sendo que 164 tiveram acompanhamento. Das gestações acompanhadas, 6,7% (11/164) evoluíram para aborto, 26,8% (41/153) gestantes relataram abortos anteriores, sendo que 31,7% (13/41) apresentaram mais de dois abortos. Co-morbidades foram detectadas em 17% (26/153) sendo 3,3% (5/153) com HIV ($p < 0,000002$). Os autores enfatizam a importância da identificação das gestantes infectadas pelo HTLV1/2 na estratégia de controle e prevenção da doença.

Palavras-chaves: HTLV 1/2. Gestantes. Prevalência. Estado de Mato Grosso do Sul.

ABSTRACT

In this study, the prevalence of HTLV 1/2 infection among pregnant women in the State of Mato Grosso do Sul was estimated by means of the ELISA, Western Blot and PCR techniques, in blood samples collected by peripheral venous puncture. 116,689 pregnant women were examined and 153 were diagnosed as presenting HTLV 1/2 infection, with prevalence of 0.13%. Among these 153 pregnant women, 133 (86.9%) had type 1 and 20 (11.1%) had type 2; 73.2% were black, brown or indigenous; about 90% performed domestic activities; and 75.8% (116/153) had been to school for seven years or less. The 153 pregnant women had 172 pregnancies during the study period and 164 pregnancies were followed. Out of pregnancies that were followed, 6.7% (11/164) evolved to abortion, 26.8% (41/153) reported previous abortions and 31.7% (13/41) had had more than two abortions. Comorbidities were found in 17% (26/153), among whom 3.3% (5/153) had HIV ($p < 0.000002$). The authors emphasize the importance of identifying pregnant women with HTLV 1/2 infection, as a strategy for disease control and prevention.

Key-words: HTLV 1/2. Pregnant women. Prevalence. State of Mato Grosso do Sul.

A infecção pelos vírus linfotrópicos de células-T humanas (HTLV-1/2) tem sido descrita em áreas geograficamente definidas no mundo, com significativas variações de soroprevalência e maior frequência em mulheres após os 40 anos⁵. O HTLV-1 é endêmico nas regiões Sudeste do Japão, África, Austrália, Alasca, América do Sul e Ilhas do Caribe e apresenta elevada prevalência em algumas ilhas Japonesas e na Melanésia⁵.

As formas de infecção do HTLV-1/2 incluem a transmissão vertical, contato sexual, transfusão de sangue e/ou hemoderivados e uso de drogas injetáveis. Na transmissão horizontal, o HTLV 1/2 apresenta como principais vias a sexual e exposição a agulhas e sangue ou derivados contaminados³. Por isso, a elevada incidência da infecção em usuários de drogas e profissionais do sexo¹⁹.

1. Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnósticos, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Campo Grande, Campo Grande, MS. 2. Centro de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Prefeitura Municipal de Campo Grande, Campo Grande, MS. 3. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS. 4. Departamento de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Endereço para correspondência: Dr^a Márcia Maria Ferrairo Janini Dal Fabbro. R. Autonomista 887, 79022-490 Campo Grande, MS.

Tel: 55 67 2109-7715/8114-9171; Fax: 55 67 3314-8292/7 2109-7715

e-mail: fabbro@uol.com.br

Recebido para publicação em: 06/11/2007

Aceito em: 07/04/2008

Na infância, a soroprevalência do HTLV 1/2 é baixa e aumenta a partir da adolescência e início da vida adulta. Este aumento é mais acentuado em mulheres devido à transmissão por via sexual mais eficiente na mulher e às transfusões de sangue mais frequentes²⁴. Estima-se que mais de 20 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HTLV-1/2 no mundo¹⁸.

Estudos realizados entre doadores de sangue de várias cidades do Brasil mostraram que a taxa de prevalência em Manaus e Florianópolis foi de 0,1%, no Rio de Janeiro e Recife de 0,3%, São Paulo 0,4%, Salvador 1,4% e Mato Grosso do Sul de 0,2%^{3 5 8}.

Em 1986, foi publicado um estudo realizado nas Cidades de São Paulo e Campo Grande com o objetivo de verificar a prevalência do HTLV-1 na população japonesa, e em seus descendentes, que migraram de Okinawa. O trabalho mostrou a prevalência de 10% de anticorpos anti-HTLV-1 na população².

Com base em inquéritos sorológicos estima-se em cerca de 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-1 no Brasil, que torna o país o maior em número absoluto de portadores do vírus⁵. No Brasil, o HTLV-2 tem prevalência muito significativa nas populações indígenas, sendo este fator importante no Estado de Mato Grosso do Sul, segunda maior população indígena do país e com fronteiras com Bolívia e Paraguai, países também com numerosa população indígena⁵. Estudo sobre o HTLV, realizado no Estado de Mato Grosso do Sul, obteve uma soroprevalência de 0,2% em doadores de sangue⁷.

Grande parte dos trabalhos realizados sobre a infecção pelo HTLV-1 consiste em estudos de soroprevalência em doadores de sangue e em pacientes com leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA)^{4 12}, paraparesia espástica tropical e mielopatia relacionada com o HTLV-1²³ e outras síndromes associadas com alterações de imunidade. Poucos estudos foram realizados sobre a transmissão vertical e o acompanhamento das crianças expostas ao vírus durante a gestação, parto e amamentação^{9 14 17 19 21 25}.

O Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul (PPG) teve início em outubro de 2002, e consiste em diagnosticar mulheres portadoras de infecções como: hepatite B, hepatite C, HTLV 1/2, rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose, sífilis, HIV-1/2, doença de Chagas, clamídia e o diagnóstico de fenilcetonúria materna e hipotireoidismo durante a gestação. Este programa foi implantado nos 78 municípios do estado, sendo a coleta feita nas unidades básicas de saúde.

Tendo por base dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Ministério da Saúde, que estimou cerca de 40.000 nascidos vivos¹⁷, durante o ano de 2005 calcula-se que aproximadamente 95% de todas as gestantes do Estado de Mato Grosso do Sul foram atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e realizaram a triagem pré-natal pelo PPG.

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 em gestantes submetidas a exames sorológicos durante o pré-natal, pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul, no período de novembro de 2002 a dezembro de 2005.

MATERIAL E MÉTODOS

População de estudo. Mulheres atendidas durante o pré-natal pelo Programa de Proteção à Gestante do Estado de Mato Grosso do Sul.

Material e testes laboratoriais. A coleta do material foi feita por punção digital em seis discos de papel filtro S&S 903 para realizar o teste ELISA por eluição para a detectar anticorpos anti-HTLV 1/2, além das sorologias citadas anteriormente, após consentimento por escrito. Este material, após secagem, foi enviado via correio ao laboratório, para processamento das amostras.

Nos casos positivos pela técnica ELISA, foram solicitadas novas amostras de sangue obtidas por meio de punção venosa periférica, processadas pela técnica de ELISA (Abbott Murex, Dartford, Reino Unido) e confirmados pelo *Western Blot* (HTLV Blot 2.4, Genelabs® Diagnostica, Singapur). Os resultados indeterminados e negativos foram excluídos do presente estudo.

Foi realizada reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativa e com subtipagem, segundo a técnica de amplificação da seqüência da região *tax* do provírus seguida de digestão com as enzimas de restrição *HinfI* que identifica o HTLV-1 e *AvaI* que é marcadora para o HTLV-2. Para tal, utiliza-se DNA total extraído de uma fração do sangue periférico (200ul)²³.

Definição de casos. Para a pesquisa dos possíveis fatores de risco para a infecção na gestante, considerou-se como transmissão vertical os casos cujas mães apresentaram sorologia anti-HTLV 1/2 positiva. Já para a transmissão sexual, considerou-se gestantes com história de multiparceria, com parceiros positivos, com mães negativas, que não foram expostas a transfusões de sangue e/ou hemoderivados e que negaram uso de drogas.

Análise estatística. Para diagnosticar diferenças significativas entre as variáveis das mães, foi aplicado o teste *qui-quadrado* com 95% de confiabilidade.

Procedimentos éticos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (protocolo 759/06) e foi obtido consentimento por escrito das pacientes.

RESULTADOS

Das 116.689 gestantes avaliadas no período do estudo, foram diagnosticadas 153 mulheres com sorologia positiva para o HTLV 1/2 pelas duas técnicas (ELISA e *Western Blot*), resultando na prevalência de 0,1% (153/116.689) ou 13,1 infecções para cada 10.000 gestantes.

Das 153 gestantes, 1,3% (2/153) apresentaram ELISA positivo, *Western Blot* indeterminado e PCR positivo e 1,9% (3/153) apresentaram ELISA indeterminado, *Western Blot* e PCR positivos.

Das 153 gestantes, 73,2% eram negras, pardas ou índias, cerca de 90% tinham atividades domésticas e 75,8% com 7 ou menos anos de escolaridade, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição por raça e ano de escolaridade das 153 gestantes HTLV 1-2, novembro de 2002 a dezembro de 2005.

Raça*	Casos	Total	Casos/1000
Branca	41	79.163	0,52
Parda/negra	66	38.526	1,81
Indígena	46	5.423	8,48
Total	153	121.112	1,26
Ano de escolaridade**	Casos	Total	Casos/1000
≤ 3	33	16.495	2,00
4-7	83	49.217	1,69
8-11	28	41.327	0,68
≥ 12	9	13.618	0,66
Total	153	120.657	1,27

* qui-quadrado=267,461; GL=2; P-valor=0,0000

** qui-quadrado=29,133; GL=3; P-valor=0,0000

Das 153 gestantes, 12,4% (19/153) tiveram mais de uma gestação no período do estudo, totalizando 172 gestações.

A média de idade das gestantes foi de 27 anos, variando de 14 a 44 anos, e desvio padrão de 25 anos. As gestantes cuja transmissão foi provavelmente vertical, a idade média foi de 22 anos com desvio padrão de 21 variando de 16 a 35 anos. Já as gestantes que adquiriram a infecção por provável via sexual a idade média foi de 28 anos variando de 18 a 35 anos. A idade média de todas as gestantes triadas pelo PPG foi de 23 anos.

Com relação ao tipo do vírus, 86,9% (133/153) foram diagnosticadas como HTLV-1, 11,1% (17/153) HTLV-2, 1,3% (2/153) não foram identificados e 0,7% (1/153) apresentou os dois sorotipos. Das 172 gestações relatadas pelas 153 mulheres, 4,6% (8/172) não foram acompanhadas, 6,7% (11/164) evoluíram para aborto (todas no primeiro trimestre de gestação). Das 153 gestantes, 26,8% (41/153 p <0,0004, IC=95%) relataram história de abortos espontâneos sendo que 31,7% (13/41) apresentaram mais de dois abortos. A Tabela 1 mostra a distribuição das gestantes conforme a raça e escolaridade.

A pesquisa de possíveis fatores de risco mostrou que: 4,8% (7/145), eram usuárias de drogas venosas, 5,5% (8/145) tinham multiparcerias, 13,1% (19/145) receberam transfusão de sangue, em 25,9% (21/81) os parceiros eram infectados e 41,4% (24/58) tinham as mães infectadas. Não foi possível pesquisar os determinantes de risco em 26,2% (31/145) gestantes.

Foram encontradas co-morbidades em 17% (26/153) das gestantes, sendo 5,2% (8/153) infecção pelo *Treponema pallidum*; 3,3% (5/153) infecção pelo HIV (p<0,000002; IC=95%); 1,3% (2/153) doença de Chagas; 0,7% (1/153) hepatite C; 1,9% (3/153) toxoplasmose; 2,6% (4/153) HPV e 0,7% (1/153) anti-HbC.

DISCUSSÃO

A inserção da sorologia anti-HTLV1/2 na rotina do pré-natal ocorreu devido à necessidade de se conhecer melhor a prevalência dessa infecção em nosso estado e com isso traçar políticas de saúde que possam prevenir a transmissão vertical.

A prevalência de 0,1% de infecção encontrada neste estudo foi inferior a do estudo realizado em gestantes de classe econômica menos favorecida em Salvador (BA), 0,7% a 0,9%⁷, também inferior a prevalência em doadores no Mato Grosso do Sul, 0,2%⁸ e maior do que 0,1% encontrada em 234.078 gestantes de diversos países europeus¹⁹.

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as raças, sendo a indígena a que obteve maior índice de diagnósticos (8,48 casos em 1.000 com p-valor < 0,001). O valor do teste qui-quadrado foi 267,416, com dois graus de liberdade.

Com relação ao grau de instrução, as gestantes que possuem até três anos de escolaridade e de 4 a 7 anos, possuem maiores índices de infecção pelo vírus HTLV, com respectivas taxas de 2,00 e 1,69 casos a cada mil gestantes. Por meio do teste qui-quadrado, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os graus de instrução (p-valor 0,001), sendo que o valor do teste foi de 29,135, com três graus de liberdade.

Em nosso estudo, 6,7% das gestações evoluíram para aborto taxa superior (3,5%), à encontrada por Bittencourt e cols³ em estudo realizado em 2001, também em gestantes HTLV-1 positivas. Essa diferença pode ter ocorrido devido à co-morbidade, pois 45,5% das gestações por nós estudadas que evoluíram para aborto, apresentaram uma infecção concomitante (HIV, HPV, sífilis, doença de Chagas ou toxoplasmose). Outro dado importante em nosso estudo foi a história prévia de abortos espontâneos em 26,8% das gestantes infectadas contra 16% no total das gestantes acompanhadas no Programa e que apresentaram história pregressa de aborto.

Com relação à média de idade, a população das nossas gestantes infectadas pelo HTLV foi de 27 anos, sendo menor que a de dois estudos realizados no Japão onde a idade média foi de 29,5 e de 30,9 anos^{11 26}. Podemos notar a diferença da idade média das gestantes cujo fator de risco para aquisição do vírus foi a transmissão vertical (22 anos) e das gestantes do PPG (23 anos), comparadas com aquelas que adquiriram a infecção por via sexual (28 anos), reforçando os dados da literatura que relatam um aumento da transmissão via sexual com o aumento da idade^{6 13 24}. Estudos sugerem a relação entre maior idade e maior risco de infecção, particularmente para as mulheres, cujo aumento da susceptibilidade pode ser atribuído ao aumento de exposições sexuais com parceiros infectados e alteração do epitélio vaginal após a menopausa, sugerindo que os fatores hormonais possam aumentar a susceptibilidade a infecções em mulheres^{10 15 22}.

Stuver e cols²² observaram um risco de infecção aumentado em 12 vezes em parceiras de pacientes infectados com mais de 60 anos de idade, possivelmente devido ao aumento da viremia com a idade¹³. Existem outras sugestões para esse aumento da soropositividade em relação à idade como: a) a exposição precoce seria acompanhada de *status* soronegativo, podendo sofrer reativação ao longo da vida; b) aumento progressivo no título de anticorpos em pessoas infectadas há mais tempo⁶.

Dos determinantes de risco encontrados observou-se que 41,4% das mães das gestantes do estudo que foram testadas apresentaram sorologia positiva para o HTLV, reforçando a importância da transmissão vertical em nosso meio. No entanto,

a metodologia empregada no estudo não permite excluir outra fonte de infecção.

A prevalência de 3,3% de infecção pelo HIV nessas gestantes foi estatisticamente importante comparada à prevalência dessa infecção isolada entre as gestantes triadas pelo PPG que foi de 0,2%.

No Brasil, os estudos de soroprevalência do HTLV com população de gestantes ainda são escassos comparados com os estudos realizados com doadores de sangue, já que esse último grupo reflete a situação da infecção em uma população específica, sendo a maioria do sexo masculino; a prevalência entre esses doadores em Mato Grosso do Sul foi de 0,2%.⁷ Nesses estudos, não se conhece a prevalência da infecção do HTLV na população de gestantes e pediátrica, e esse desconhecimento acarreta um grande problema de saúde pública, pois a principal via de transmissão desse vírus para as crianças ocorre pela amamentação.

Em 2003, a Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica de Mato Grosso do Sul definiu entre outras prioridades a notificação de todo caso de gestante infectada pelo HTLV e o fornecimento de fórmula infantil de leite com orientação de suspensão do aleitamento materno, eliminando com isso a maior via de transmissão desse vírus para as crianças.

Os resultados obtidos mostram que a identificação de gestantes infectadas pelo HTLV1-2 durante o pré-natal se constitui em uma importante estratégia para o controle da disseminação desses vírus, desde que aliada a medidas de prevenção da transmissão vertical, como por exemplo a suspensão do aleitamento materno.

REFERÊNCIAS

- Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, Ekuni Y, Kawa M, Toyama T. Long-term follow up study of vertical HTLV-I infection in children breast-fed by seropositive mothers. *The Journal of Infection* 46: 177-179, 2003.
- Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 40: 245-251, 1998.
- Bittencourt AL, Dourado I, Filho PB, Santos M, Valadão E, Alcantara LC, Galvão-Castro B. Human T-cell lymphotropic virus type I infection among pregnant women in northeastern Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 26: 490-494, 2001.
- Can AJ, Chen SY. Human T-cell leukemia virus types I and II. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds) *Virology*, 3rd edition, Lippincott-Raven, New York, p. 1849-1871, 1996.
- Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo AQ, Galvão-Castro B, Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infection and disease caused by the human T cell lymphotropic viruses type I and II in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 499-508, 2002.
- Catalan-Soares BC, Proietti FA, Carneiro-Proietti ABE. Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000): Aspectos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 4: 81-95, 2001.
- Freitas GMB. Estudo Clínico e Epidemiológico da Infecção pelos Vírus Linfotrópicos de Células-T Humanas (HTLV I/II) em Doadores de Sangue de Campo Grande-MS (1994 a 2001). Dissertação de Mestrado, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2002.
- Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 13: S199-S203, 1996.
- Hino S, Sugiyama H, Doi H, Ishimaru T, Yamabe T, Tsuji Y, Miyamoto T. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. *The Lancet* 2 (8551): 158-159, 1987.
- Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *Journal of Infectious Disease* 154: 851-857, 1986.
- Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, Hayashi J. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 70: 158-163, 2004.
- Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi H, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. *The Journal of the American Medical Association* 256: 2342, 1986.
- Maloney EM, Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Cranston B, Hanchard B, Holding-Cobham M, Malley K, Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. II. Geographic and ecologic determinants. *American Journal Epidemiology* 135: 591, 1992.
- Maloney EM, Wiktor SZ, Palmer P, Cranston B, Pate EJ, Cohn S, Kim N, Miley W, Thomas TL, Blattner WA, Hanchard B. A cohort study of health effects of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Jamaican children. *Pediatrics* 112: e136-142, 2003.
- Melbye M, Poulsen AG, Gallo D, Pedersen JB, Biggar RJ, Larsen O, Dias F, Aaby P. HTLV-I infection in a population-based cohort of older persons in Guinea-Bissau, West Africa: risk factors and impact on survival. *International Journal of Cancer* 76: 293-298, 1998.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Nascidos Vivos. DATASUS (www.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?sinasc/cnv/nvMS/def.)
- Plancoulaine S, Gessain A, Joubert M, Tortevoye P, Jeanne I, Talarmin A, Thé G, Abel L. Detection of a Major Gene Predisposing to Human T Lymphotropic Virus Type I Infection in Children among an Endemic Population of African Origin. *The Journal of Infectious Diseases* 182: 405-412, 2000.
- Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, Newman B, Hae-Lee T, Chafets DM, Murphy E, for the HTLV Outcomes Study Investigators. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *The Journal of Infectious Disease* 191: 1490-1497, 2005.
- Sandler SG, Fang CT, Williams AE. Human T-cell lymphotropic virus type I and II in transfusion medicine. *Transfusion Medicine Reviews* 5: 93-107, 1991.
- Santos JI, Lopes MA, Deliege-Vasconcelos E, Couto-Fernandez JC, Patel BN, Barreto ML, Ferreira Jr OC, Galvão-Castro B. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 37: 343-348, 1995.
- Silva EA, Otsuki K, Leite AC, Alamy AH, Sa-Carvalho D, Vicente AC. HTLV-II infection associated with a chronic neurodegenerative disease: clinical and molecular analysis. *Journal of Medical Virology* 66: 253-257, 2002.
- Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Tsunetoshi Y, Tsuda K, Mueller NE. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *The Journal of Infectious Diseases* 167: 57-65, 1993.
- Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, Tsuji Y, Miyamoto T, Hino S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Medical Virology* 20: 253-260, 1986.
- Taylor GP, Bodeus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, Padua E, Andersson S, Goubau P, Chiec-Bianchi L, Soriano V, Coste J, Ades AR, Weber JN. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 38: 104-109, 2005.
- Wiktor SZ, Plate EJ, Rosenberg PS, Barnett M, Palmer P, Medeiros D, Maloney EM, Blattner WA. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *Journal of Human Virology* 1: 37-44, 1997.
- Yoshinaga M, Yashiki S, Okí T, Fujiyoshi T, Nagata Y, Sonoda S. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *The Japanese Journal of Cancer Research* 86: 649-654, 1995.