

# IMUNOSSUPRESSÃO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV: POSSÍVEIS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

## IMMUNOSUPPRESSION OF HTLV-I-INFECTED INDIVIDUALS: POSSIBLE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS

Maria Fernanda Rios Grassi, Rita Elizabeth Moreira Mascarenhas, Bernardo Galvão Castro

Laboratório Avançado de Saúde Pública – LASP, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da UFBA, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Salvador, BA, Brasil

O vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-I) é o agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (HAM/TSP), e está associado a diversas patologias inflamatórias como uveítes, artrites, polimiosites. Além disso, uma maior morbidade e mortalidade de doenças infecciosas, como estrogiloidíase disseminada e tuberculose, é observada em indivíduos co-infectados, sugerindo um grau de imunossupressão. Uma das características imunológicas da infecção pelo HTLV é a proliferação espontânea, *in vitro*, das células mononucleares do sangue periférico (PBMC), além de elevada produção de citocinas inflamatórias como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  de IL-10 e IL-2 e maior expressão de moléculas de ativação em linfócitos T. Nesta revisão serão discutidos o papel da ativação celular e da proliferação espontânea sobre a resposta celular contra antígenos de memória.

Palavras chave: HTLV, ativação celular, proliferação espontânea, imunossupressão.

*Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) is the etiologic agent of adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL) and HTLV-I associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), and is associated with several inflammatory diseases such as uveitis, arthritis, polymyositis. Moreover, increased morbidity and mortality of infectious diseases such as disseminated strongyloidiasis and tuberculosis is observed in co-infected individuals, suggesting a degree of immunosuppression. One of the immunological hallmark of HTLV infection is the spontaneous proliferation of peripheral blood mononuclear cells (PBMC), in vitro, in addition to a high production of inflammatory cytokines such as IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-2 and high expression of activation molecules on T lymphocytes. This review will discuss the role of both cellular activation and spontaneous proliferation in cellular immune response against recall antigens.*

**Key words:** HTLV, cellular activation, spontaneous proliferation, immunosuppression.

### Evidências de Imunossupressão na Infecção pelo HTLV-I

O vírus linfotrópico das células T humanas tipo 1 (HTLV-I) é o agente etiológico da leucemia e linfoma de células T do adulto (ATL)<sup>(56)</sup>, da paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (HAM/TSP)<sup>(14,39)</sup> e da uveíte associada ao HTLV<sup>(30)</sup>. Entretanto, a infecção por este vírus também está relacionada a processos inflamatórias como artrite, polimiosite, alveolite e síndrome seca<sup>(18-21,32,50)</sup>. Por seu caráter sistêmico, alguns autores propõem o conceito de síndrome para as manifestações resultantes da infecção pelo HTLV-I<sup>(9)</sup>.

Numerosos estudos clínicos e epidemiológicos indicam igualmente um risco maior de co-infecções com diversos agentes em indivíduos infectados pelo HTLV, algumas delas com maior morbi-mortalidade<sup>(27)</sup>. Em pacientes com ATL, infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infecções fúngicas e estrogiloidíase são bem documentadas<sup>(55)</sup>. Porém, infecções têm sido descritas mesmo

Recebido em 08/06/2009

Aceito em 30/09/2009

Endereço para correspondência: Dra. Maria Fernanda Rios Grassi, LASP, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal – Salvador – Bahia, cep: 40296-710. E-mail: grassi@bahia.fiocruz.br. Fonte de financiamento: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – FIOCRUZ e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Gazeta Médica da Bahia

2009;79:1(Jan-Dez):56-60

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

na ausência de malignidade. Por exemplo, em algumas regiões do Caribe (Jamaica e Trinidad Tobago), Senegal e Brasil, particularmente na Bahia, é comum crianças infectadas pelo HTLV-I apresentarem dermatite infectiva, um quadro de eczema crônico associado a infecções por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico, que recidiva após a suspensão de antibióticos<sup>(23, 38)</sup>. Outras infecções dermatológicas incluem as dermatofitoses<sup>(15)</sup>. Do mesmo modo, uma elevada frequência de escabiose tem sido relatada, incluindo manifestações mais graves como escabiose disseminada ou sarna Norueguesa<sup>(6-7, 54)</sup>.

Indivíduos infectados pelo HTLV-I parecem ter igualmente maior risco de desenvolver tuberculose. Alguns estudos realizados no Japão, demonstraram uma menor frequência de respondedores ao teste intradérmico da tuberculina, proteína purificada derivada do *M. tuberculosis*, (PPD), bem como uma redução no tamanho da endureção<sup>(33,51,53,57)</sup>. Existe ainda uma menor produção, *in vitro*, de IFN- $\gamma$  em resposta ao PPD em indivíduos infectados pelo HTLV-I que não é restaurada pela adição de IL-12 ou de anticorpos anti-IL-4 às culturas<sup>(51)</sup>. Do ponto de vista clínico, esta observação é reforçada por estudos que indicam um maior risco de tuberculose<sup>(26,31)</sup> e uma maior letalidade da tuberculose na co-infecção HTLV-I/*Mycobacterium tuberculosis*<sup>(40)</sup>.

A co-infecção entre HTLV-I e *Strongyloides stercoralis* tem sido amplamente relatada, indicando uma maior

freqüência desta helmintíase<sup>(34 45 48)</sup> e a evolução para forma disseminada e de difícil tratamento da estrangiloidíase<sup>(35 44 47)</sup>. Estudos que avaliam o perfil de citocinas envolvidas na resposta imune nesta co-infecção apontam para uma diminuição da resposta protetora do tipo Th2, em consequência ao aumento de citocinas do tipo Th1, especialmente IFN- $\gamma$ <sup>(42-43)</sup>.

As evidências de maior morbi-mortalidade de infecções em indivíduos infectados pelo HTLV-I sugerem que estes possam apresentar algum grau de imunossupressão. Nesta revisão, serão abordados aspectos da resposta imune celular, especialmente sobre a proliferação espontânea, resposta específica a antígenos de memória, bem como o perfil de ativação celular dos linfócitos T que possam estar implicados nesta imunossupressão.

### Alterações no Sistema Imune Induzidas pelo HTLV-I

Assim como o HIV-I, o HTLV-I infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, resultando em uma infecção crônica com um longo período de latência clínica. Entretanto, enquanto o HIV induz alterações funcionais nos linfócitos T CD4+ que antecedem a perda progressiva destas células, resultando em uma imunodeficiência<sup>(12-13)</sup>, a infecção pelo HTLV-I induz a proliferação espontânea das subpopulações linfocitárias. De fato, as subpopulações de linfócitos T de indivíduos infectados pelo HTLV-I proliferam espontaneamente em cultura, ou seja, sem a adição de antígenos exógenos ou suplementação de citocinas como IL-2<sup>(22)</sup>. Esta proliferação é igualmente observada *in vivo*. O HTLV pode induzir uma taxa de proliferação dos linfócitos T CD4+ de memória (CD45RO+) de cerca de 3% ao dia. Estima-se que indivíduos infectados por este vírus produzam, a cada ano, 10<sup>12</sup> linfócitos a mais que indivíduos sadios, não infectados<sup>(1)</sup>.

A proliferação celular espontânea representa um dos mecanismos para a manutenção da infecção, uma vez que novas células infectadas originam-se principalmente da divisão mitótica de células infectadas, embora exista uma sinapse virológica que propicie a transferência de partículas virais no contato célula-célula<sup>(25)</sup>. A resposta imune T citotóxica dirigida contra o vírus elimina parte das células infectadas mantendo estável a carga proviral do HTLV (vírus integrado ao genoma)<sup>(1 5)</sup>.

Uma das conseqüências da persistência do HTLV-I no organismo é a ativação do sistema imune. Observa-se um aumento nas populações de linfócitos T CD4 e T CD8<sup>(8)</sup>. Os linfócitos T apresentam uma maior expressão de moléculas de ativação como CD25 e HLA-DR, alterações na expressão de moléculas co-estimulatórias, como CD28, bem como de moléculas envolvidas na adesão e migração celular para os sítios inflamatórios como CD18<sup>(8 41 46)</sup>. Concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, ou que induzem a proliferação de linfócitos como IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10 e IL-15, entre outras, têm sido relatadas tanto em pacientes com HAM/TSP, quanto em indivíduos assintomáticos<sup>(2 10 36)</sup>.

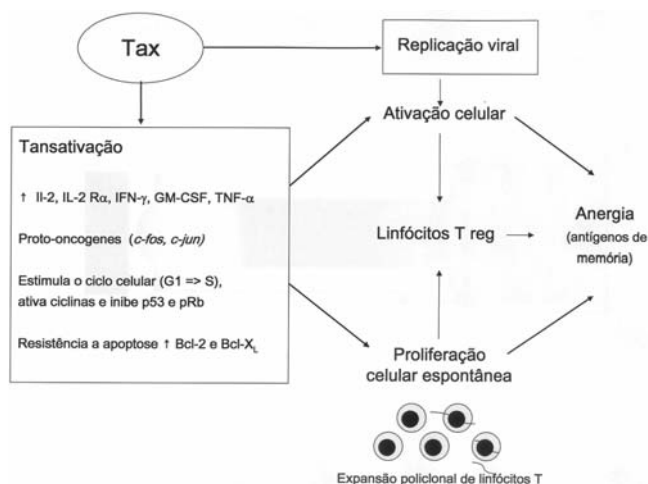
A ação transativadora da proteína Tax parece central na

proliferação e ativação celular<sup>(3)</sup>. Tax (p40) é uma proteína codificada pela região pX, essencial para a replicação do vírus. Através das vias associadas ao CREB/ATF, SRF e NF- $\kappa$ B, Tax ativa a transcrição de genes virais e diversos genes celulares, como IL-2 e a cadeia alfa do seu receptor (IL-2R $\alpha$ ), de IL-15, fator estimulador de colônia de granulócitos e monócitos (GM-CSF), e TNF- $\alpha$ , além de protooncogenes como *c-fos*, *c-jun*, entre outros<sup>(2-3 49 52)</sup>. Tax pode igualmente estimular a mitose ativando as ciclinas D (CDK4 e CDK6), inibir proteínas regulatórias do ciclo celular (p15, p16, p53, pRb) e suprimir a apoptose pelo aumento de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2 e Bcl-x<sup>(3 52)</sup>.

### Conseqüências da Ativação Celular sobre a Resposta Imune aos Antígenos de Memória

Nós temos estudado o efeito da proliferação espontânea sobre a resposta imune celular de pacientes, acompanhados no Centro de Referência de HTLV da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, em Salvador - Bahia. Avaliando 58 indivíduos assintomáticos, observamos que a proliferação espontânea de PBMC estava presente em cerca de 70% deles. Além disso, havia uma expansão da subpopulação de linfócitos T CD4+ de memória (CD45RO+), diretamente correlacionada à intensidade de proliferação. Ao avaliarmos a resposta proliferativa aos antígenos de memória (candidina, PPD, citomegalovírus e toxóide tetânico), observamos uma redução de respostas positivas entre indivíduos infectados pelo HTLV, independente da presença de proliferação. Ou seja, enquanto 83% dos controles sadios respondiam a três ou mais antígenos, apenas 33% dos indivíduos infectados pelo HTLV-I, sem proliferação espontânea, apresentavam a mesma resposta. Entre os que apresentam proliferação espontânea, a maioria não respondia a nenhum dos antígenos avaliados. Entretanto, uma expansão policlonal nos linfócitos T CD4+, avaliada pelo repertório do TCR-V $\beta$  estava presente apenas nos indivíduos com proliferação espontânea<sup>(28)</sup>. Estes resultados indicam que as células T CD4+ de memória dos indivíduos infectados pelo HTLV-I são anérgicas, mesmo quando não existe uma expansão policlonal (inespecífica) das mesmas. Assim, outros mecanismos, além da proliferação celular, estariam implicados na anergia aos antígenos avaliados (Figura 1). A ativação celular descrita na infecção pelo HTLV-I poderia estar implicada na menor resposta aos antígenos de memória. De fato, um aumento significativo na expressão de marcadores de ativação (CD25, CD45RO, HLA-DR) e menor expressão de CD62L (um marcador de superfície que é perdido em células ativadas) é observado nas subpopulações de linfócitos T, mesmo na ausência de proliferação espontânea ou na presença de baixos níveis de carga proviral do HTLV, indicando que a persistência do vírus seria suficiente para ativar o sistema imune<sup>(29)</sup>. Em pacientes com aids, a ativação do sistema imune, particularmente da subpopulação de linfócitos T CD4+, tem sido apontada como uma das causas de imunodeficiência, explicando parcialmente a anergia observada<sup>(11)</sup>. Por outro lado, a persistência de

**Figura 1.** Modelo para explicar a menor resposta *in vitro* aos antígenos de memória em indivíduos infectados pelo HTLV-I.



antígenos virais poderia resultar em alterações quantitativas e funcionais nas células T regulatórias (Treg) de indivíduos infectados pelo HTLV-I. As células Treg são uma população de células T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>, que têm uma função regulatória sobre o sistema imune. As Treg naturais originam-se do timo, durante o processo de maturação e são importantes para a manutenção da tolerância imunológica. As Treg adaptativas são ativadas nos tecidos linfóides periféricos, supostamente em resposta ao estímulo antigênico e desempenham um papel importante na modulação da resposta imune contra agentes infecciosos. O Foxp3 foi identificado como um marcador molecular específico para células Treg e sua expressão é essencial para o desenvolvimento e a função das mesmas. Uma menor expressão do mRNA e da proteína Foxp3 tem sido descrita em pacientes com HAM/TSP, assim como alterações de moléculas importantes na função regulatória, como GITR<sup>(4, 37, 58)</sup>. Além disso, Treg de indivíduos infectados pelo HTLV-I são incapazes de inibir a proliferação de células TCD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup><sup>(58)</sup>.

Por outro lado, alterações funcionais e quantitativas nas células apresentadoras de antígeno, sobretudo nas células dendríticas (DC), são descritas na infecção pelo HTLV. As DC são as únicas células apresentadoras de antígeno capazes de induzir uma resposta imune primária. Estas células expressam a molécula CD4<sup>+</sup> e são alvo do HTLV-I, contribuindo para a disseminação e persistência do vírus<sup>(20, 24)</sup>. Em indivíduos infectados pelo HIV, é observada uma redução na porcentagem de DC, proporcional a carga viral<sup>(16)</sup>. Em indivíduos infectados pelo HTLV-I, observa-se igualmente uma menor proporção de DC circulantes, embora não exista uma relação clara entre a carga proviral ou a proliferação espontânea<sup>(17)</sup>. Além disso, as DC expostas a proteína Tax apresentam uma maior expressão de moléculas co-estimulatórias, como CD40, CD80 e CD86 e podem induzir a proliferação de linfócitos T CD4<sup>+</sup><sup>(19)</sup>.

### Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fiocruz, parecer 076/2001.

### Considerações Finais

A persistência do HTLV-I no organismo, mesmo com reduzida produção de partículas virais, é capaz de ativar o sistema imune. Esta ativação celular, traduzida pela proliferação espontânea das células mononucleares, produção exacerbada de citocinas inflamatórias e maior expressão de moléculas efetoras em linfócitos demonstra o profundo desequilíbrio do sistema imune nos indivíduos infectados, mesmo quando portadores assintomáticos. A imunossupressão é refletida pela diminuição da resposta aos antígenos de memória, que ocorre independentemente de uma expansão policlonal dos linfócitos T. A implicação destes achados no risco de indivíduos infectados desenvolverem outras doenças infecciosas ou apresentarem maior gravidade destas patologias precisa ser investigada. Do mesmo modo, ensaios terapêuticos precisam ser conduzidos para avaliar o impacto da terapia antiretroviral sobre a ativação do sistema imune.

### Referências

1. Asquith B, Zhang Y, Mosley AJ, de Lara CM, Wallace DL, Worth A, Kaftantzi L, Meekings K, Griffin GE, Tanaka Y, Tough DF, Beverley PC, Taylor GP, Macallan DC, Bangham CR. In vivo T lymphocyte dynamics in humans and the impact of human T-lymphotropic virus 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:8035-40, 2007.
2. Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/15R beta receptor. *J Immunol* 163:4064-72, 1999.
3. Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M. Role of Tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity. *Retrovirology* 1:20, 2004.
4. Bal HP, Cheng J, Murakami A, Tallarico AS, Wang W, Zhou D, Vasicek TJ, Marasco WA. GITR overexpression on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> HTLV-I transformed cells: detection by massively parallel signature sequencing. *Biochem Biophys Res Commun* 332:569-84, 2005.
5. Bangham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-I. *Oncogene* 24:6035-46, 2005.
6. Blas M, Bravo F, Castillo W, Castillo WJ, Ballona R, Navarro P, Catacora J, Cairampoma R, Gotuzzo E. Norwegian scabies in Peru: the impact of human T cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Trop Med Hyg* 72:855-7, 2005.
7. Brites C, Weyll M, Pedrosa C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-I/HTLV-I) infection in Bahia, Brazil. *Aids* 16:1292-3, 2002.
8. Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Ribas JG, Thorum GW, Barbosa-Stancioli EF. Phenotypic study of peripheral blood leucocytes in HTLV-I-infected individuals from Minas Gerais, Brazil. *Scand J Immunol* 55:621-8, 2002.
9. Carneiro-Proietti AB, Ribas JG, Catalan-Soares BC, Martins ML, Brito-Melo GE, Martins-Filho OA, Pinheiro SR, Araújo Ade Q, Galvão-Castro B, de Oliveira MS, Guedes AC, Proietti FA. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:499-508, 2002.
10. Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvão-Castro B,

- Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27:1-6, 2001.
11. Catalfamo M, Di Mascio M, Hu Z, Srinivasula S, Thaker V, Adelsberger J, Rupert A, Baseler M, Tagaya Y, Roby G, Rehm C, Follmann D, Lane HC. HIV infection-associated immune activation occurs by two distinct pathways that differentially affect CD4 and CD8 T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:19851-6, 2008
  12. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Lucey DR, Via CS, Shearer GM. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest* 84:1892-9, 1989.
  13. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 124:654-63, 1996.
  14. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2:407-10, 1985.
  15. Goncalves DU, Guedes AC, Proietti AB, Martins ML, Proietti FA, Lambertucci JR. Dermatologic lesions in asymptomatic blood donors seropositive for human T cell lymphotropic virus type-I. *Am J Trop Med Hyg* 68:562-5, 2003.
  16. Grassi F, Hosmalin A, McLroy D, Calvez V, Debre P, Autran B. Depletion in blood CD11c-positive dendritic cells from HIV-infected patients. *Aids* 13:759-66, 1999.
  17. Grassi F, Souza CP, Brodskyn CI, Clarencio J, Barbosa G, Galvão Castro B, Alves CRB. Decrease of myeloid and plasmacytoid dendritic cells subsets in HIV-HTLV-I-co-infected individuals are not correlated to HIV- viral load. In: XVI National Meeting of Virology, novembro, Salvador, *Virus Reviews & Research* v. 10, Suppl. 1, P359, p. 182, 2005.
  18. Ijichi S, Matsuda T, Maruyama I, Izumihara T, Kojima K, Niimura T, et al. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) carrier. *Ann Rheum Dis*. 1990 Sep;49(9):718-21.
  19. Jain P, Ahuja J, Khan ZK, Shimizu S, Meucci O, Jennings SR, Wigdahl B. Modulation of dendritic cell maturation and function by the Tax protein of human T cell leukemia virus type 1. *Journal of leukocyte biology* 82:44-56, 2007.
  20. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-I infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med* 14:429-36, 2008.
  21. Kompoliti A, Gage B, Sharma L, Daniels JC. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy, Sjogren syndrome, and lymphocytic pneumonitis. *Arch Neurol* 53:940-2, 1996.
  22. Krämer A, Jacobson S, Reuben JF, Murphy EL, Wiktor SZ, Cranston B, Figueroa JP, Hanchard B, McFarlin D, Blattner WA. Spontaneous lymphocyte proliferation in symptom-free HTLV-I positive Jamaicans. *Lancet* 2:923-4, 1989.
  23. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 336:1345-7, 1990.
  24. Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, Knight SC. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-I and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8:1699-706, 1992.
  25. Majorovits E, Nejmeddine M, Tanaka Y, Taylor GP, Fuller SD, Bangham CR. Human T-lymphotropic virus-I visualized at the virological synapse by electron tomography *PLoS One* 3:e2251, 2008.
  26. Marinho J, Galvao-Castro B, Rodrigues LC, Barreto ML. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-I infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 40:625-8, 2005.
  27. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis* 23:138-45, 1996.
  28. Mascarenhas RE, Brodskyn C, Barbosa G, Clarêncio J, Andrade-Filho AS, Figueiroa F, Galvão-Castro B, Grassi F. Peripheral blood mononuclear cells from individuals infected with human T-cell lymphotropic virus type 1 have a reduced capacity to respond to recall antigens. *Clin Vaccine Immunol* 13:547-52, 2006.
  29. Mascarenhas REM, Guimaraes AB, Castro BG, Clarencio J, Olavarria V, Grassi F. Activation of CD4+T-cells from HTLV-I-infected individuals is independent of level of HTLV-I proviral load. In: Poster of the 14<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and related retroviruses, 1-4 de julho, Salvador, P029, 2009.
  30. Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, Watanabe T, Mori S, Tajima K. HTLV-I and uveitis. *Lancet* 339:1110, 1992.
  31. Moreira ED Jr, Ribeiro TT, Swanson P, Sampaio Filho C, Melo A, Brites C, Badaró R, Toedter G, Lee H, Harrington W Jr. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:959-63, 1993.
  32. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 2:1184-7, 1989.
  33. Murai K, Tachibana N, Shioiri S, Shishime E, Okayama A, Ishizaki J, Tsuda K, Mueller N. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3:1006-9, 1990.
  34. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1:633, 1984.
  35. 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* 92:202-8, 1992.
  36. Nishiura Y, Nakamura T, Ichinose K, Shirabe S, Tsujino A, Goto H, Furuya T, Nagataki S. Increased production of inflammatory cytokines in cultured CD4+ cells from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Tohoku J Exp Med* 179:227-33, 1996.
  37. Oh U, Grant C, Griffith C, Fugo K, Takenouchi N, Jacobson S. Reduced Foxp3 protein expression is associated with inflammatory disease during human t lymphotropic virus type 1 Infection. *J Infect Dis* 193:1557-66, 2006.
  38. Oliveira Mde F, Brites C, Ferraz N, Magalhaes P, Almeida F, Bittencourt AL. Infective dermatitis associated with the human T cell lymphotropic virus type I in Salvador, Bahia, Brazil. *Clin Infect Dis* 40:e90-6, 2005.
  39. Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1:1031-2, 1986.
  40. Pedral-Sampaio DB, Martins Netto E, Pedrosa C, Brites C, Duarte M, Harrington W, Jr. Co-Infection of Tuberculosis and HIV/HTLV Retroviruses: Frequency and Prognosis Among Patients Admitted in a Brazilian Hospital. *Braz J Infect Dis* 1:31-5, 1997.
  41. Popovic M, Flomenberg N, Volkman DJ, Mann D, Fauci AS, Dupont B, Gallo RC. Alteration of T-cell functions by infection with HTLV-I or HTLV-II. *Science* 226:459-62, 1984.
  42. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcântara L, Carvalho EM. HTLV-I decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol* 23:503-7, 2001.
  43. Porto AF, Santos SB, Muniz AL, Basilio V, Rodrigues W Jr, Neva FA, Dutra WO, Gollob KJ, Jacobson S, Carvalho EM. Helminthic infection down-regulates type 1 immune responses in human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) carriers and is more prevalent in HTLV-I carriers than in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 191:612-8, 2005.
  44. Porto MA, Muniz A, Oliveira Junior J, Carvalho EM. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o

- HTLV-I e a strongiloidiase. *Rev Soc Bras Med Trop* 35:641-9, 2002.
45. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, Cooper ES. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. *J Infect Dis* 169:692-6, 1994.
  46. Romero IA, Prevost MC, Perret E, Adamson P, Greenwood J, Couraud PO, Ozden S. Interactions between brain endothelial cells and human T-cell leukemia virus type 1-infected lymphocytes: mechanisms of viral entry into the central nervous system. *J Virol* 74:6021-30, 2000.
  47. Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-I infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:59, 1994.
  48. 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* 52:214-24, 1989.
  49. Sodroski J. The human T-cell leukemia virus (HTLV) transactivator (Tax) protein. *Biochim Biophys Acta* 1114:19-29, 1992.
  50. Sugimoto M. Interstitial pneumonia in patients with human T-cell lymphotropic virus type-I infection. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 31 Suppl:36-41, 1993.
  51. Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, Lal RB. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 6(5):713-7, 1999.
  52. Suzuki T, Narita T, Uchida-Toita M, Yoshida M. Down-regulation of the INK4 family of cyclin-dependent kinase inhibitors by tax protein of HTLV-I through two distinct mechanisms. *Virology* 259:384-91, 1999.
  53. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, Shioiri S, Tsuda K, Essex M, Mueller N. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *Int J Cancer* 42:829-31, 1988.
  54. Takeshita T, Takeshita H. Crusted (Norwegian) scabies in a patient with smoldering adult T-cell leukemia. *J Dermatol* 27:677-9, 2000.
  55. Tashiro T, Yamasaki T, Nagai H, Kikuchi H, Nasu M. Immunological studies on opportunistic infection and the development of adult T-cell leukemia. *Intern Med* 31:1132-6, 1992.
  56. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50:481-92, 1977.
  57. Welles SL, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Ishihara S, Murai K, Mueller NE. Decreased reactivity to PPD among HTLV-I carriers in relation to virus and hematologic status. *Int J Cancer* 56:337-40, 1994.
  58. Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, Tomaru U, Yao K, Grant CW, Maric DA, Jacobson S. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest* 115:1361-8, 2005.