

FRECUENCIA DEL VIRUS LINFOTRÓPICO DE LAS CÉLULAS T HUMANAS TIPO I/II EN PACIENTES QUE ASISTEN A LA UNIDAD PROGRAMÁTICA REGIONAL DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA DEL ESTADO ARAGUA, VENEZUELA, 2012

LYMPHOTROPIC VIRUS FREQUENCY FROM HUMAN T CELLS TYPE I / II IN PATIENTS ATTENDING THE REGIONAL PROGRAM UNIT OF CLINICAL IMMUNOLOGY, ARAGUA STATE, VENEZUELA, 2012

YARACELI MÁRQUEZ^{1,2}, ZULITZA PIMENTEL^{1,2}, SLEYGH CASTILLO¹, MARWIN SANTIAGO², JERLYS URDANETA², AURORA MARTÍNEZ², PEDRO ESCALONA²

¹Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica (UPRIC) del Estado Aragua, CORPOSALUD, Maracay, Venezuela,

²Universidad de Carabobo, Sede Aragua (UCSA), Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Bioanálisis, Departamento Clínico Integral, Maracay, Venezuela. E-mail: yaraceli2284@gmail.com

RESUMEN

El virus linfotrópico humano de células T (HTLV), es un retrovirus perteneciente a la subfamilia Oncovirinae del cual en la actualidad se conocen los subtipos HTLV-1 y HTLV-2 como causantes de patologías. El primer retrovirus humano identificado fue el HTLV-1 que tiene como diana principal los linfocitos T CD4+, relacionado etiológicamente con la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL) y con la paraparesia espástica tropical (PET), también conocida como mielopatía asociada al HTLV-1 (HAM). El HTLV-2 causa una patogenicidad ocasional, aunque se ha asociado con diversos síndromes neurológicos y a diferencia del HTLV-1, este afecta los linfocitos T CD8+. El presente estudio tuvo como objetivo establecer la frecuencia del HTLV 1/2 en pacientes que asistieron a la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica del estado Aragua, a través de la determinación de anticuerpos totales anti-HTLV 1/2 por ELISA, y posterior confirmación empleando la técnica de Western Blot. La muestra estuvo representada por 514 pacientes de los cuales nueve resultaron reactivos. El estudio de los mismos arrojó dos pacientes positivos para el HTLV-1 y uno para el HTLV-2. La frecuencia del HTLV-1/2 fue de 0,58% demostrando la presencia de este retrovirus en el estado Aragua y la necesidad de promover la implementación de herramientas diagnósticas dentro de las redes de atención primaria en salud que permitirá el manejo oportuno y adecuado de los pacientes infectados.

PALABRAS CLAVE: Retrovirus, frecuencia, prevalencia.

ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus, belonging to the Oncovirinae subfamily in which the HTLV-1 and HTLV-2 subtypes are known nowadays to cause different pathologies. The first identified human retrovirus was HTLV-1, which has as a main target the T CD4+ lymphocytes, etiologically related to leukemia / lymphoma (ATLL) of adult T cells and with the tropical spastic paraparesis (PET), also known as myelopathy associated to the HTLV-1 (HAM). The subtype HTLV-2 causes an occasional pathogenicity, although it has been associated with various neurological syndromes and, unlike HTLV-1, it affects the T CD8 + lymphocytes. This study aimed to determine the frequency of HTLV 1/2 in patients attending the Regional Programmatic Unit of Clinical Immunology from Aragua State, through the determination of total antibodies anti-HTLV 1/2 using ELISA, and subsequent confirmation using the Western Blot technique. The sample was represented by 514 patients from which 9 patients were reactive. Their study showed two positive patients for the HTLV-1 and one for the HTLV-2. The frequency of HTLV-1/2 was 0.58%, demonstrating the presence of this retrovirus in Aragua State, and the need to promote the implementation of diagnostic tools within the primary health care networks which will allow timely and appropriate management of infected patients.

KEY WORDS: Retrovirus, frequency, prevalence.

INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico de células T en humanos (HTLV) es un retrovirus leucemogénico complejo con un genoma de ARN en sentido positivo que expresa proteínas únicas con potencial oncogénico. Cuatro cepas son conocidas de HTLV, de las cuales HTLV-1 y HTLV-2 son los más prevalentes en todo el mundo (Kannian y Green 2010).

El HTLV-1 es un retrovirus que infecta principalmente a células T CD4⁺ e induce la elevación de citoquinas Th1, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2) (Gaspar-Sobrinho *et al.* 2010). El HTLV-1 está asociado con leucemia/linfoma de células T adultas (ALLT) y paraparesia espástica tropical (TSP, por sus siglas en inglés) o mielopatía

asociada a HTLV-1 (HAM, por sus siglas en inglés), a diferencia del HTLV-1 el papel de la infección por HTLV-2 como causa de alguna enfermedad sigue siendo controversial (Brites *et al.* 2011). Sin embargo, ha habido informes esporádicos de HTLV-2 asociado a encefalomielopatía crónica. Los síntomas clínicos presentados son similares a los de HAM/TSP. Aunque otros trastornos neurológicos se han informado, su clara asociación con el HTLV-2 es obstaculizada por factores de confusión tales como el uso de drogas por vía intravenosa o infección concomitante por el VIH (Kannian y Green 2010).

En los últimos diez años, se ha acumulado evidencia que, además de HAM/TSP y ATLL, la infección por HTLV-1 es capaz de causar una variedad de enfermedades incluyendo uveítis, enfermedad periodontal, síndrome seco, artropatía asociada por HTLV-1 y un gran número de enfermedades neurológicas. Es especialmente llamativo que estos hallazgos se producen en un grupo grande de individuos tradicionalmente considerados como portadores asintomáticos de HTLV-1 (Goncalves *et al.* 2010).

En realidad, la inmunopatogénesis de este retrovirus es intrigante, ya que su persistencia durante toda la vida en los linfocitos T CD4⁺ determina una interacción prolongada entre el virus y el sistema inmunológico, que puede dar lugar a un amplio espectro de enfermedades asociadas con el HTLV-1. Esto puede estar relacionado con la acción directa del virus sobre el sistema inmune o una consecuencia de la respuesta del sistema inmune al virus (Goncalves *et al.* 2010).

No todas las personas infectadas con HTLV-1 desarrollarán complicaciones; hasta 90% de los portadores del HTLV-1 permanecen asintomáticos. Sin embargo, el 10% restante desarrolla enfermedades asociadas a HTLV-1 (Gotuzzo *et al.* 2010).

Tres modos de transmisión son conocidos por el HTLV-1: (1) madre a hijo, la eficiencia varía de 10 al 20% y se produce después de la lactancia materna prolongada, sobre todo después de 6-9 meses de edad. (2) transmisión sexual, los estudios japoneses demuestran claramente una mayor eficiencia de la transmisión es de hombre a mujer que de mujer a hombre. Estas diferencias podrían explicar la mayor seroprevalencia del HTLV-1 que se observa en las mujeres. (3) la transmisión por vía intravenosa, principalmente a través de transfusión de sangre que parece ser el modo más eficaz para la transmisión del HTLV-1 (Journo y Mahieux 2011). Por último, la tasa

de transmisión sexual es de un 60% de los hombres a las mujeres, pero sólo de un 0,4% de las mujeres a los hombres. Los factores predisponentes asociados con la transmisión sexual incluyen la presencia de úlceras genitales, cargas virales elevadas y altos títulos de anticuerpos en el individuo infectado (Kannian y Green 2010).

De acuerdo con la norma brasileña, el cribado de HTLV-1/2 entre donantes de sangre debe ser realizada por una prueba muy sensible, tal como un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o una prueba de quimioluminiscencia. El uso de una segunda prueba para confirmar la reactividad de una muestra no es obligatorio; la mayoría de los bancos de sangre utilizan ELISA como prueba de cribado de HTLV-1/2. Si el resultado es reactivo o indeterminado, la muestra se prueba de nuevo repitiendo el ELISA por duplicado. Si sigue resultando reactivo o indeterminado, los productos sanguíneos asociados se descartan. Se le pide al donante que proporcione una segunda muestra, y si es ELISA-reactivo o indeterminado, se utiliza para confirmar el estado serológico una prueba de Western Blot. Este algoritmo tiene un alto costo, por lo que el uso de WB no está disponible en todos los centros de sangre de Brasil. Es importante mencionar que en Venezuela sucede lo mismo y sólo se puede realizar la prueba de ELISA en los bancos de sangre quedando inaccesible en cualquier otro centro público. Además, se genera una tasa relativamente alta de resultados no concluyentes, debido especialmente a la naturaleza de resultados indeterminados del Western Blot (Gomes *et al.* 2010).

El HTLV-1 es un virus que casi nunca sale de las células humanas, a diferencia del VIH la carga viral del HTLV-1 en plasma es indetectable. Sin embargo, existe una manera alternativa para estimar la cantidad de virus: la carga proviral, la cual es la proporción de células mononucleares de sangre periférica que contiene el ADN del HTLV-1 en su genoma. Se ha demostrado que las personas con enfermedades asociadas a HTLV-1 suelen tener en promedio valores más altos de carga proviral que los portadores asintomáticos (Gotuzzo *et al.* 2010).

Paiva y Casseb (2014) indican que los niveles elevados de carga proviral tienden a estar asociados con HAM/TSP, ATLL, dermatitis infecciosa y uveítis asocia a HTLV-1. Los pacientes con HAM/TSP presentan en las células mononucleares de sangre periférica una carga proviral 10 veces más alta que los pacientes asintomáticos con HTLV-1. Además, la infección por *Strongyloides stercoralis* podría aumentar la carga proviral circulantes. Un estudio

informó que las cargas provirales en HTLV-1 en portadores de esrongiloidiasis fueron cinco veces más elevadas que los individuos positivos a HTLV-1 sin esrongiloidiasis, muy probablemente debido a expansión clonal. Por consiguiente, condiciones inflamatorias podrían reclutar linfocitos, infectados con partículas de HTLV-1, a las vías genitales. Condiciones que están asociadas con un aumento del número de linfocitos en secreciones cervicovaginales y semen que podrían dar lugar a un aumento de la excreción de las células infectadas y en consecuencia un mayor riesgo de transmisión sexual.

Al no existir en nuestro estado información sobre este virus, se determinó investigar la frecuencia del virus HTLV-1/2 en personas que ingresaron a la Unidad Programática Regional Inmunológica Clínica del Hospital Civil, Maracay, estado Aragua. Los resultados del presente estudio aportan información epidemiológica valiosa para futuras investigaciones, permitiendo además un diagnóstico certero que ayudaría al control de las enfermedades asociadas a la infección por HTLV-1/2. Adicional el estudio promoverá la inclusión del ELISA para el diagnóstico de HTLV-1/2 en los laboratorios de pruebas especiales de la región aragüeña.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación tipo descriptiva de corte transversal para conocer la frecuencia del HTLV 1 y 2 en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 55 años que asistieron a la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica (UPRIC) en Maracay, estado Aragua en el periodo febrero - noviembre de 2012.

De los pacientes que visitaron la UPRIC durante el periodo de estudio, 514 decidieron participar voluntariamente. El tipo de muestreo empleado fue el no probabilístico e intencional donde se tomaron como de inclusión: individuos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 55 años, y de exclusión: mujeres embarazadas e individuos con infección por VIH.

Previamente los pacientes debieron firmar un consentimiento informado, donde voluntariamente accedieron a participar en la investigación como lo establecen las normas de bioética. Se realizó la toma de muestra y adicionalmente se les solicitó responder una encuesta donde se evaluaron los factores de riesgos que pudieran estar asociados al HTLV 1 y 2.

Se utilizó el estuche comercial Bioelisa HTLV-I+II 5.0 de BIKIT (Barcelona, España) para detectar

la presencia de anticuerpos totales contra el virus HTLV- 1 y 2 en los pacientes. Aquellos pacientes positivos por Bioelisa, fueron confirmados mediante la técnica Western Blot (BIOBLOT HTLV, BIKIT). Para el análisis de los datos se aplicó el modelo de estadística descriptiva.

RESULTADOS

La cantidad de personas que asistió a la Unidad Regional de Inmunología Clínica durante el periodo febrero - noviembre de 2012 y participó en la investigación fue de 514 (Tabla 1). Se evidenció predominio del género femenino con 62,8% (323/514), en comparación con el masculino con 37,2% (191/514). La mayor frecuencia de pacientes se ubicó en el grupo con edades comprendidas entre 18 y 28 años. La edad promedio fue de 34 ± 2 ($x \pm 2$ DS) años.

Tabla 1. Distribución de grupos etarios y género de la muestra poblacional estudiada.

Edad	Género		
	F	M	Total
18-28	105 (20,4%)	89 (17,3%)	194 (37,7%)
29-39	87 (17%)	44 (8,5%)	131 (25,5%)
40-50	88 (17,2%)	36 (7%)	124 (24,2%)
51-60	43 (8,3%)	22 (4,3%)	65 (12,6%)
Total:	323 (62,84%)	191 (37,16%)	514 (100%)

El principal factor de riesgo fue la alta frecuencia de personas con más de tres parejas en los últimos dos años (Tabla 2). El grupo de personas que estuvieron con más de 10 parejas durante los últimos dos años representó 2,35% ($n = 12$) de la muestra evaluada.

Tabla 2. Número de parejas en los últimos dos años.

N° de Parejas	n (%)
1	275 (53,50%)
2	124 (24,12%)
3	46 (8,95%)
4	30 (5,83%)
5	15 (2,91%)
6	4 (0,77%)
7	4 (0,77%)
8	1 (0,20%)
9	3 (0,60%)
10	12 (2,35%)

El 68,6% de los individuos encuestados declararon que no utilizaron ningún tipo de protección al momento de tener relaciones sexuales. Al evaluar la pregunta sobre transfusiones sanguíneas, sólo el 9,33% de los encuestados indicó haber sido sometido a dicho proceso.

Se detectó un total de 9 muestras positivas a anticuerpos anti-HTLV 1 y 2 con valores de absorbancia mayores al valor umbral ($\sum CN \times + 0,250$) según el criterio de bioelisa HTLV-1/2 5.0 (Barcelona, España). Cuando se agrupó cada caso de acuerdo al grupo etario se observó que el mayor porcentaje (0,78%) de los pacientes positivos a

anticuerpos anti-HTLV 1 y 2 se encontró entre 18 y 28 años (Tabla 3).

Los 9 pacientes que resultaron reactivos por la técnica de ELISA fueron sometidos a la prueba de Western Blot. La evaluación estableció dos pacientes positivos para el HTLV-1 y uno para HTLV-2. Según los criterios diagnósticos de BIOBLLOT HTLV de BIODIAGNOSTIC se consideraron como indeterminadas seis muestras. Según lo descrito anteriormente la frecuencia de pacientes positivos para HTLV 1/2 fue de 0,58% (3/514). La Figura 1 muestra los patrones de bandas observadas en la prueba de Western Blot para el HTLV-1/2.

Tabla 3. Presencia de anticuerpos totales contra el virus HTLV-1/2 por técnica de ELISA según grupo etario.

Grupo de edad	n	%	Reactivo		No reactivo	
			n	%	n	%
18-28	190	36,96	4	0,78	194	37,7
29-39	129	25,10	2	0,39	131	25,49
40-50	123	23,93	1	0,19	124	24,12
51-60	63	12,26	2	0,39	65	12,65
Total	505	98,25%	9	1,75%	514	100%

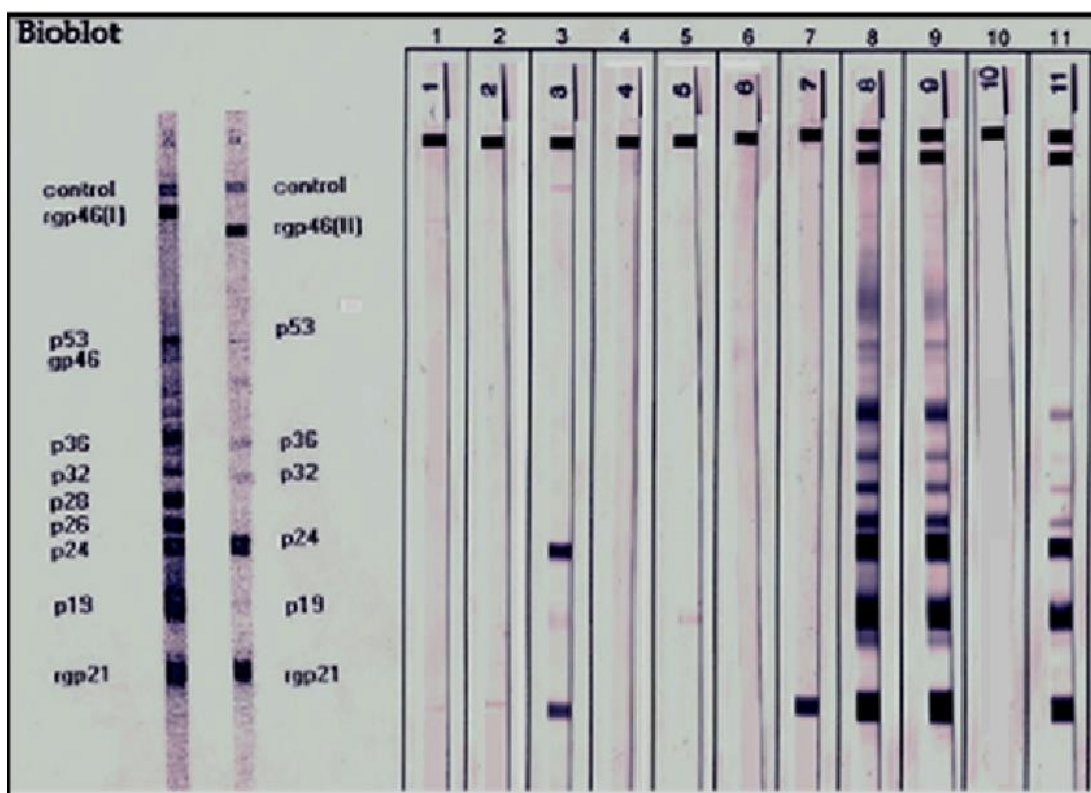


Figura 1. Patrones de bandas observadas en la prueba de Western Blot para el HTLV-1/2. Las líneas 1, 2, 4, 5, 6, y 7 se corresponden con los pacientes indeterminados. La línea 3 representa el paciente positivo para HTLV-2 por presentar positividad en bandas GAG (p24 con o sin p19) y dos ENV (rgp46-II y rgp21). Las líneas 8 y 9 los pacientes positivos para HTLV-1, los cuales evidencian positividad en bandas GAG (p19 con o sin p24) y dos bandas ENV (rgp46-I y rgp21). Las líneas 10 y 11 representan el control negativo y control positivo para HTLV-1 respectivamente.

DISCUSIÓN

Se estima que HTLV-1 infecta de 15 a 20 millones de personas en todo el mundo. La prevalencia de anticuerpos varía de 0,2 a 10% entre los adultos, dependiendo del área geográfica. En algunos lugares aumenta con la edad alcanzando eventualmente de 20 a 50% de la población femenina y por encima de los 60 años (Journó y Mahieux 2011).

Las altas tasas de prevalencia en la población general se observan en el sur de Japón (10%), en Jamaica y Trinidad y Tobago (6%), Guinea-Bissau, Camerún y Benin (5%). En América del Sur (Argentina, Brasil, Colombia y Perú) prevalencia del 2% de seropositividad entre donantes de sangre (Ferreira *et al.* 2010).

La prevalencia media encontrada en donantes de sangre en Chile fue de 0,73% y Argentina 0,07%. En Brasil, Colombia y Perú, la prevalencia varía considerablemente de acuerdo a la zona y se han correlacionado con la latitud y la altitud en algunos países. En Brasil, la prevalencia más alta fue descrita en la zona central y la costa (1,35%), con prevalencias bajas en el norte y el sur (0,08%). En Colombia, prevalencia de 4,3% reportada para las zonas con baja altitud y 0,73% en áreas de gran altitud (Goncalves *et al.* 2010).

Según los datos analizados en este estudio, se obtuvo una frecuencia de HTLV 1/2 del 0,58%, muy similar al estudio realizado por León *et al.* (2003) quienes detectaron 0,11% de prevalencia al virus HTLV-1/2 en donantes de sangre de Caracas.

Diferentes estudios epidemiológicos han permitido establecer que el HTLV-1 es endémico en África, Asia y la cuenca del Caribe. Mientras que el HTLV-2 es endémico en América. En Venezuela ha sido demostrada la infección endémica por HTLV-2 en miembros de la etnia Pumé o Yaruro y Guahibo. También fueron reportadas seroprevalencias para HTLV-1 en muestras de homosexuales masculinos (0,32%), trabajadoras sexuales (1,01%) y población mestiza venezolana (0,39%). La demostración de un caso de HAM en Venezuela por primera vez en 1994 motivó la reflexión en cuanto a la inclusión de la serología para HTLV-1/2 en los bancos de sangre (Castro y Echeverría 1998).

Cedeño *et al.* (2011) evaluaron la seroprevalencia de anticuerpos contra los virus HTLV-1/2 en pacientes leucémicos del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Venezuela,

mediante el análisis de inmunoensayo indirecto (ELISA). Los resultados evidenciaron una prevalencia de la infección del 3,75%. Estos pacientes presentaron hábitos heterosexuales, habían recibido transfusiones sanguíneas y tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio. La prevalencia del HTLV-1/2 en los pacientes leucémicos evaluados pudiera indicar que la morbilidad por estos virus es importante en la región.

En el presente estudio se encontró una seroprevalencia para HTLV-1 de 0,38% (2/514) y para HTLV-2 de 0,19% (1/514) en los pacientes que asistieron a la Unidad Programática Regional de Inmunología Clínica durante el año 2012, representados por una mujer y dos hombres con edades entre los 18 y 28 años. Estos resultados difieren a los descritos por Martínez *et al.* (2007) en el estudio de seroprevalencia de anticuerpos para el HTLV-1/2 en una clínica de Bogotá, Colombia (0,07%), de los cuales seis pacientes fueron positivos para HTLV-1/2, cinco hombres y una mujer con edades comprendidas entre 31 y 56 años.

Con respecto a los factores de riesgo evaluados a través de la encuesta realizada a cada uno de los participantes es importante mencionar que de los tres pacientes que resultaron positivos para HTLV 1/2, dos de ellos manifestaron haber mantenido relaciones sexuales sin protección en los últimos dos años y el tercer paciente indicó no utilizar preservativo además de comunicar haber presentado infección por virus papiloma humano en los últimos 5 años. Al evaluar los factores de riesgos obtenidos a través de la encuesta, se observó que el principal factor fue la falta de protección tipo barrera en la población estudiada.

Los resultados indeterminados en la prueba confirmatoria pueden ocurrir. Las razones más frecuentes para los resultados indeterminados son el período de ventana, la presencia de una variante viral, y una reacción no específica del suero del paciente a los antígenos virales. El PCR HTLV-1 que detecta DNA proviral, se ha utilizado para aclarar los resultados indeterminados y también como prueba de confirmación (Goncalves *et al.* 2010).

El agente causante y la importancia médica del estado seroindeterminado de HTLV-1 no están claros. Un número de posibles explicaciones se han proporcionado para esto, incluyendo (i) infección con una forma de HTLV-1 truncada o suprimida, (ii) la infección con un nuevo retrovirus teniendo una homología significativa con HTLV-1, y (iii) la infección con prototipo HTLV-1 con cargas virales

que están por debajo de la gama de los métodos actuales de detección. Estudios previos han tenido un éxito limitado en el tratamiento de estas posibilidades. La presencia de la forma truncada de la proteína gp46 de HTLV-1 podría haber estado implicada como agentes potencial de enfermedad en un número de casos. Esta forma truncada de HTLV-1 podría teóricamente generar un patrón de bandas incompleto en un Western Blot HTLV-1 debido a la ausencia o alteración del epítipo inmunodominante vírico crucial (Abbaszadegan *et al.* 2008).

CONCLUSIONES

De acuerdo con los pacientes confirmados por la técnica de Western Blot la frecuencia de HTLV 1/2 con base en la muestra estudiada (514) fue de 0,58%. Con una seroprevalencia para HTLV-1 de 0,39% y para HTLV-2 de 0,19%.

Una mejor visión sobre la incidencia y prevalencia de la infección por HTLV-1/2 en el estado Aragua, se obtendría con un estudio epidemiológico de base poblacional.

Es fundamental el tamizaje en la población ya que la mayoría de las personas infectadas por el HTLV permanecen asintomáticas y los pacientes que muestran signos o síntomas han estado expuestos a la infección por largos períodos de tiempo antes de que se manifiesten. Un número de diferentes factores están involucrados en la interacción virus/huésped y en la transición desde el estado asintomático hasta la aparición de una enfermedad asociada con el HTLV-I. Allí radica la importancia de poder contar con herramientas para el diagnóstico dentro de las redes de atención primaria en salud lo cual permitiría un manejo oportuno y adecuado de los pacientes infectados. Por último resulta indispensable fomentar la educación sexual y promover el uso del preservativo para concientizar a la población y prevenir enfermedades de transmisión sexual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASZADEGAN M, JAFARZADEH N, SANKIAN M, VARASTEHE A, MAHMOUDI M, SADEGHIZADEH M, KHATAMI F, MEHRAMIZ N. 2008. Truncated MTA-1: A pitfall in ELISA-based immunoassay of HTLV-1 infection. *J. Biomed. Biotech.* Article ID 84637.
- BRITES C, GOYANNA F, FRANÇA L, PEDROSO C, NETTO E, ADRIANO S, SAMPAIO J, HARRINGTON JR. 2011. Coinfection by HTLV-I/II is associated with an increased risk of strongyloidiasis and delay in starting antiretroviral therapy for AIDS patients. *Braz. J. Infect. Dis.* 15(1):6-11.
- CASTRO E, ECHEVERRÍA G. 1998. HTLV-I/II seroprevalence among gay men and female sex workers from Margarita Island, Venezuela. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 31(4):391-393.
- CEDEÑO J, MALDONADO A, RODRÍGUEZ Y, TOVAR O, MALAVÉ N. 2011. Seroprevalencia de anticuerpos contra los virus HTLV-I/II en pacientes leucémicos del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, Venezuela. *Saber.* 23(2):120-126.
- FERREIRA L, CARAMELLI P, FREITAS A. 2010. Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): when to suspect infection? *Rev. Assoc. Med. Bras.* 56(3):340-347.
- GASPAR-SOBRINHO F, SOUZA A, SANTOS S, ORGE G, LESSA H, CRUZ A, CARVALHO E. 2010. Clinical and immunological features of patients with atopy and concomitant HTLV-1. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 43(12):1167-1172.
- GOMES R, APARECIDA M, SILVA M, NUNES S, VALADARES F, RIBAS J, FREITAS A, LOBATO M. 2010. Evaluation of the use of real-time PCR for human T cell lymphotropic virus 1 and 2 as a confirmatory test in screening for blood donors. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43(2):111-115.
- GONCALVES D, PROIETTI F, RAMOS J, ARAUJO M, PINHEIRO S, GUEDES A, CARNEIRO A. 2010. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 23(3):577-589.
- GOTUZZO E, GONZÁLEZ E, VERDONCK K, MAYER E, ITA F, CLARK D. 2010. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: perspectivas generales. *Acta Med. Per.* 27(3):196-203.
- JOURNO C, MAHIEUX R. 2011. HTLV-1 and innate immunity. *Viruses.* 3:1374-1394
- KANNIAN P, GREEN P. 2010. Human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): *Molec. Biol. Oncog. Viruses.* 2:2037-2077.
- LEÓN G, QUIRÓS A, LÓPEZ J, HUNG M, DIAZ A, GONCALVES J. 2003. Seropositividad al virus linfotrópico de células T humanas tipo I y II en

donantes del Banco Municipal de Sucre de Caracas y factores de riesgo asociados. Rev. Panam. Salud Pública. 13(2-3):117-123.

MARTÍNEZ O, ISAZA M, RANGEL N, MORALES O. 2007. Seroprevalencia de anticuerpos para virus linfotrópicos humanos (HTLV I/II) en donantes de sangre de una Clínica de Bogotá, Colombia. Rev. Salud Pública. 9(2):253-261.

PAIVA A, CASSEB J. 2014. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 47(3):265-274.

RODRÍGUEZ L, DEWHURST S, SINANGIL F, MERINO F, GODOY G, VOLSKY D. 1985. Detección de anticuerpos contra HTLV I/II en los aborígenes del Amazonas en Venezuela. Lancet. 16(2):1098-1100.