

ACTUALIZACIÓN

El Virus Linfotrópico HTLV-1: Un problema emergente en Bolivia

The Lymphotropic HTLV-1 Virus: An emergent problem in Bolivia

Rose Mary Rocha Brun, Elvin Mollinedo Pérez

Instituto de Genética Humana, Departamento Facultativo de Medicina y Salud Mental,
Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

Autor para correspondencia: Rose Mary Rocha Brun, Av. Sanchez Lima 2512, Edificio Melissa Piso 1. Fono / Fax: 2421074, 2420931, rosmery_r@hotmail.com

PALABRAS CLAVE / KEYWORDS: HTLV-1, Bolivia

Cómo citar este artículo: Rocha RM, Mollinedo E. El Virus Linfotrópico HTLV-1: Un problema emergente en Bolivia. *Cuad Hosp Clín* 2009;54:53-59

INTRODUCCIÓN

En los últimos años nos hemos venido preguntando, ¿existen nuevas enfermedades o simplemente estamos redescubriendo algunas? Esto lleva a la necesidad de generar el término de Enfermedades Emergentes, refiriéndonos a aquellas enfermedades nuevas o previamente descritas que se hacen importantes por su incidencia creciente.¹

Tajima y Sonoda, han planteado un nuevo enfoque en el conocimiento de ciertas enfermedades que han afectado al ser humano desde épocas antiguas, denominando a esta disciplina etnoepidemiología.^{2,3} Una entidad digna de estos estudios es el Virus Linfotrópico Humano Tipo 1 (HTLV-1), ya que su descubrimiento en varias partes del mundo, apoya la hipótesis de la migración de los pueblos, portadores de este virus, a través del Estrecho de Bering, llegando hasta las más remotas regiones del sur del continente americano, sin descartar la posibilidad de otras migraciones posteriores por vía marítima.²

El HTLV-1, agente etiológico de la leucemia/linfoma de células T (ATLL) y de la mielopatía asociada o paraparesia espástica tropical (PET) es conocido desde hace varios años, y se presenta en Sudamérica en forma endémica, con una restricción étnica/geográfica en Colombia, Perú, Venezuela, Bolivia y Argentina.⁴ En el Perú el primer caso fue comunicado en 1952 por Magno Rodríguez en forma de Paresia Espástica Tropical (PET); en 1988 Johnson y un grupo de investigadores

peruanos encuentran 5 pacientes con la misma patología y serología positiva para HTLV-1, y posteriormente, en 1991 Gotuzzo y colaboradores incorporan a su cargo un importante número de pacientes con PET, logrando definir poblaciones de alto riesgo para la infección HTLV-1, encontrando en sus familias algunos niños con cuadros eccematosos en cuero cabelludo, a partir de lo cual se incluye el estudio de la asociación de HTLV-1 y enfermedad dermatológica.¹

En 1998, Cuba describe dos pacientes con manifestaciones eccematosas infectados con HTLV-1, aunque sin precisar aún el término de "dermatitis infectiva", acuñado para describir un proceso eccematoso crónico con compromiso de cuero cabelludo, cara y zonas de intertrigo que afecta predominantemente a población infantil.¹

El HTLV-1 se descubrió en 1980, siendo el primer retrovirus identificado.⁵⁻⁷ Las primeras entidades clínicas asociadas a esta infección fueron la PET⁸ y ATLL,⁹ a la fecha se han incluido enfermedades inflamatorias como el síndrome de Sjogren y la uveítis¹⁰ e infecciones oportunistas como la sarna noruega,¹¹ hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis*¹² y una susceptibilidad aumentada a desarrollar infección tuberculosa.¹³

El objetivo de este trabajo es brindar a la comunidad médica una actualización con los datos más relevantes del HTLV-1, destacando los aspectos étnico-geográficos y clínicos para crear la necesidad de estudios epidemiológicos de este virus, que en nuestro país

potencialmente es endémico, existiendo datos previos de poblaciones aymaras y quechuas portadoras de HTLV-1, lo que llevaría a la necesidad de la toma de medidas estratégicas para evitar la infección y las enfermedades asociadas a HTLV-1.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (PubMed, LILACS, HINARI, SciELO), en Mayo de 2009, utilizando como palabra clave HTLV-1. Toda esta información fue estudiada y se extractaron aspectos relevantes que permitan entender los aspectos étnicos y geográficos de HTLV-1, además de la infección, las enfermedades asociadas, las vías de transmisión y los grupos de riesgo para HTLV-1, buscando la relación de estos aspectos en la población boliviana.

VIROLOGÍA

El HTLV-1 es un retrovirus que pertenece a la subfamilia Oncoviridae, cuya partícula viral esta formada por una nucleocápside icosaédrica que contiene el genoma viral formado por una cadena sencilla de RNA, existiendo dos copias por partícula viral¹⁴ y que ataca principalmente al linfocito T CD4, induciendo una proliferación aberrante.^{15,16} El genoma pro viral contiene los genes estructurales *gag*, *pol* y *env*, los genes reguladores *tax* y *rex* y los "long terminal repeat" (LTR).¹³ Aunque el HTLV-1 tiene un alto grado de conservación de secuencia de nucleótidos, se ha demostrado la existencia de varios subtipos moleculares (genotipos), aparentemente en relación al origen geográfico de las poblaciones afectadas y no con el tipo de enfermedad asociada.¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por HTLV-1 se ha descrito en muchas regiones como Japón,¹⁸ África,¹⁹ Oceanía,²⁰ el Caribe²¹ y América del Sur,²² siendo incluidas poblaciones altas de Brasil, Colombia, Perú, Chile, Bolivia y Argentina,²³ con prevalencia entre el 2 y 10% en personas descendientes de africanos y otros grupos étnicos, como los quechuas.^{24,25} Varios autores plantean que el HTLV-1 estuvo presente en América desde tiempos precolombinos.

Algunos estudios realizados en Bolivia, particularmente por investigadores japoneses (Sonoda) identificaron manifestaciones clínicas de PET en 30 casos, especialmente mestizos, así como de portadores sanos en diferentes poblaciones del altiplano boliviano, existiendo focos de mayor prevalencia en el grupo aymara de la región de Huachacalla,²⁶ siendo lo más relevante de estos estudios la identificación de ADN

proviral de HTLV-1 en una muestra de médula ósea de una momia de 1500 años de antigüedad, perteneciente al Museo de San Pedro de Atacama y focos endémicos para HTLV-1 en pueblos nativos de los Andes.^{2,27-29} Se tendrían entonces evidencias de la presencia de HTLV-1 en aymaras, careciéndose de datos en Chipayas y en Quechuas.³⁰

Otros estudios filogenéticos mas bien constituyen evidencia de la introducción postcolombina de HTLV-1 en América Latina y sobre todo en el Perú.^{31,32}

Estudios moleculares de aislamientos provenientes de estas áreas, han detectado la circulación del Subtipo Cosmopolita, Subgrupo A (distribuido mundialmente), el Subgrupo B en Perú y Brasil, y el E en Perú. En Argentina el HTLV-1 se encuentra en grupos de riesgo y en Aymaras de la Puna jujeña.⁴

El pueblo aymara es una etnia auténtica de los Andes, que comprende al Norte de la Argentina, Bolivia y Sur del Perú. Esta etnia tiene rasgos antropomórficos mongoloides, con mucha similitud con las razas asiáticas, de la cual se cree emigraron por vía transpacífica, transportando además al HTLV-1. En el Perú se encuentran diferentes poblaciones endémicas, con un 1,3% de casos positivos en Huanta (ciudad andina habitada por indígenas quechuas), 3,8% en El Carmen (ciudad costera afro-americana), 3,8% en Lima (ciudad mestiza).²³

En Argentina, la prevalencia de HTLV-1 en bancos de sangre es de 0,9%, sin embargo en ciertas áreas geográficas, como en Jujuy (norte de Argentina), la prevalencia es mucho mayor; en los bancos de sangre es del 2%, en las embarazadas de 3,5% y 5% en sujetos portadores de ETS.³⁰ En Bolivia, entre los años 2005 y 2008, se ha realizado la evaluación serológica de Anticuerpos anti HTLV-1/2 en 11.051 donantes que acudieron al Banco de Sangre de la ciudad de El Alto, Departamento de La Paz, habiéndose encontrado una prevalencia de 0,61% (Fuente: Programa Nacional de Sangre del Ministerio Salud); es importante destacar que este trabajo no contemplo la discriminación entre los dos tipos de virus HTLV.

Se considera zona endémica a toda aquella donde se encuentra prevalencia de 2 al 10% de la población sana infectada con el HTLV-1.^{4,33,34} Las regiones hiperendémicas corresponden a Japón, África y Caribe con incidencia de 16, 14 y 10% respectivamente.^{2,16,30,35}

TRANSMISIÓN

La transmisión de HTLV-1 es por tres vías: sexual, madre-niño y transfusión sanguínea,²² las dos primeras explican el riesgo intrafamiliar de infección.³⁶

Transmisión madre-niño

Esta vía ocurre particularmente con la lactancia materna³⁷ con una tasa de transmisión de 5,7 y 37,5%, dependiendo de factores como edad materna, duración de la lactancia, carga pro viral materna³⁸⁻⁴⁰ y probablemente también la enfermedad asociada a HTLV-1 de la madre (Gotuzzo). Se ha descrito un 0,5% de prevalencia de mujeres gestantes infectadas por HTLV-1, variando estas cifras de acuerdo al área geográfica, así en Inglaterra estas cifras en gestantes sanas varían de 0,05% a 0,37%,⁴¹ 16,9% en el Caribe, 3,2% en África, de 3,7 a 4,3% en el Japón y Sudamérica con 2%.^{42,43}

La asociación de diferentes enfermedades al HTLV-1, como PET/HTLV-1 o strongiloidiasis/HTLV-1, puede condicionar un mayor riesgo de transmisión de HTLV-1 en los hijos de madres seropositivas, en relación a la transmisión de la infección de madres portadoras sin enfermedad asociada.⁴⁴

Transmisión por transfusiones sanguíneas

El riesgo de transmisión de HTLV-1 por esta vía se ha estimado entre 50 y 60%,⁴⁵ el mismo que disminuye si la sangre se mantiene almacenada en conservadores durante una semana. No se ha descrito transmisión a través de transfusión de componentes acelulares. Por la alta prevalencia de infección por HTLV-1 en poblaciones endémicas, en la actualidad debería incluirse el despistaje de HTLV-1 como parte de los procedimientos de los bancos de sangre, y es así que en 1998, el Ministerio de Salud del Perú incluye la pesquisa obligatoria de HTLV-1 en los bancos de sangre.^{23,46}

Transmisión sexual

La infección por HTLV-1 puede ser considerada como una enfermedad de transmisión sexual (ETS),¹² habiéndose aislado el virus de semen y secreciones cervicales de personas infectadas,⁴⁷ y la infección sería mas frecuente en grupos de riesgo para ETS.^{48,49,59} La prevalencia en Brasil es baja, apenas 1%,²⁹ a diferencia del Perú donde la infección por HTLV-1 en ETS varía desde 25% en Callao, 13,4% en Cusco, 7% en Lima y 4,2% en Iquitos,⁴⁸ siendo interesante la relación tiempo-infección HTLV-1, describiéndose en el Perú prevalencia de solo 3,6 % en mujeres infectadas, cuando su oficio tiene por lo menos de 3 años, a diferencia de un 15,9% de infectadas con el HTLV-1 cuando tienen mas de 6 años de actividad.⁴⁸

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON HTLV-1

En la mayoría de los casos se produce infección

crónica asintomática, lo que perpetúa la infección en poblaciones endémicas.

Aun no se tiene claro como la infección por HTLV-1 pueda asociarse a enfermedades tan diferentes fisiopatológicamente,⁵¹ pudiendo ser muchos los factores que intervengan en el desarrollo o no de las mismas, como ser la vía de infección, el tamaño del inóculo, la respuesta inmune del hospedero o su propia constitución y susceptibilidad genética.⁵²

Leucemia/linfoma de células T del Adulto (ATLL)

Se definió la asociación entre ambas entidades al aislarse el virus en células neoplásicas.^{1,4,5} Clásicamente la ATLL es una forma de leucemia aguda, que afecta principalmente a varones entre 50 y 60 años,^{53,54} sin embargo se han descrito algunas formas menos agresivas. En áreas híperendémicas como el Japón, el riesgo de desarrollar estas enfermedades es de 2 y 4%;⁵⁴ en Jamaica de 4% si se hubiese adquirido la infección antes de los 20 años.⁵⁵ Se postula que todas estas diferencias podrían relacionarse a la vía de transmisión.⁵⁶

Paraparesia espástica tropical

Es un cuadro neurológico, cuya etiología era desconocida hasta 1969, observándose inicialmente en área tropical y caracterizada por paraparesia crónica progresiva. En 1985 se reconoció la asociación entre dicha entidad y HTLV-1, proponiéndose una nueva denominación "mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical".⁵⁷ A diferencia de ATLL, PET afecta con mayor frecuencia a mujeres y la edad promedio de inicio de los síntomas es a los 45 años y se ha descrito una gran cantidad de pacientes nativos de regiones andinas.⁵⁸⁻⁶¹

En pacientes con HTLV-1 el riesgo estimado para el desarrollo de PET fluctúa ente 1 y 4%,⁶¹⁻⁶³ y este riesgo es mayor en América Latina que en Japón,⁶⁴⁻⁶⁶ lo que se explicaría por la presencia de distintos alelos del grupo de antígenos leucocitarios humanos (HLA) en ambas regiones.⁶⁴ En Colombia la asociación de ambas entidades se da en 87% de los pacientes con PET,⁶¹ en el Perú, en 55 a 65% y en México menos de 1% (J. Sotelo).

En muy pocos casos, la clínica progresa rápidamente, aparentemente por una mayor edad del paciente al inicio de los síntomas, títulos mayores de anticuerpos contra HTLV-1 y carga viral elevada.^{67,68}

Otras enfermedades con mecanismos autoinmunes

Se describe presencia de respuesta autoinmune

en pacientes con HTLV-1, en especial en pacientes co-afectados con PET, siendo las más frecuentes el síndrome de Sjogren, uveítis, artritis, enfermedad de Behcet y tiroiditis.^{4,23,69-71}

Infección por *Strongyloides stercoralis*

Strongyloides stercoralis es un nematodo intestinal, que se estima infecta a por lo menos 60 millones de personas en el mundo, especialmente en regiones tropicales y subtropicales.⁷² La diseminación masiva de larvas filariformes invasivas a partir de colon a pulmones, hígado, sistema nervioso central o riñones con frecuencia desencadena la muerte.⁷²

Estudios en Japón y Jamaica demuestran una alta asociación entre *S. stercoralis* y HTLV-1;^{73,74} en Perú, 86% de los pacientes con hiperinfección por *S. stercoralis* tienen infección por HTLV-1 como única condición aparente de inmunosupresión, de los cuales 50% son nativos de Los Andes.⁷² Las posibles secuelas clínicas asociadas a la coinfección HTLV-1 y *S. stercoralis* son desconocidas. Estudios japoneses y jamaicanos describen solo un alto grado de seropositividad para *Strongyloides* en los pacientes HTLV-1 positivos.

Sarna noruega

Conocida también como sarna costrosa, es una infección dermatológica grave causada por la diseminación de *Sarcoptes scabiei*, descrita en 1844 por Danielsen y Boeck⁷⁵ que se presenta en pacientes con diferentes condiciones de inmunosupresión como síndrome de Down, cáncer, SIDA, córticoterapia crónica, quimioterapia,^{75,76} y se caracteriza por presencia de costras y lesiones hiperqueratósicas, localizadas predominantemente en áreas de presión.⁷⁵ Recientemente se ha descrito la asociación entre sarna noruega y HTLV-1, encontrándose en 6 hospitales de Lima 69% de casos de esta entidad clínica con infección por HTLV-1.^{23,75,77,78}

Es por lo tanto importante, en todo paciente portador de sarna noruega hacer estudios de detección de HTLV-1 y entidades relacionadas al mismo como PET,¹⁴ sobre todo cuando no existen otros factores de riesgo. También se debe sospechar de infección por este retrovirus en pacientes que hacen episodios repetitivos de sarna noruega, que tienen mala respuesta a tratamiento, y que fallecen debido a una complicación por sobre infección bacteriana.⁷⁵

Tuberculosis

La relación entre tuberculosis (TB) e infección por HTLV-1 es tema de actual investigación. En Brasil se

demonstró que pacientes con infección concomitante, tuvieron un curso clínico más grave que los no infectados con HTLV-1.⁷⁹ En el Perú de 193 pacientes tuberculosos estudiados, se encontró una asociación independiente entre la infección por HTLV-1 y tuberculosis meníngea y el fallecimiento durante la hospitalización.⁸⁰

Dermatitis crónica infectiva

Este cuadro se caracteriza por eccemas recidivantes en niños, con lesiones simétricas en cuero cabelludo, cara, ingles y brazos, asociados a infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus B* hemolítico.⁸¹ La Granade describe la asociación entre HTLV-1 y la dermatitis infectiva en 1990.⁸²

Coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Es factible la infección dual por VIH y HTLV-1 en ciertos grupos de poblaciones, debido a que ambos retrovirus comparten vías de transmisión y factores de riesgo. Algunos estudios sugieren que esta infección dual confiere mayor riesgo al desarrollo del SIDA; otros mostrarían una progresión retardada al SIDA.^{83,84}

CONCLUSIONES

La infección de HTLV-1 es endémica en diferentes regiones del mundo, siendo una de mucha importancia Sud América.

Esta es una infección que en la mayoría de los casos cursa en forma asintomática, pero también puede relacionarse a enfermedades linfoproliferativas (ATLL), enfermedades inflamatorias (PET; síndrome de Sjogren), e infecciones oportunistas (strongiloidiasis, sarna noruega).

Por todo lo conocido hasta el momento de HTLV-1, y tomando en cuenta los aspectos étnicos y geográficos que compartimos con los países endémicos de Sudamérica, la pesquisa de portadores sanos de HTLV-1 en grupos de riesgo, particularmente en bancos de sangre y mujeres embarazadas se convierte en una necesidad en nuestro país, lo mismo que la búsqueda activa de pacientes portadores de las patologías asociadas a este virus, para confirmar la co-infección, insistiendo además en la búsqueda de HTLV-1 en los familiares directos de los casos detectados, independiente de la presencia de síntomas. De esta manera, se podrán plantear medidas de prevención pertinentes.

REFERENCIAS

1. Bravo F. La infección por HTLV-1 como enfermedad emergente. *Folia Dermatol* 2003;14(1):7
2. Hurtado L. Observaciones sobre la paleomedicina en Bolivia. *Archivos Bolivianos de Historia de la Medicina* 2004;10(1-2):17-19
3. Tajima K, Advanced ethnoepidemiological study of ATL and HTLV-1. Aichi Cancer Research Institute. Scientific Report 1998-9.
4. Eirin M, Berini C, Dilernia D, Carobene M, Jones L, Puca A, Biglione M. HTLV-1 Subtipo Cosmopolita, Subgrupo A (Transcontinental) en nativos Aymara de Jujuy: estudio epidemiológico y molecular. CONICET XXVII Científica A n u a l d e l a S A V . 2 0 0 7 http://www.conicet.gov.ar/scp/vista_resumen.php.
5. Gotuzzo E, Verdonck K, Gonzales E, Cabada M. Virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1); una infección endémica en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2004;21(4):253-260
6. Poesz 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Nakada K, Kohakura M, Komoda H, Hinuma Y. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis* [letter]. *Lancet* 1984;1(8377):633.
13. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. *Clin Infect Dis* 1996;23(1):138-45.
14. Blas M, Bravo F, Castillo W, Cairampoma R, Cabrera J, Gotuzzo E. Sarna Noruega y paraparesia espástica tropical en pacientes infectados con HTLV-1. Reporte de 3 casos y discusión de la literatura. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2003;16(3):25-29
15. 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.
16. Juscamaita Z, Torrealva M, Cairampona R, Gotuzzo E. Seroprevalencia del virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) en gestantes y grupos de elevada prevalencia para enfermedades de transmisión sexual de Ayacucho, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2004;21(4):269-272
17. 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.
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. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme A.M, & 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;7:132-137.
23. Santos N, Burgoa E, De los Santos-Fortuna E, Caterino-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Perú. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009;51(1):25-29
24. Gotuzzo E. HTLV-1: A new problem for Latin America. *ASM News* 2001;67(3):144-46
25. 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
26. 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.
27. 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.
28. Ponce Sanjinez C. *Tunupa y el Ekeko*. La Paz: Edit. Juventud, 1982
29. Houg-Chuan L, Fujiyoshi T, Lou H, Yashiki S, Sonoda S, Cartier L, et al. Ancient HTLV-1 provirus DNA in Andean mummies. *Estudios Atacameños* 1998;15:91-98
30. Oscar Marin*, Carlos Remondegui. Linfoma de células T del adulto (ATL) Ganglionar y Cutáneo asociado a Histoplasmosis. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet, 1 al 31 de Octubre 2005.
31. 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):2695-2708.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, Kondo T, Kohakira M, Takenaka T, et al. Antibodies to adult T-cell leukaemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ALT and controls in Japan: A nation-wide seroepidemiology study. *Int J Cancer* 1982;29(6):631-35.
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. Fujino T, Nagata Y. HTLV-1 transmission from mother to child. *J Reprod Immunol* 2000;47(2):197-206.
39. 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.
40. 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.
41. Ades A, Parker S, Walker J, Edginton M, Taylor G, Weber J. Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. *BMJ* 2000;320(7248):1497-501.
42. Donati M, Seyedzadeh H, Leung T, Blott M, Zuckerman M. Prevalence of antibody to human T-cell leukaemia/lymphoma virus in women attending antenatal clinic in southeast London: retrospective study. *BMJ* 2000;320(7227):92-93.
43. Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, Kubo N, Kinukawa N, Kashiwagi S, et al. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(2):158-63.
44. Gotuzzo E, Moody J, Verdonck J, Cabada M, González E, Van Dooren S, Vandamme A-M, Terashima A, Vermund S. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Revista Panamericana de salud Pública/Pan American Journal of Public Health* 2007;22(4):222-230
45. Larson C, Taswell H. Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) and blood transfusion. *Mayo Clin Proc* 1988;63(9):869-75.
46. Ministerio de Salud del Perú - Da. Normas y procedimientos PRONAHBAS Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre/Perú. Lima, Ministerio de Salud, 1998 (Decreto Supremo número 002-92-AS).
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. 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.
49. 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.
50. Cortes E, Detels R, Abouafia 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.
51. Bangham CR. HTLV-1 infections. *J Clin Pathol* 2000;53(8):581-586.
52. 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.
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. 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.
57. Mani KS, Mani AJ, Montgomery RD. A spastic paraplegic syndrome in South India. *J Neurol Sci* 1969;9(1):179-99.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Kuroda Y, Fujiyama F, Nagumo F. Analysis of factor of relevance to rapid clinical progression in HTLV-1-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1991;105(1):61-66.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Blas M, Bravo F, Castillo W, Castillo J, Ballona R, Navarro P, et al. Norwegian scabies in Peru: the impact of human t cell lymphotropic virus type I infection. *Am J Tro. Med Hyg* 2005;72(6):855-857.
76. Espy PD, Jolly HW Jr. Norwegian scabies. *Arch Dermatol* 1976;112(2):193-96.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966;78(2):93-100.
82. 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.
83. Blattner WA, Takatsuki K, Gallo RC. Human T-cell leucemia-Lymphoma Virus and Adult T-cell leucemia. *JAMA* 1983;250:1074-1080.
84. Gotuzzo E, Escamilla J, Philips IA, Sánchez J, Wignall FS, Antigoni J. The impact of Human T-Lymphotropic Virus Type I/II infection on the Prognosis of Acquired Cases of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Inter Med* 1992;152:1429-1432.