

ARTÍCULO DE REVISIÓN

VIRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T TIPO 1 (HTLV-1): UNA INFECCIÓN ENDÉMICA EN EL PERÚ

Eduardo Gotuzzo H^{1,2}, Kristien Verdonck B^{1,3}, Elsa González L¹, Miguel Cabada S¹.

RESUMEN

El artículo tiene como objetivo presentar una revisión de aspectos clínicos de la infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1), poniendo énfasis en información relevante para los médicos en el Perú. Luego de presentar algunos aspectos virológicos y epidemiológicos, tratamos los temas de la transmisión y de las enfermedades asociadas con el virus. Se discute específicamente las siguientes enfermedades asociadas: leucemia linfoma de células T del adulto, paraparesia espástica tropical, strongiloidiasis, sarna, tuberculosis, dermatitis infectiva y coinfección con VIH. En conclusión, HTLV-1 es una infección endémica en el Perú. El espectro de enfermedades asociadas comprende síndromes inflamatorios, enfermedades linfoproliferativas e infecciones oportunistas.

Palabras clave: Virus 1 linfotrópico T humano (HTLV-1), Perú, Revisión (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

This article is a review of clinical aspects of human type 1 T-cell lymphotropic virus (HTLV-1), with emphasis in relevant information for Peruvian physicians. After showing some virological and epidemiological data, transmission is reviewed, as well as diseases associated with this infection. The following associated conditions are specifically discussed: adult T-cell leukemia/lymphoma, tropical spastic paraparesis, strongyloidiasis, scabies, tuberculosis, infective dermatitis, and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. This review allows us to conclude that HTLV-1 is an endemic infection in Peru and that it is related to diseases with different patho-physiological mechanisms, including inflammatory syndromes, lymphoproliferative diseases and opportunistic infections.

Key words: Human T lymphotropic virus (HTLV-1), Peru, Review (source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) se descubrió en 1980, y viene a ser el primer retrovirus humano identificado^{1,2}. Inicialmente se reconocieron dos condiciones asociadas a HTLV-1: paraparesia espástica tropical (PET)³ y leucemia/linfoma de células T (ATLL)⁴. Sin embargo, a la fecha el espectro de enfermedades asociadas con HTLV-1 comprende enfermedades inflamatorias (como PET, síndrome de Sjögren y uveítis⁵); enfermedades linfoproliferativas (ATLL) e infecciones oportunistas, tales como sarna noruega⁶, hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*⁷ y una mayor susceptibilidad

al desarrollo de infección tuberculosa⁸. Por ser el HTLV-1 endémico en ciertas regiones del Perú⁹ y por presentar consecuencias clínicas relevantes en nuestra población, presentamos una breve revisión sobre esta infección y algunas de las enfermedades asociadas.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed y LILACS en octubre del año 2004, usando como palabras claves «HTLV» y «Perú». También fueron revisadas publicaciones relevantes mencionadas en las referencias de estos artículos.

¹ Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Instituto de Medicina Tropical Príncipe Leopoldo. Amberes, Bélgica.

HTLV-1: ASPECTOS VIROLÓGICOS

HTLV-1 tiene tropismo hacia linfocitos T, en los cuales induce proliferación¹⁰. El genoma proviral contiene los genes estructurales *gag*, *pol* y *env* (propios de los retrovirus), los genes reguladores *tax* y *rex* y los «*long terminal repeat*» (LTR)¹⁰. La proteína *tax* regula la transcripción viral, activando factores que inducen la transcripción de genes celulares para interleuquinas (IL-1, IL-2, entre otras) y para receptores de células T (CD 25)¹¹. Adicionalmente, *tax* regula negativamente el gen de la β -polimerasa (enzima reparadora de ADN) y podría inactivar la función del gen p53 (gen supresor de tumores)¹², factores que influirían en la patogénesis de ATLL. Aunque HTLV-1 tiene un alto grado de conservación de secuencias de nucleótidos, se ha demostrado la existencia de varios subtipos moleculares (genotipos), aparentemente en relación con el origen geográfico de las poblaciones afectadas y no con el tipo de enfermedades asociadas¹³. Algunos autores han planteado que el HTLV-1 -al igual que el HTLV-2- estuvo presente en América Latina en tiempos precolombinos. El hallazgo de ADN proviral de HTLV-1 en una muestra de médula ósea de una momia de 1500 años de antigüedad y la presencia de focos endémicos para HTLV-1 en pueblos nativos de los Andes serían argumentos a favor de esta hipótesis^{14,15}. Sin embargo, análisis filogenéticos de múltiples muestras contradicen aquella hipótesis y más bien constituyen evidencias convincentes de la introducción poscolombina de HTLV-1 en América Latina y en el Perú en particular^{16,17}.

HTLV-1: EPIDEMIOLOGÍA

La infección por HTLV-1 se ha descrito en muchas regiones del mundo, como Japón¹⁸, África¹⁹, Oceanía²⁰, el Caribe²¹ y América del Sur⁹. Un área es considerada endémica para HTLV-1 si entre 2 y 10% de la población adulta sana está infectada. En América del Sur, Brasil, Colombia y Perú cumplen con esta definición^{22,23}.

En el Perú, la infección por HTLV-1 afecta particularmente a ciertas etnias y a grupos que constituyen poblaciones de riesgo para enfermedades de transmisión sexual. En un estudio peruano sobre la prevalencia de la infección por HTLV-1 en mujeres asintomáticas, se notificaron tasas de 1,3% en la población quechua de Ayacucho y de 3,8% tanto en la zona norte de Lima como en Chíncha, donde predominan los pobladores mestizos y con ascendientes de raza negra respectivamente²⁴. Aunque existen pocos datos publicados al respecto, se ha reportado la presencia de HTLV-1 en población aymara

(1,8%)¹⁵ y en personas nativas de la selva (0,9%)²⁵. Dieciséis por ciento de la primera generación de inmigrantes japoneses en el Perú es seropositiva para HTLV-1, aunque la prevalencia decae en las generaciones siguientes²⁶. A nivel de gestantes asintomáticas de Quillabamba, la tasa reportada de infección por HTLV-1 es de 2,3%²².

La prevalencia reportada de infección por HTLV-1 en trabajadoras sexuales peruanas, en hombres con actividad homosexual y en hombres drogadictos no endovenosos fluctúa entre 2 y 25%²⁷⁻³³. En hombres peruanos VIH positivos se encontró una prevalencia de HTLV-1 de 18,6%³⁴. En un estudio de vigilancia de enfermedades virales en inmigrantes a Milán, Italia, se encontró infección por HTLV-1 en 6 de 167 personas VIH-positivas y en 2 de 226 mujeres embarazadas. Seis de las 8 personas positivas para HTLV-1 fueron de origen peruano y los análisis filogenéticos demostraron que estas personas muy probablemente se habían infectado con HTLV-1 en el Perú³⁵.

TRANSMISIÓN

La transmisión de HTLV-1 ocurre a través de tres vías: sexual, de madre a niño y por transfusión de sangre⁹. La transmisión de madre a niño y por vía sexual explica el riesgo intrafamiliar de infección por HTLV-1³⁶.

TRANSMISIÓN MADRE-NIÑO

La transmisión madre-niño de HTLV-1 ocurre principalmente a través de la lactancia materna³⁷ dado que la infección intrauterina y la perinatal han sido reconocidas como eventos infrecuentes³⁸. Las tasas reportadas de transmisión de HTLV-1 a través de lactancia materna fluctúan entre 5,7 y 37,5%, dependiendo de factores como la edad materna, la duración de la lactancia y la carga proviral materna³⁹⁻⁴¹. En el Perú, la lactancia materna es una práctica extendida y probablemente representa la principal vía de transmisión de este virus. Algunos datos sugieren que la transmisión madre-niño puede también relacionarse con la enfermedad asociada a HTLV-1 de la madre (E. Gotuzzo, enviado para publicación).

En regiones hiperendémicas de Japón, la suspensión de la lactancia materna ha disminuido significativamente la tasa de infección en hijos de madres portadoras de HTLV-1, demostrándose la efectividad de esta medida en la prevención de la transmisión intrafamiliar de HTLV-1⁴². En entornos como el nuestro, donde las limitaciones socioeconómicas muchas veces impiden una lactancia

artificial segura, esta recomendación debe ser cuidadosamente individualizada.

En un estudio piloto que evaluó el desarrollo neurológico de hijos de madres seropositivas para HTLV-1, no se encontró diferencias significativas entre 10 hijos seropositivos para HTLV-1 y 38 hijos seronegativos con una edad promedio de 45 meses⁴³.

TRANSMISIÓN POR TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

El riesgo de transmisión de HTLV-1 a través de sangre completa contaminada se ha estimado entre 50 y 60%⁴⁴. El riesgo disminuye cuando la sangre se mantiene almacenada más de una semana⁴⁴. No se ha descrito la transmisión del virus a través de la transfusión de componentes acelulares. Desde el año 1999, el despistaje de la infección por HTLV-1 en donantes se ha convertido en parte de los procedimientos de rutina en todos los bancos de sangre del Perú⁴⁵. La transmisión a través de agujas contaminadas es poco efectiva en el caso de HTLV-1⁴⁶.

TRANSMISIÓN SEXUAL (TS)

La infección por HTLV-1 puede ser considerada como una enfermedad de transmisión sexual (ETS)⁹. El virus ha sido aislado en el semen y secreciones cervicales de personas infectadas⁴⁷ y la infección es más frecuente en grupos de riesgo para ETS²⁷⁻²⁹. En un estudio de trabajadoras sexuales peruanas, se encontró una incidencia media anual de HTLV-1 de 1,6%³². El uso regular del condón disminuye significativamente la tasa de transmisión sexual de HTLV-1⁹.

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON HTLV-1

En la mayoría de casos, HTLV-1 produce una infección retroviral crónica asintomática, hecho que perpetúa la infección en poblaciones endémicas. Se estima que no más de 5% de las personas infectadas con HTLV-1 desarrollan ATLL o PET^{48, 49}.

La evidencia actual no explica cómo HTLV-1 se asocia a enfermedades tan disímiles desde el punto de vista fisiopatológico⁵⁰. Se ha propuesto que la vía de infección y el tamaño del inóculo determinarían la afección de distintas poblaciones celulares⁵⁰, aunque se postula también que aspectos de la respuesta inmune y de la constitución genética del huésped serían determinantes en que se desarrollen o no las enfermedades asociadas a HTLV-1⁵¹.

LEUCEMIA /LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO (ATLL)

La relación entre el HTLV-1 y ATLL fue identificada al aislarse el virus integrado en células neoplásicas^{1,2,4}. ATLL es clásicamente una forma de leucemia de curso agudo con pobre respuesta a quimioterapia⁵² que afecta principalmente a varones entre los 50 y 60 años⁵³, aunque en otras áreas el promedio de edad es menor. Se han descrito también formas menos agresivas cuyo comportamiento clínico semeja el de un linfoma, de curso más bien crónico y con compromiso dérmico extenso⁵⁴.

En áreas hiperendémicas de Japón, el riesgo estimado de desarrollar ATLL es entre 2 y 4%⁵³, mientras que en Jamaica el riesgo es 4% para aquellos que hubiesen adquirido la infección antes de los 20 años⁵⁵. Se postula que estas diferencias podrían estar relacionadas con la vía de transmisión⁴⁹. En el Perú, se estima que 10% de los casos de linfoma no Hodgkin están asociados con HTLV-1^{56,57}.

PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL (PET)

El término PET fue propuesto en 1969 para describir un cuadro neurológico de etiología entonces desconocida, observado inicialmente en áreas tropicales y caracterizado por paraparesia crónica progresiva⁵⁸. En 1985, se reconoció la asociación entre dicha entidad clínica y la infección por HTLV-1³, proponiéndose posteriormente como nueva denominación «mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical»⁵⁹. En el Perú, los informes de casos de PET asociada a HTLV-1 comenzaron a aparecer a fines de los años ochenta^{60,61}. A diferencia de ATLL, PET suele presentarse con más frecuencia en mujeres⁶²⁻⁶⁵. La edad promedio al inicio de los síntomas es de 45 años y más de la mitad de los pacientes han nacido o vivido en regiones andinas⁶²⁻⁶⁴.

En pacientes con HTLV-1 el riesgo estimado para el desarrollo de PET fluctúa entre 1 y 4%^{66,67}. Aparentemente, este riesgo es más alto en América Latina que en Japón⁶⁸⁻⁷⁰, lo cual ha sido relacionado con la presencia de distintos alelos del grupo de antígenos leucocitarios humanos (HLA) en ambas regiones⁶⁸.

No todos los cuadros de PET (definidos de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud) se asocian a HTLV-1. La proporción varía de acuerdo con la región geográfica: en Colombia, esta asociación se da en 87% de los pacientes con PET⁶⁵; en el Perú, en 55 a 65% de estos

casos y en México, menos de 1% de los casos de PET se asocian con HTLV-1 (J. Sotelo, datos no publicados, Instituto Nacional de Neurología, Ciudad de México). Una de las hipótesis más aceptadas establece que la patogénesis de PET se basa en mecanismos inflamatorios. Se ha propuesto que múltiples citoquinas son liberadas en respuesta a la presencia de proteínas virales en la superficie de linfocitos infectados, lo cual genera inflamación crónica y daño tisular⁶⁷. Este proceso afectaría selectivamente la porción media dorsal de la médula espinal, dando lugar a la aparición gradual y progresiva del cuadro de paraparesia simétrica con signos de compromiso piramidal^{68, 69}. En un estudio en el Perú en el que se compararon los hallazgos neurológicos de trabajadoras sexuales con y sin infección por HTLV-1, no se pudo distinguir a las mujeres infectadas basándose en un examen neurológico clásico. Sin embargo, en la evaluación cuantitativa de espasticidad, las mujeres seropositivas para HTLV-1 tuvieron niveles significativamente mayores⁷¹.

En una minoría de casos, los síntomas neurológicos progresan rápidamente por factores no del todo aclarados, entre los cuales se ha postulado la mayor edad al inicio de los síntomas, los títulos mayores de anticuerpos contra HTLV-1 y la carga proviral elevada^{72,73}. De acuerdo con un estudio peruano, 21,5% de los pacientes con PET presentaron una progresión rápida, definida como pérdida de la función motora antes de los dos años del inicio de los síntomas neurológicos⁶⁴. En este estudio, la edad promedio al inicio de los síntomas de los progresores rápidos fue mayor que la de los progresores lentos (52 años frente a 44 años, respectivamente, $p < 0,001$)⁶⁴.

Los pacientes con PET presentan con frecuencia alteraciones del sistema genitourinario⁷⁴. En forma temprana, aparecen dificultades para iniciar la micción y en los casos más severos puede observarse retención urinaria e infecciones urinarias a repetición, siendo estas últimas un evento frecuente en la historia clínica de pacientes con PET^{63,64}.

No existe consenso en cuanto al mejor tratamiento para esta enfermedad. Se ha informado que el uso prolongado de esteroides sistémicos ofrece un beneficio marginal⁷⁵ y recientemente ha sido empleada, con relativo éxito, la combinación de drogas antirretrovirales, como lamivudina y zidovudina⁷⁶. De administrarse oportunamente, la combinación de corticosteroides, drogas antirretrovirales y rehabilitación, podría mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes con PET, particularmente en los casos de progresión rápida⁷⁷.

OTRAS ENFERMEDADES CON PROBABLES MECANISMOS AUTOINMUNES

Varios informes describen la presencia de condiciones autoinmunes en pacientes con HTLV-1 y en especial entre los pacientes coafectados con PET, entre ellas el síndrome de Sjögren⁵, uveítis⁵, artritis⁷⁸, enfermedad de Behçet⁷⁹ y tiroiditis⁸⁰.

INFECCIÓN POR *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

Strongyloides stercoralis se comporta como un patógeno oportunista en pacientes inmunocomprometidos por tumores malignos, malnutrición grave, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), terapia con corticosteroides y trasplante renal; produciendo en ellos infecciones diseminadas que comprometen la vida^{81,82}.

Estudios en Japón y Jamaica demostraron una asociación significativa entre la presencia de infección por *S. stercoralis* e infección por HTLV-1^{83,84}. En un estudio peruano, 86% de los pacientes con hiperinfestación por *S. stercoralis* tuvieron infección por HTLV-1 como única condición aparente de inmunosupresión⁸⁵. También se ha descrito una menor respuesta al tratamiento con tiabendazol en pacientes coinfectados con *S. stercoralis* y HTLV-1⁸⁴. Por ello, la falla al tratamiento convencional con tiabendazol o ivermectina en pacientes con strongiloidiasis intestinal es un marcador importante para sospechar la presencia de infección por HTLV-1⁸⁶.

SARNA NORUEGA

Es una infección dermatológica grave causada por la diseminación de *Sarcoptes scabiei*, ha sido descrita en pacientes con distintas condiciones de inmunosupresión, como síndrome de Down, cáncer, SIDA, corticoterapia crónica y quimioterapia⁸⁷. Recientemente ha sido reconocida la asociación entre sarna noruega y HTLV-1^{6,88}. En un estudio realizado en seis hospitales limeños, 69% de los casos de sarna noruega presentó infección concomitante por HTLV-1⁸⁹.

TUBERCULOSIS

La relación entre tuberculosis (TB) y la infección por HTLV-1 es actualmente materia de investigación. Un estudio brasileño demostró que los pacientes con tuberculosis e infección por HTLV-1 tuvieron un curso clínico más grave que los pacientes con tuberculosis sin infección por HTLV-1⁹⁰. Un estudio realizado en nuestro hospital que incluyó a 193 pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis

encontró una asociación independiente entre la infección por HTLV-1 (OR ajustado 9,4; IC 2,2 - 40,6) y TB meníngea (OR ajustado 3,8; IC 1,3 - 11,5) y el fallecimiento durante la hospitalización⁹¹.

DERMATITIS CRÓNICA INFECTIVA

Descrito por Sweet en 1966, este cuadro se caracteriza por la presencia de eczema recidivante en niños, asociado con infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β -hemolíticos⁹². La Grenade describió la asociación entre la infección por HTLV-1 y la dermatitis crónica infectiva en 1990⁹³. Esta entidad, infrecuente en adultos, se caracteriza por la presencia de lesiones simétricas en el cuero cabelludo, la cara, las ingles y los brazos. Las lesiones suelen mejorar con tratamiento antibiótico, pero recidivan cuando se suspende su uso⁹⁴.

COINFECCIÓN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Esta previsto que la infección dual por VIH y HTLV-1 se presente en ciertos grupos poblacionales, debido a que ambos retrovirus comparten vías de transmisión y factores de riesgo. Aunque la información es controversial, algunos estudios han sugerido que la infección dual confiere mayor riesgo para el desarrollo de SIDA y otros que la infección dual se asocia con una progresión retardada hacia SIDA⁹⁵⁻⁹⁷. En el Perú, en un estudio que incluyó pacientes con infección por VIH/SIDA estadio IV (de acuerdo con la clasificación del *Centers for Disease Control*, CDC), sin tratamiento antirretroviral, el tiempo de supervivencia fue menor en los pacientes con infección dual VIH/HTLV-1 que en pacientes con mono infección por VIH (5,02 + 3,27 meses frente a 10,07 + 4,42 meses, respectivamente)⁹⁵.

CONCLUSIONES

La infección por HTLV-1 es endémica en el Perú y se transmite por lactancia materna, transfusiones de sangre completa contaminada y relaciones sexuales. La infección por HTLV-1 cursa asintomática en la mayoría de casos. Sin embargo, se relaciona también con enfermedades que corresponden a tres patrones clínicos diferenciados: enfermedades linfoproliferativas (ATLL), enfermedades inflamatorias (PET, síndrome de Sjögren) e infecciones oportunistas (estrongiloidiasis, sarna noruega).

En la práctica clínica, se recomienda realizar la prueba diagnóstica de HTLV-1 en todos los pacientes que tengan algunas de las entidades clínicas asociadas a

esta infección e insistir en la evaluación de los familiares directos (pareja, hijos, padres y hermanos) de todos los casos detectados, independientemente de la presencia de síntomas.

Medidas simples de implementar, como el despistaje en donantes de sangre, la promoción del uso de condón y la suspensión de lactancia materna en mujeres con la infección por el HTLV-1 pueden tener gran impacto en el control de esta endemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gadzar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC.** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77(12): 7415-19.
2. **Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita KI, et al.** Adult T cell leukemia antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78 (10): 6476-6480.
3. **Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al.** Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2 (8452): 407-10.
4. **Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y.** Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 (6): 2031-2035.
5. **Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al.** High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (3): 167-72.
6. **Daisley H, Charles W, Suite M.** Crusted (Norwegian) scabies as a prediagnostic indicator for HTLV-I infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87 (3): 295.
7. **Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y.** High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis* [letter]. *Lancet* 1984; 1 (8377):633.
8. **Marsh BJ.** Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (1): 138-45.
9. **Gotuzzo E, Arango C, de Queiros-Campos A, Isturiz R.** Human T-cell lymphotropic virus-1 in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1): 211-39.
10. **Manns A, Hisada M, La Grenade L.** Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353(9168): 1951-58.
11. **Hollsberg P.** Mechanisms of T-cell activation by human T-cell lymphotropic virus type 1. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999; 63(2): 308-33.
12. **Pise-Masison CA, Mahieux R, Radonovich M, Jiang H, Duvall J, Guillerm C, et al.** Insights into the molecular

- mechanism of p53 inhibition by HTLV type 1. *Tax. AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16(16): 1669-75.
13. **Gessain A, Mahieux R.** Epidemiology, origin and genetic diversity of HTLV-1 retrovirus and STLV-1 simian affiliated retrovirus. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; 93(3):163-71.
 14. **Li HC, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S, Cartier L, et al.** The presence of ancient human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA in an Andean mummy. *Nat Med* 1999; 5(12): 1428-32.
 15. **Fujiyoshi T, Li HC, Lou H, Yashiki S, Karino S, Zaninovic V, et al.** Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15(14): 1235-39.
 16. **Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M, Watts D, Audenaert E, Duwe S, et al.** Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] in Latin America. *J Gen Virol* 1998; 79 (Pt 11): 2695-08.
 17. **Balcazar N, Sanchez GI, Garcia-Vallejo F.** Sequence and phylogenetic analysis of human T cell lymphotropic virus type 1 from Tumaco, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(5): 641-48.
 18. **Kohakura M, Nakada K, Yonahara M, Komoda H, Imai J, Hinuma Y.** Seroepidemiology of the human retrovirus (HTLV/ATLV) in Okinawa where adult T-cell leukemia is highly endemic. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77(1): 21-23.
 19. **Saxinger W, Blattner WA, Levine PH, Clark J, Biggar R, Hoh M, et al.** Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) antibodies in Africa. *Science* 1984; 225(4669): 1473-76.
 20. **Nerurkar VR, Song KJ, Saitou N, Melland RR, Yanagihara R.** Interfamilial and intrafamilial genomic diversity and molecular phylogeny of human T-cell lymphotropic virus type 1 from Papua New Guinea and the Solomon Islands. *Virology* 1993; 196(2): 506-13.
 21. **Caribbean Epidemiology Center.** Public health implications of HTLV-1 in the Caribbean. *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65(9): 63-65.
 22. **Zurita S, Costa C, Watts D, Indacochea S, Campos P, Sanchez J, et al.** Prevalence of human retroviral infection in Quillabamba and Cuzco, Peru: a new endemic area for human T-cell lymphotropic virus type 1. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(5): 561-65.
 23. **Zaninovic V, Sanzon F, Lopez F, Velandia G, Blank A, Blank M, et al.** Geographic independence of HTLV-I and HTLV-II foci in the Andes Highland, the Atlantic Coast, and the Orinoco of Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10(1): 97-101.
 24. **Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y.** Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003; 7(2): 132-34.
 25. **Medeot S, Nates S, Recalde A, Gallego S, Maturano E, Giordano M, et al.** Prevalence of antibody to human T cell lymphotropic virus types 1/2 among aboriginal groups inhabiting northern Argentina and the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(4): 623-29.
 26. **Gotuzzo E, Yamamoto V, Kanna M, Chauca G, Watts D.** Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 infection among Japanese Immigrants in Peru. *Int J Infect Dis* 1996; 1(2): 75-77.
 27. **Gotuzzo E, Sanchez J, Escamilla J, Carrillo C, Phillips IA, Moreyra L, et al.** Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among female sex workers in Peru. *J Infect Dis* 1994; 169(4): 754-59.
 28. **Wignall FS, Hyams KC, Phillips IA, Escamilla J, Tejada A, Li O, et al.** Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 in Peruvian prostitutes. *J Med Virol* 1992; 38(1): 44-48.
 29. **Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, et al.** HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high risk groups in Brazil. *N Engl J Med* 1989; 320(15): 953-58.
 30. **Garrido P, Anicama R, Gotuzzo E, Chauca G, Watts D.** HTLV-I en población de alto riesgo sexual de Pisco, Ica, Perú. *Rev Med Hered* 1997; 8(3): 104-7.
 31. **Trujillo L, Munoz D, Gotuzzo E, Yi A, Watts DM.** Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II, and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis* 1999; 26(2): 115-18.
 32. **Hyams KC, Phillips IA, Tejada A, Wignall FS, Roberts CR, Escamilla J.** Three-year incidence study of retroviral and viral hepatitis transmission in a Peruvian prostitute population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(12): 1353-57.
 33. **Muñoz D, Trujillo L, Gotuzzo E, Nizama M, Watts D.** Prácticas sexuales de riesgo y seroprevalencia de infección por VIH-1, HTLV-1, sífilis y hepatitis B en varones drogadictos no endovenosos de Lima. *Rev Med Hered* 1997; 8(3): 92-103.
 34. **Phillips I, Hyams KC, Wignall FS, Moran AY, Gotuzzo E, Sanchez J, et al.** HTLV-1 co-infection in a HIV-1-infected Peruvian population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4(3): 301-2.
 35. **Zehender G, Colasante C, De Maddalena C, Bernini F, Savasi V, Persico T, et al.** High prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in immigrant male-to-female transsexual sex workers with HIV-1 infection. *J Med Virol.* 2004; 74(2): 207-15.
 36. **Hu CY, Lin MT, Yang YC, Tang JL, Tseng LH, Wang CH, et al.** Familial transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma or HTLV-1-associated myelopathy. *J Formos Med Assoc* 1998; 97(2): 101-5.
 37. **Ando Y, Nakano S, Saito K, Shimamoto I, Ichijo M, Toyama T, et al.** Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-1) from mother to child: Comparison of bottle-fed with breast-fed babies. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78(4): 322-24.
 38. **Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigawa T, et al.** Long-term follow-up study of HTLV-1 infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *J Infect* 2003; 46(1): 9-11.
 39. **Fujino T, Nagata Y.** HTLV-1 transmission from mother to child. *J Reprod Immunol* 2000; 47(2): 197-206.

40. **Arango C, Rugeles MT, Concha M, Borrero I I, Lai H, Lai S, et al.** Risk factors for HTLV-I mother to child transmission: influence of genetic markers. *Braz J Infect Dis* 1998; 2(3):135-42.
41. **Hisada M, Maloney EM, Sawada T, Miley WJ, Palmer P, Hanchard B, et al.** Virus markers associated with vertical transmission of human lymphotropic virus type 1 in Jamaica. *Clin Infect Dis* 2002; 34(12): 1551-57.
42. **Katamine S.** Milk-Borne Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Its Intervention in Nagasaki. *Acta Med Nagasaki* 1999; 44: 1-6.
43. **Montano S, Zunt J, Rodríguez L, Quispe I, Rodríguez C, Altamirano J, et al.** Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Early Neurological Development: A Pilot Study of 48 Children. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 1079-82.
44. **Larson C, Taswell H.** Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(9): 869-75.
45. **Gotuzzo E.** Risk of transfusion-transmitted human T-cell lymphotropic virus-type 1 in Latin America. *Int J Infect Dis* 2000; 4(2): 59-61.
46. **Okochi K, Sato H, Hinuma Y.** A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus via blood transfusion: Seroconversion in recipients. *Vox Sang* 1984; 46(5): 245-53.
47. **Zunt JR, Dezzutti CS, Montano SM, Thomas KK, Alarcon JO, Quijano E, et al.** Cervical shedding of human T cell lymphotropic virus type 1 is associated with cervicitis. *J Infect Dis* 2002; 186(11): 1669-72.
48. **Kaplan JE, Osame M, Kubota H, Igata A, Nishitani H, Maeda Y, et al.** The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3(11): 1096-01.
49. **Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wigdahl B.** Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308 (1): 1-12.
50. **Bangham CR.** HTLV-1 infections. *J Clin Pathol* 2000; 53 (8): 581-586.
51. **Jefferey KJ, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor GP, Procter J et al.** HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(7): 3848-53.
52. **Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H.** Adult T-cell leukemia: Clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 1977; 50(3): 481-92.
53. **Tajima K.** The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer* 1990; 45(2): 237-43.
54. **Yamaguchi K, Nishimura H, Kohroggi H, Jono M, Miyamoto Y, Takatsuki K.** A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: a clinicopathologic study of five cases. *Blood* 1983; 62(4): 758-66.
55. **Murphy EL, Wilks R, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP, Gibbs WN, et al.** A case-control study of risk factors for seropositivity to human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica. *Int J Epidemiol* 1996; 25(5): 1083-89.
56. **Rodríguez W, Mised O, García-Madrid J, Castro R, Vallejos C, Casanova L, et al.** Síndrome leucemia-linfoma de células T del adulto (ATL) en el Perú. *Acta Cancerol* 1994; 24(3): 7-19.
57. **Guerrero I, Velazco, R, Rodríguez W.** Genotipo del virus HTLV-1 detectado por PCR en linfoma de células T periférico: reporte de un caso. *Acta Cancerol* 2000; 30(1): 38-42.
58. **Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD.** A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci* 1969; 9(1): 179-99.
59. **World Health Organization.** Scientific Group on HTLV-I Infections and Associated Diseases: Report. Manila, Philippines, The Office; 1989, pp 17-18.
60. **Johnson RT, Griffin DE, Arregui A, Mora C, Gibbs CJ Jr, Cuba JM, et al.** Spastic paraparesis and HTLV-I infection in Peru. *Ann Neurol* 1988; 23 Suppl: S151-55.
61. **Castañeda D, Deza L.** Paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-I. *Rev Cuerpo Med* 1990; 13 (1): 16-17.
62. **De Las Casas C, Gotuzzo E, Deza L, Cabrera J, Castañeda C, Watts D.** Características epidemiológicas de los pacientes con paraparesia espástica tropical (PET) asociada a infección por HTLV-1 en Lima, Perú. *Rev Med Hered* 1996; 7(2): 68-74.
63. **Gotuzzo E, De Las Casas C, Deza L, Cabrera J, Castaneda C, Watts D.** Tropical spastic paraparesis and HTLV-I infection: clinical and epidemiological study in Lima, Peru. *J Neurol Sci* 1996; 143(1-2): 114-17.
64. **Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, et al.** Clinical characteristics of patients in Peru with HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 939-44.
65. **Arango C, Concha M, Zaninovic V, Corral R, Biojo R, Borrero I, et al.** Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Colombia and associated HTLV-1 infection. *Ann Neurol* 1988; 23 Suppl: s161-65.
66. **Murphy EL, Friley J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K, et al.** HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology* 1997; 48(2): 315-20.
67. **Osame M, Nakagawa M, Umehara F, Ijichi S, Moritoyo T, Higuchi I, et al.** Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *J Neurovirol* 1997; 3 Suppl 1: s50-51.
68. **Araujo Ade Q, Alfonso CR, Schor D, Leite AC, de Andrade-Serpa MJ.** Clinical and demographic features of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Rio de Janeiro, Brazil. *Acta Neurol Scand* 1993; 88(1): 59-62.
69. **Roman GC, Roman LN.** Tropical spastic paraparesis. A clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the worldwide features of the syndrome. *J Neurol Sci* 1988; 87(1): 121-38.

70. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, et al. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1(1): 50-61.
71. Zunt JR, Alarcon JO, Montano S, Longstreth WT Jr, Price R, Holmes KK. Quantitative assessment of subclinical spasticity in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Neurology* 1999; 53(2): 386-90.
72. Kida H, Nakagawa M, Iwasaki H, Moritoyo T, Kawabata M, Arimura K, et al. A case of rapidly progressive HTLV-1-associated myelopathy (HAM). *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(9): 802-5.
73. Kuroda Y, Fujiyama F, Nagumo F. Analysis of factors of relevance to rapid clinical progression in HTLV-1-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1991; 105(1): 61-66.
74. Imamura A. Studies on neurogenic bladder due to human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy (HAM). *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1994; 85 (7): 1106-1115.
75. Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, Kawabata M, Higuchi I, Kubota H, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2(5): 345-55.
76. Sheremata WA, Benedict D, Squillacote DC, Sazant A, DeFreitas E. High-dose zidovudine induction in HTLV-1-associated myelopathy: safety and possible efficacy. *Neurology* 1993; 43(10): 2125-29.
77. Araujo AQ, Leite AC, Dultra SV, Andrade-Serpa MJ. Progression of neurological disability in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci* 1995; 129(2): 147-51.
78. Kitajima I, Maruyama I, Maruyama Y, Ijichi S, Eiraku N, Minamura Y, et al. Polyarthrititis in human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy [letter]. *Arthritis Rheum* 1989; 32(10): 1342-44
79. Kanazawa H, Ijichi S, Eiraku N, Igakura T, Higuchi I, Nakagawa M, et al. Behçet's disease and Sjögren syndrome in a patient with HTLV-1-associated myelopathy [letter]. *J Neurol Sci* 1993; 119(1): 121-22.
80. Mizokami T, Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Kuroda T, Maeda Y, et al. A high prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 carriers in patients with antithyroid antibodies. *Thyroid* 1994; 4(4): 415-19.
81. Scowden EB, Schaffner W, Stone WJ. Overwhelming strongyloidiasis: an unappreciated opportunistic infection. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57(6): 527-44.
82. Maayan S, Wormser GP, Widerhorn J, Sy ER, Kim YH, Ernst JA. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1987; 83(5): 945-48.
83. Robinson RD, Lindo JF, Neva FA, Gam AA, Vogel P, Terry SI, et al. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type 1 infections in Jamaica. *J Infect Dis* 1994; 169(3): 692-96.
84. Sato Y, Shiroma Y, Kiyuna S, Toma H, Kobayashi J. Reduced efficacy of chemotherapy might accumulate concurrent HTLV-1 infection among strongyloidiasis patients in Okinawa, Japan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(1): 59.
85. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Watts DM, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60(1): 146-49.
86. Terashima A, Alvarez H, Tello R, Infante R, Freedman DO, Gotuzzo E. Treatment failure in intestinal strongyloidiasis: an indicator of HTLV-1 infection. *Int J Infect Dis* 2002; 6(1): 28-30.
87. Espy PD, Jolly HW Jr. Norwegian scabies. *Arch Dermatol* 1976; 112(2): 193-96.
88. Brites C, Weyll M, Pedroso C, Badaro R. Severe and Norwegian scabies are strongly associated with retroviral (HIV-1/HTLV-1) infection in Bahia, Brazil [letter]. *AIDS* 2002; 16(9): 1292-93.
89. Blas M. Sarna noruega y la infección por HTLV-1 en el Perú. [Tesis de Bachiller en Medicina]. Lima: Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2002.
90. 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* 1997;1(1): 31-35.
91. Verdonck K, Henríquez C, Echevarría J, Huayanay L, Agapito J, Cairampoma R, et al. Asociación entre infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-I) inmortalidad en pacientes hospitalizados con tuberculosis. *Rev Med Hered* 2004; 15(4): 197-2002.
92. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966; 78 (2): 93-100.
93. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990; 336(8727): 1345-47.
94. Puell L, Ballona R, Cáceres H, Bravo F, Del Solar M, Castro R, et al. Características clínicas y epidemiológicas de la dermatitis infectiva infantil en dos hospitales peruanos, periodo 2000-2002. *Dermatol Pediatr Lat* 2004; 2(2): 109-16.
95. Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips IA, Sanchez J, Wignall FS, Antigoni J. The impact of human T-lymphotropic virus type I/II infection on the prognosis of sexually acquired cases of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152(7): 1429-32.
96. Bartholomew C, Blattner W, Cleghorn F. Progression to AIDS in homosexual men co-infected with HIV and HTLV-1 in Trinidad. *Lancet* 1987; 2(8573): 1469.
97. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M, Clayton JL, Benjamin SM, Winsor EL, et al. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 256-63.

Correspondencia: Eduardo Gotuzzo Herencia
 Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
 Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
 Dirección: Av. Honorio Delgado 430, Lima 31, Perú.
 Teléfono: (511) 482-3910 Fax: (511) 482-3404
 Correo electrónico: egh@upch.edu.pe