

Etiopatologia da leucemia/linfoma T do adulto (HTLV-I+) e incidência no Brasil

MARIA S. POMBO DE OLIVEIRA¹, CLAUDETE ESTEVES¹, ANGELA MARIA GOLLNER², SILVIA MAIA FARIAS DE CARVALHO³

Resumo

Desde o descobrimento e caracterização do retrovírus (HTLV-I) e a sua associação com algumas neoplasias de células T periféricas, muitos avanços foram alcançados quanto aos aspectos etiopatológicos da leucemia/linfoma T do adulto (LLTA). Estudos soroepidemiológicos anti-HTLV-I realizados em diversas partes do mundo demonstraram que: HTLV-I é o agente etiológico da LLTA e da paraparesia espástica tropical (TSP); LLTA tem uma característica peculiar que é a forma geográfica da incidência da doença; na sua forma clínica mais freqüente, a LLTA pode apresentar as mesmas características dos linfomas cutâneos. Com o objetivo de divulgar os aspectos clinicopatológicos dessa doença descrevemos a nossa experiência, ao estudar 21 casos de LLTA diagnosticados no Laboratório de Marcadores Celulares (CEMO) selecionados entre 260 casos de doenças linfoproliferativas crônicas, ao mesmo tempo que fazemos uma revisão de literatura sobre os avanços alcançados nas pesquisas dessa doença.

Unitermos: leucemias de células T periféricas; epidemiologia de linfomas HTLV-1+

Introdução

A leucemia/linfoma T do adulto (LLTA) é uma doença de células T periféricas CD4+ que se caracteriza pela apresentação de linfadenomegalias, leucocitose, lesões de pele e hipercalcemia, e incide com alta freqüência em indivíduos do Japão e região do Caribe [1, 2]. É uma doença de curso agressivo e está associada com a infecção pelo vírus do linfócito T humano (HTLV-1) [2]. Descrita pela primeira vez no Japão por Uchijama, Takatsuki e colaboradores, LLTA foi reconhecida como uma entidade distinta, após a descrição de outros casos com as mesmas características clínicas em pacientes dos Estados Unidos, Inglaterra e ilhas do Caribe [3-5]. Esta doença se manifesta de quatro formas clínicas diferentes: aguda, crônica, "smoldering" e forma linfomatosa. As formas agudas e linfomatosas são os protótipos da doença e têm extrema gravidade. No Quadro I, procuramos resumir os principais aspectos clínicos e laboratoriais dos casos relatados na literatura.

Quadro 1. Principais achados clínicos e laboratoriais LLTA/HTLV+ (forma aguda)

- Início a partir da quarta década (*)
- Evolução clínica agressiva
- Linfonodos e hepatoesplenomegalia
- Lesões cutâneas: nódulos, eritema, pápulas
- Hipercalcemia e deidrogenase láctica elevada
- Infecções oportunistas
- Células linfóides com notável pleomorfismo e com núcleos multilobulados (flower cells)
- Fenotipo: CD4+/CD25+/CD30+/-
- Anticorpos anti-HTLV-I
- Inserção de DNA proviral nas células linfóides

(*) casos esporádicos em jovens com menos de 25 anos.

Estudos sorológicos realizados em alguns estados do Brasil com a finalidade de pesquisar a prevalência de retrovírus em grupos considerados de risco como pacientes politransfundidos, hemofílicos, homos-

¹Médicas do Instituto Nacional de Câncer; ²Patologista da Universidade Federal de Juiz de Fora - Minas Gerais; ³Farmacêutica Bioquímica do Instituto Estadual de Hematologia Artur Siqueira Cavalcanti - Rio de Janeiro. Endereço para correspondência: Maria S. Pombo de Oliveira - Instituto Nacional de Câncer - Praça Cruz Vermelha, 23 - CEMO - 7º andar - CEP: 20230 - Rio de Janeiro

sexuais e prostitutas mostraram uma variação de 0,44 a 8% de indivíduos infectados pelo HTLV-I [6-8]. Este assunto vem despertando grande interesse entre hematologistas, neurologistas e virologistas na expectativa de se determinar a verdadeira incidência de doenças relacionadas ao HTLV-I no Brasil e qual é o verdadeiro grupo de risco, visto que a transmissão desse vírus se dá principalmente pelas vias vertical e contato sexual [9]. Assim como um grupo de pessoas infectadas pelo HTLV-I vai desenvolver LLTA, outro grupo pode ter uma doença neurológica denominada de paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM) [10,11].

Procuramos neste artigo descrever as características clínico-laboratoriais de 21 casos de LLTA (HTLV-I+) diagnosticadas no Laboratório de Marcadores Celulares (CEMO - Instituto Nacional de Câncer), ao mesmo tempo em que resumimos os recentes avanços alcançados nas áreas de patologia, imunologia e biologia molecular nesta doença. Nosso objetivo é diferenciar a LLTA das demais síndromes linfoproliferativas, para aprimorar estudos epidemiológicos quanto a sua incidência na nossa região, visto que já existem alguns trabalhos definindo TSP/HAM entre as doenças neurológicas em diversos estados brasileiros.

Material e Métodos

No período de junho de 1988 a dezembro de 1991, foram identificados 21 casos de LLTA, dentre 95 pacientes portadores de leucemias de células T (agudas e crônicas), diagnosticados no Laboratório de Marcadores Celulares do CEMO-INCa. O diagnóstico foi baseado nas características clínicas, citomorfológicas e citoquímicas realizadas inicialmente, sendo complementadas com estudos imunofenotípicos, sorológicos e biologia molecular.

A metodologia utilizada neste trabalho inclui análises citomorfológicas de esfregaços de sangue periférico e/ou medula óssea corados pelo May-Grunwald-Giemsa, reações citoquímicas pelo ácido periódico de Schiff (PAS) e fosfatase ácida (FA) realizadas sistematicamente como parte da diferenciação diagnóstica inicial conforme critérios da classificação FAB [12]. Para imunofenotipagem celular, uma camada de células mononucleares era obtida por gradiente de centrifugação através de Ficoll-Hipaque. Estas células então devidamente lavadas foram incubadas com anticorpos monoclonais (AcMo) específicos para linhagens e diferenciação de células linfóides e então analisadas pela imunofluorescência (IF) ou pela imunoperoxidase conjugada (IPc) através de microscopia óptica. Os AcMo utilizados neste estudo foram: anti-*HLA-Dr*, *CD7*, *CD2*, *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD25*, *CD38*, *SmlgM*, *kappa* e *lambda*, conforme técnicas já descritas previamente [12].

Os testes sorológicos foram realizados inicialmente pela técnica de IF indireta utilizando duas linhagens celulares (MT2 e C91PL) que sabidamente expressam partículas virais citoplasmáticas [13]. Além dos testes pela IFi, 16 casos também analisados por ELISA e oito casos estudados por Western blot (WB). Em três casos os testes sorológicos não puderam ser realizados, então foram feitos testes moleculares utilizando sondas específicas para identificação do segmento viral através da técnica de Southern blot com o objetivo de pesquisar DNA proviral nas células leucêmicas [14]. Os resultados de 11 pacientes incluídos neste trabalho já foram descritos em outro artigo [15].

Resultados

As principais características de 21 pacientes portadores de LLTA-HTLV+ estão resumidas na Tabela 1, sendo que três pacientes apresentaram a forma "smoldering", três a forma linfomatosa e 15 casos a forma aguda. Nas faixas etárias compreendidas entre 18 a 72 anos, cinco casos apresentaram idade inferior a 30 anos e a mediana foi de 40 anos. Todos os pacientes eram de baixo nível social, provenientes de zona urbana, com discreta prevalência do sexo masculino sobre o feminino [1,3:1,0]. Apesar de etnia parecer representar um papel importante na identificação de LLTA, na nossa casuística foi difícil demonstrar com precisão o predomínio de raça em virtude da miscigenação brasileira e das informações subjetivas colhidas quando se trata de definir mulatos ou mestiços. Porém é importante ressaltar que seis dos pacientes acometidos pela doença eram realmente brancos, de origem européia portuguesa e espanhola e representaram 29% dos casos por nós estudados. Os achados clínicos mais comuns foram linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, lesões de pele e hipercalcemia conforme mostra a Tabela 1. Oito pacientes apresentaram infecções pulmonares graves como apresentação clínica inicial o que motivou hospitalização e investigações que levaram ao diagnóstico de LLTA. Outro aspecto clínico importante ao diagnóstico de LLTA foi a hipercalcemia que na nossa casuística acometeu 47% do total. Três casos (14%) apresentaram a forma "smoldering" com lesões de pele de longa evolução, discreta linfocitose e atipias celulares. Estes casos foram resgatados e incluídos neste trabalho, após um estudo retrospectivo realizado entre os linfomas cutâneos. Todos os casos tiveram um diagnóstico prévio de micose fungóide (MF) e com os resultados dos estudos sorológicos anti-HTLV-I ficou estabelecido que se tratava de LLTA na sua forma crônica. Um caso dentre três evoluiu clinicamente para forma aguda da LLTA, com hipercalcemia e células leucêmicas do tipo imatura, lesões de pele disseminadas e óbito. Além dos aspectos clínicos, um dos elementos importantes no diagnóstico da LLTA-HTLV-I+ é o

pleomorfismo das células malignas circulantes. Nos nossos pacientes a leucometria global variou de 10 a $210 \times 10^9/l$ com 20-90% de linfócitos anormais, apresentando as formas típicas da LLTA. Conforme mostra a figura 1, as células apresentavam núcleos multilobulados, convolutos ou reniformes com esboços de nucléolos e cromatina condensada ou rendilhada. Nos três casos com forma crônica as células se assemelhavam às células da síndrome de Sézary (SS) com núcleos cerebriformes e a relação núcleo/citoplasma maior do que a do linfócito normal [12]. Em relação às reações citoquímicas, as células linfóides destes pacientes apresentaram FA positiva sob as formas difusas e focais na maioria dos casos em que este teste foi realizado (12+/16) e o PAS foi também positivo em oito entre 16 casos. Estudos histológicos de linfonodos foram realizados em oito casos mostrando infiltração difusa do linfonodo por células malignas compatíveis com linfoma pleomórfico de grandes células em cinco casos, linfoma anaplásico em dois casos e linfoma linfoblástico em um caso. A biópsia de pele realizada em seis casos mostrou o padrão histológico de um agregado de células anormais na derme e epiderme, incluindo alguns microabscessos de Pautrier padrão este indistinguível de MF ou SS.

Os resultados dos testes imunológicos realizados em 19 casos são vistos na Tabela 2. CD4 positivo em todos os casos, bem como CD5 e CD2, demonstrando a origem de células T maduras. Além disso, a expressão de CD25 (receptor de interleucina 2) foi encontrada em 13 dos 16 casos analisados com este marcador. Três casos apresentavam a expressão concomitante de CD8 em 20 a 32% das células. Em nenhum dos casos se demonstrou positividade para marcadores de células B evidenciadas pela expressão de receptores de imunoglobulinas (SmIg M, kappa e lambda). O estudo imunofenotípico foi decisivo para o diagnóstico em cinco casos, visto que a impressão diagnóstica inicial foi de leucemia mielo-monocítica em dois casos, leucemia aguda do tipo indeterminado em um caso e MF "forma agressiva" em dois casos.

A sorologia anti-HTLV-I foi realizada em 18 casos sendo que 12 casos foram duplamente testados através de IFi e EIA, enquanto que seis casos foram testados unicamente por testes pela IFi. Em três casos a sorologia não foi realizada porque os pacientes faleceram antes do diagnóstico definitivo de LLTA, porém testes moleculares através de Southern blot e PCR foram realizados em células congeladas. Nestes casos ficou demonstrado a presença do segmento viral nas células malignas, com estruturas compatíveis a HTLV-I e estes resultados confirmatórios de LLTA, foram publicados por Oliveira e colaboradores [15].

O índice de mortalidade foi de 81%, e sobrevida variando entre três dias a 18 meses; apenas dois pacientes com as formas arrastada e crônica apresentando

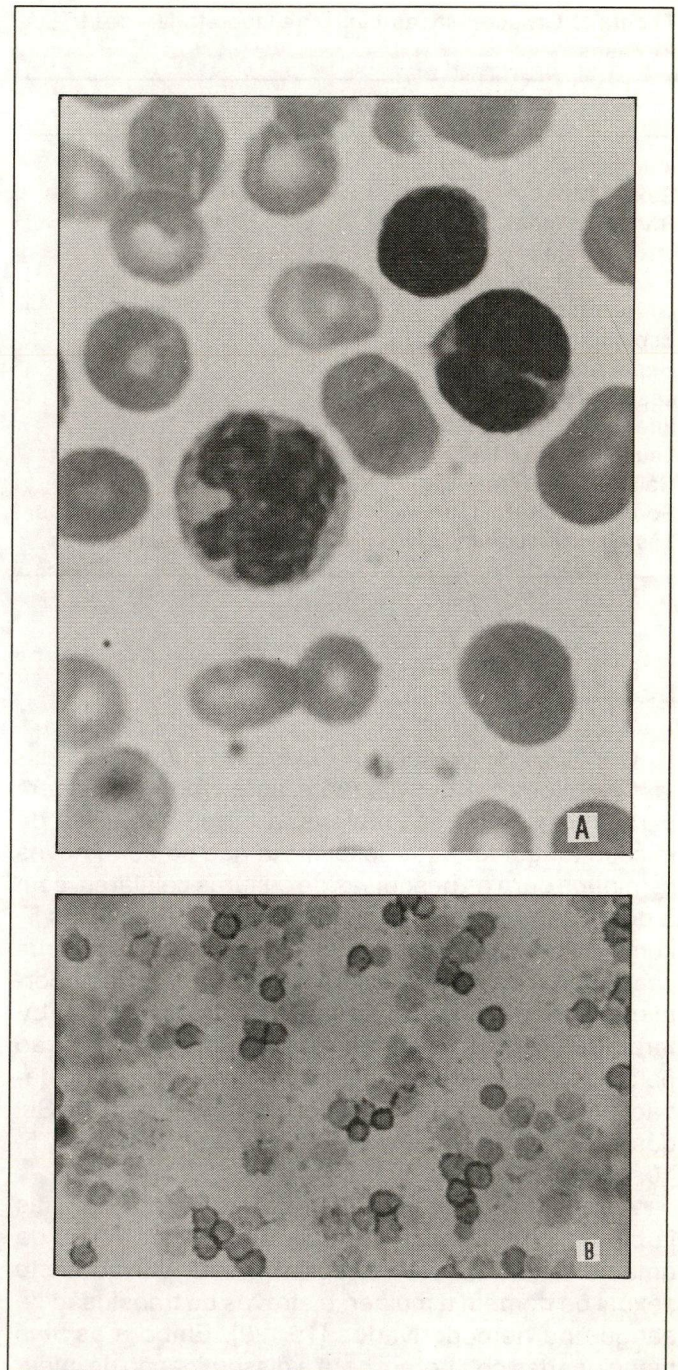


Figura 1. Aspectos morfológicos das células da LLTA. a) Morfologia do sangue periférico de um caso de LLTA, caracterizado pelo pleomorfismo das células linfóides, irregularidades nucleares, formas reniformes, "flowers cells" e formas cerebriformes x 100; b) Ilustração de teste imunofenotípico com a caracterização de células CD4 positivas pelo método de imunoperoxidase conjugada. x 100.

sobrevida média de 24 meses. As causas de morte mais freqüentes foram pneumonia e septicemia e complicações decorrentes de hipercalcemia foram responsáveis por óbito em quatro casos.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais de LLTA. 21 casos

Número de casos	
Idade:	18-72 (média = 40 anos)
Sexo M/F	12: 9 (relação = 1,3)
Raça: branca	6
mulato	6
negra	9
Linfonodos	18
Esplenomegalia	10
Hepatomegalia	15
Lesões de pele	14
Infecções oportunistas	8
Leucometria ($\times 10^9/l$)	(10-210)
Cálcio ++ (> 11 mg/l)	10
Sorologia anti-HTLV+	18+ em 21 casos testados
Testes moleculares (DNA+)	9+ em 12 casos testados

Discussão

O HTLV-I foi isolado por Poiesz em cultura de células T obtidas de um paciente americano de origem caribenha que apresentava uma forma agressiva de micose fungóide. Esta descoberta não só abriu novos caminhos para as pesquisas de culturas celulares, com a descoberta de fatores de crescimento de células T, como evidenciou a ligação existente de um retrovírus com linfoma de células T periféricas [16, 17]. Posteriormente vários estudos soropidemiológicos anti-HTLV foram realizados e hoje se reconhece que a infecção pelo HTLV-I é endêmica nas ilhas do Sudoeste do Japão, em países da Bacia do Caribe, nos estados do Sul dos Estados Unidos, Inglaterra, Chile e Brasil [3, 4, 5, 10, 18].

A transmissão do HTLV-I pode ocorrer por três vias já bem caracterizadas: de mãe para filho através de amamentação ou via transplacentária; por contacto sexual de homem a mulher, e através de transfusão de sangue ou hemoderivados [19, 20]. Embora as vias mencionadas colaborem para a disseminação de infecção viral, só uma percentagem de 2-5% das pessoas contaminadas vai desenvolver LLTA, outras podem desenvolver TSP e alguns indivíduos apresentam uma

síndrome "viral-like" que é talvez uma forma arrastada da LLTA ou TSP que só apresenta células linfóides anormais policlonais com a integração viral. Desta forma, o risco de desenvolver LLTA ou TSP em portadores de HTLV-I é de 1:1.600 indivíduos por ano, segundo estudos japoneses, e o período de latência viral é de 20 a 40 anos [20-23].

As características clínicas da LLTA podem se manifestar de formas que podem simular linfomas de células T cutâneos, leucemias graves ou de linfomas restritos a áreas ganglionares. Alguns aspectos clínicos de grande importância concomitantes à LLTA são as infecções pulmonares causadas por germes oportunistas e a hipercalemia. Nos pacientes brasileiros, estes achados foram semelhantes aos descritos na literatura e os motivos de investigações clínicas e hospitalizações foram decorrentes de infecções e sintomas resultantes de hipercalemia. No entanto, o diagnóstico inicial de LLTA não foi estabelecido em 95% dos casos, mesmo havendo um quadro leucêmico com células linfóides de grande pleomorfismo. A característica marcante das células malignas da LLTA é o aspecto dos núcleos que são multilobulados, convolutos ou reniformes com esboço de nucléolo e cromatina ora condensada, ora imatura lembrando imunoblastos [24]. Nas formas crônicas, a LLTA apresenta células relativamente uniformes em tamanho e configuração nucleares e com linfócitos que se assemelham às células da SS, porém mantendo uma proporção de 5-10% de células com núcleo polilobulado "flower cells" [12].

Os testes imunofenotípicos são também determinantes para o diagnóstico de LLTA. As células são sempre CD2, CD4, mCD3 e CD25 positivos. Alguns casos foram descritos com CD4 e CD8 duplamente negativos bem como as mesmas expressões positivas [25-27]. Um marco diferencial entre estas expressões moleculares, é que nas células de outras neoplasias de células T periféricas, mesmo sendo expansão de células CD4 maduras, não se encontra freqüentemente receptor de interleucina (CD25) ou mesmo CD38. Nossos casos conforme visto na Tabela 2 são compatíveis com o perfil imunomolecular das LLTA já descritas na literatura. Embora estas células também tenham expressão de CD30 (Ki-1), ainda não está bem estabelecido se esta molécula faz parte necessariamente do perfil imunofenotípico da LLTA-HTLV+ [27].

Tabela 2. Resultado imunofenotípico de LLTA. 19 casos

	Marcadores de células T					Outros marcadores (*)			
	CD7	CD5	CD2	CD4	CD8	mCD3	HLADr	CD25	CD38
Número de casos positivos > 20%	4	12	17	19	4	19	9	16	14

(*)CD19, IgM, K, L (marcadores de células B) = negativos

Finalmente, nas investigações diagnósticas de linfomas e leucemias os testes sorológicos e as análises moleculares são fundamentais para a identificação da LLTA. A presença de anticorpos pode ser evidenciada por métodos como a IFi com células comprovadamente infectadas, a aglutinação de partículas (AP), testes de imunoabsorção enzimática (ELISA) e pelo Western blot [28, 29]. Nos estudos em que testes tipo IFi, FP e ELISA são considerados falsos positivos devido à reação cruzada com antígenos e anti-HTLV-II, a técnica de WB é comumente utilizada como ensaio confirmatório, pela especificidade antiproteínas 19, 24, 27. Em 10 dos nossos pacientes, a associação LLTA com HTLV-I foi demonstrada por testes moleculares através de "Southern blot" (Sb) e "Polimerase chain reaction (PCR) que mostraram segmentos provirais nas células infectadas [15, 31]. Aqui é importante ressaltar que os testes moleculares são decisivos nas situações: - em que se deseja pesquisar o segmento proviral em patologias que fazem diagnóstico diferencial com LLTA; - nos casos onde a sorologia não foi definida; - e principalmente nos portadores de anticorpos positivos sem sinais de doença ou com patologias não associadas a etiologia viral [30, 31].

Estudos soropidemiológicos recentes realizados em Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro, com resultados descritos entre 0,44 até 8% de prevalência são sugestivos de um alto risco de doenças decorrentes da infecção pelo HTLV-I [6, 7, 32]. Seguindo a relação mencionada anteriormente quanto ao aparecimento de doenças correlatas à infecção pelo HTLV-I, pode-se prever com esta soroprevalência, que 200 casos de LLTA e/ou TSP deverão ser diagnosticados anualmente nestas áreas endêmicas. Nosso trabalho mostra a importância de uma metodologia diagnóstica de doenças linfoproliferativas que inclua testes sorológicos e imunofenotípicos para identificar LLTA entre leucemias e linfomas. Este procedimento irá aprimorar estudos epidemiológicos quanto à verdadeira incidência desta patologia no nosso país.

Agradecimentos - Dra. Maria José Andrada-Serpa pela orientação nos estudos sorológicos realizados no seu Laboratório; Dr. Onofre de Castro pela revisão histológica dos casos reportados; Drs. Wolmar Pulcheri, Vera Marra, Paula Loureiro, e todos os médicos do Grupo de Linfomas do Instituto Nacional de Câncer pelo envio dos casos estudados no Laboratório de Marcadores Celulares.

Summary

Since the first human retrovirus (HTLV-I) has been isolated from cultured T-cell cutaneous lymphoma and has been associated with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) much

progress has been obtained regarding epidemiological and molecular studies of this disease. Seroepidemiological surveys have been performed in several countries around the world and as far as we know HTLV-I is the causative agent of ATLL and tropical spastic paraparesis of HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). ATLL have clusters of incidence regard geographical areas and the disease occurs in the mid to late life. The aim of this report was to describe 21 cases of this disease diagnosed in Rio de Janeiro, and to review focuses on recent advances on characterization of ATLL. The disease may be misdiagnosed as cutaneous T-cell lymphoma or T-peripheral leukemia/lymphoma.

Key words: T-cell leukemia

Referências bibliográficas

- BLATTNER WA, TAKATSUKI K, GALLO R. Human t-cell leukemia/lymphoma virus and adult T-cell leukemia. JAMA 1983; 250: 1074.
- DALGLEISH A, MALKOVSKY M. Advances in human retrovirus. Adv Cancer Res 1988; 51: 307.
- UCHIYAMA T, YODOI J, SAGAWA K, TAKATSUKI K, UCHINO H. Adult T-cell leukemia clinical and hematological features of 16 cases. Blood 1977; 50: 481.
- CATOVSKY D, GREAVES MF, ROSE M, GALTON DAG et al. Adult T-cell lymphoma-leukemia in blacks from West Indies 1982; i: 639.
- BRUNN PA, SCHECHTER GM, JAFFE et al. Clinical course of retrovirus associated adult T-cell lymphoma in the United States. N Engl J Med 1983; 309: 257.
- KITAGAWA T, FUJISHITA M, TAGUSHI H et al. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. Blood 1989; 73: 1472.
- LEE H, ANDERSON E, ALLAIN J, GONZAGA A. HTLV-I infection in Brazil. Blood 1989; 73: 1472.
- ANDRADA-SERPA MJ, TOSSWILL, SCHOR D et al. Seroepidemiologic study for antibodies to human retroviruses in human and non human primates in Brazil. Int J Cancer 1989; 44: 389.
- SUGIYAMA H, DOI S, YAMAGUCHI et al. Significance of post-natal mother to child transmission of human T-cell leukemia/lymphoma. J Med Virol 1986; 20: 253.
- OSAME M, USUKU K, ISUMO S et al. HTLV-I associated myelopathy - a new clinical entity. Lancet 1986; i: 1031.
- OSAME M, MATSUMOTO M, USUKU K et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-i and adult T-cell leukemia like cells. Ann Neurol 1987; 21: 117.
- BENNETT J, CATOVSKY D, DANIEL MT et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. J Clin Pathol 1989; 42: 567.
- HINUMA Y, NAKAIM, MATSUMOTO T et al. Adult T-cell leukemias: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci. USA 1981; 78: 6476.
- YAMAGUCHI K, SEIKIM, YOSHIDA M et al. The detection of human adult T-cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancies. Blood 1984; 63: 1235.
- POMBO DE OLIVEIRA MS, MATUTESE, FAMADAS LC et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil - a new cluster of disease. Lancet 1990; 336: 987.
- POIESZ BJ, RUSCETTI FW, MIER JW et al. T-cell lines established from human T-lymphocytes neoplasias by direct responses to T-cell growth factor. Proc Natl Acad Sci 1980; 77: 6815.
- POIESZ BJ, RUSCETTI FW, GAZDAR AF et al. Detection and isolation of a type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci 1980; 74: 7415.

18. CARTIER-ROVIROSAL, MORAC, ARAYA F et al. HTLV-I positive spastic paraparesis in a temperated zone. *Lancet* 1989; i: 556.
19. TAJIMA K, KAMURA S, ITO S et al. Epidemiological features of HVTLV-I carriers and incidence of ATLL in a ATL endemic island: a report of the community-based cooperative study in Tsushima, Japan. *Int J Cancer* 1987; 40: 741.
20. LARSON CJ, TASWELL HF. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 869.
21. EHRlich GD, POIESZ BJ. Clinical and molecular parameter of HTLV-I infection. *Clin Lab Med* 1988; 8: 65.
22. KAWANO F, YAMAGUCHI K, NISHIMURA H, TSUDA H, TAKATSUKI K. Variation in the clinical course of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; 55: 851.
23. WATANABE S. Pathology of peripheral T-cell lymphoma and leukemias. *Hematol Oncol* 1986; 4: 45.
24. CATOVSKY D, O'BRIEN M, LAMPERT I et al. Diagnostic features of adult T-cell lymphoma-leukemia. In: *Pathogenesis of leukemias and lymphomas: Environmental influence*. Ed. Magreth IT, O'Connor and Ramot B. Raven Press, NY 1984: 105.
25. YAMADA Y. Phenotypic and functional analysis of leukemic cells from 16 patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 1983; 61: 192.
26. KRAJEWSKY AS, MYSKOW MW, CACHIA PG et al. T-cell lymphomas: Morphology, immunophenotype and histopathology. *Histopathology* 1988; 13: 19.
27. DAVEY FR, HUTCHINSON RE. Pathology and immunology of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 1991; 3: 13.
28. SCHNEIDER J, YAMAMOTO N, HIMMA Y, HUNSMANN G. Sera from adult T-cell leukemia patients react with envelope and core polypeptide of adult T-cell leukemia virus. *Virology* 1984; 132: 1.
29. KWOK S, EHRlich G, POIESZ B et al. Enzymatic amplification of HTLV-I viral sequence from peripheral blood mononuclear cells and infected tissue. *Blood* 1983; 63: 192.
30. WHITE PMB. Comparison of assays for antibody to HTLV-I. *J Clin Pathol* 1988; 41: 700.
31. HALL WW, LIN RC, SCHNEEWIND O et al. Deleted HTLV-I provirus in blood of patients with mycosis fungoides. *Science* 1991; 253: 319.
32. CORTES E, DETELS R, ABOULAFIA D et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. *N Engl J Med* 1989; 320: 953.