



Pautas para el diagnóstico, notificación y asesoramiento de la infección por virus linfotrópico T humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) en Argentina

Biglione, Mirna M.*; Berini, Carolina A.*;
Eirin, María Emilia*; Blejer, Jorgelina**;
Gioseffi, Osvaldo***

Resumen

El virus linfotrópico T-humano tipo 1 (HTLV-1), primer oncoretrovirus humano descubierto, es el agente etiológico de la Leucemia de Células T del Adulto (ATL) y de la Mielopatía Asociada al HTLV-1 o Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP). El HTLV-2, no tiene un rol etiológico definido, si bien se lo ha asociado con síndromes neurológicos similares a la HAM/TSP. En Argentina, la detección de anticuerpos para HTLV-1/2 en donantes de sangre es obligatoria desde noviembre de 2005 (resolución 865/2006 del Ministerio de Salud y Ambiente), si bien fue recomendada por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología desde el año 1997. Uno de los problemas que se presenta en nuestro país, es la notificación de resultados de esta infección y las dificultades que debe afrontar el médico para brindar la información correcta.

En este trabajo se presenta una visión general sobre estos retrovirus, y en especial se brinda información sobre diagnóstico, patogenia y las conductas a seguir por los profesionales de la salud ante la necesidad de informar resultados basados únicamente en pruebas de tamizaje o con serología positiva para HTLV-1/2. Para el mismo, nos hemos basado en las recomendaciones y lineamientos elaborados por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) y Prevención y el grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS Working Group) dirigidas a las personas infectadas y a trabajadores de la salud e instituciones oficiales de salud pública.

Palabras clave: HTLV-1/2 – pautas – diagnóstico - asesoramiento

Summary

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), the first human oncoretrovirus discovered, is the etiologic agent of Adult T-cell Leukemia (ATL) and HTLV-1 Associated Myelopathy or Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). HTLV-2, has not a defined etiopathology, although it has been associated to neurologic syndromes similar to HAM/TSP. Screening for HTLV-1/2 antibodies in blood donors is mandatory since 2005 (Resolution 865/2006 of the Ministry of Health, Argentina) although it has been recommended by the Hemotherapy and Immunohematology Association since 1997. One of the problems in our country is the notification of the results and the difficulties encountered by the medical doctor in order to provide the appropriate information.

In this study, we provide an outlook of these retroviruses, and especially we give information about diagnosis, pathogenesis and guidelines for health professionals when HTLV-1/2 positive serology needs to be notified. We based these recommendations on the guidelines elaborated by the Centers for Disease Control and Prevention and the working group of the US Public Health Service (USPHS Working Group) directed to infected people and to health workers and official institutions of public health.

Keywords: HTLV-1/2 – guidelines – diagnosis - advising

Introducción

Los Virus Linfotrópicos-T Humanos tipo 1 y 2 (HTLV-1 y HTLV-2) derivan filogenéticamente de los Virus

*Centro Nacional de Referencia para el SIDA (CNRS). Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

**Sección Medicina Transfusional, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICYCC), Fundación Favaloro y Servicio de Medicina Transfusional, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires.

***Servicio de Hematología. "Hospital Nacional Alejandro Posadas". Buenos Aires

Linfotrópicos T Simianos (STLV) que en conjunto se clasifican como Virus Linfotrópicos-T de Primates (PTLVs)¹. Se postula que el HTLV-1/2 ha surgido como consecuencia de transmisiones interespecie ocurridas milenios atrás en el continente africano. En el año 2005 se describieron dos nuevos tipos de HTLVs: el HTLV-3 y el HTLV-4², ambos aislados de habitantes de Camerún. El HTLV-1 es el único reconocido como agente etiológico de enfermedades humanas específicas^{3,4}. Los virus HTLVs están estructuralmente relacionados y presentan vías de transmisión similares al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Sin embargo, existen importantes diferencias en sus mecanismos replicativos, patogénicos y en consecuencia en las enfermedades que originan en el ser humano.

Virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1)

Aspectos epidemiológicos

El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano descubierto en 1980 a partir de un paciente americano de raza negra que padecía un linfoma cutáneo T³. Este virus se encuentra globalmente diseminado e infecta a aproximadamente entre 15 a 25 millones de personas, existiendo regiones endémicas con cifras de prevalencia muy elevadas ($\geq 15\%$) en el sur de Japón, África, Melanesia y en las islas Seychelles, con cifras intermedias (5-14%) en el Caribe y algunas regiones de África Occidental, y con cifras bajas ($< 5\%$) en Australia y países latinoamericanos como Colombia, Perú, Panamá, Brasil, Chile y Argentina⁵. La seroprevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. El HTLV-1 se encuentra también presente en donantes de sangre de diferentes países del mundo con cifras de prevalencia que oscilan de 0.01% a 0.07% en áreas no endémicas. En relación a poblaciones vulnerables la seroprevalencia varía del 1 al 30% en usuarios de drogas inyectables (IDUs), según la región estudiada^{6,7}. En trabajadoras sexuales (TS), y en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) de países iberoamericanos, se han reportado cifras entre 0.2% al 13.7% y de 0.4% a 6.2%, respectivamente⁸⁻¹⁰. Por otro lado, estudios más recientes realizados en Europa en mujeres embarazadas, demostraron que la prevalencia del HTLV-1/2 era 6 veces mayor que en donantes de sangre del mismo área¹¹.

Vías de transmisión

El HTLV-1 se transmite de tres modos, de madre a hijo (TMH), por contacto sexual y por vía parenteral¹². Debido a que el HTLV-1/2 se disemina en el organismo por expansión clonal de las células infectadas y sinapsis viral, raramente se encuentra virus libre en plasma. Es así, como la forma que presenta mayor infectividad es la del virus asociado a células.

Transmisión madre a hijo (TMH)

La transmisión de madre a hijo ocurre principalmente a través de la lactancia y la probabilidad de adquirir la infección es mayor si ésta se prolonga más de seis meses¹³. De los niños amamantados por madres HTLV-1 seropositivas, 10 a 25% se infectarán dependiendo de la población estudiada. Si bien la transmisión viral perinatal o intrauterina también existe, es mucho menos frecuente infectándose del 2 al 5% de los niños que no fueron amamantados. La seroconversión de los niños ocurre entre los 18 y 24 meses de edad¹³.

Transmisión sexual

El HTLV-1 se encuentra en fluidos como el semen o secreciones vaginales. La transmisión sexual es más eficiente de hombre a mujer y de hombre a hombre, que de mujer a hombre. Para ambos, un factor coadyuvante a tener en cuenta es la presencia de enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, infecciones genitales por *Chlamydia tracomatis*, herpes virus, y úlceras genitales¹⁴. En un estudio realizado en los EEUU, se observó que aproximadamente 25 a 30% de las parejas sexuales de donantes de sangre HTLV-1/2 seropositivos sin otro antecedente de riesgo, también estaban infectados¹⁵.

Transmisión parenteral

El HTLV-1 se transmite por transfusiones o intercambio de jeringas contaminadas. La transmisión de HTLV-1 por transfusión sanguínea ocurre con mayor eficiencia si se transfunden componentes celulares (glóbulos rojos, plaquetas) o sangre entera¹⁶. La mediana de tiempo de seroconversión luego de una transfusión se estima en 51 días¹⁶.

Enfermedades asociadas

El HTLV-1 es el causante etiológico de una enfermedad neurológica llamada Mielopatía Asociada al HTLV-1 o Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP), y una de naturaleza hematológica denominada Leucemia de Células T del Adulto (ATL)^{3,4}. Ambas patologías se encuentran con mayor frecuencia en áreas en donde el virus es endémico, aunque solo el 1 a 5% de sujetos HTLV-1 seropositivos tiene el riesgo de desarrollar una de las dos patologías a lo largo de sus vidas. Es importante recordar que los individuos infectados, independientemente de su condición (sintomático o portador asintomático), tienen la capacidad de transmitir el virus por las vías anteriormente descriptas. Si bien hasta el momento no se ha demostrado la existencia de una cepa viral neuropatogénica o leucemogénica, se han propuesto factores que estarían predisponiendo al desarrollo de una u otra patología, como la carga

proviral del inóculo con el que se produce la infección y el haplotipo HLA del individuo. Además, se ha propuesto que la vía de infección primaria determinaría el curso de la patogénesis subsecuente. Específicamente, la exposición a través de las mucosas con el HTLV-1 ha sido asociada al desarrollo de ATL mientras que la infección a través de transfusiones ha sido correlacionada con el desarrollo de HAM/TSP¹⁷.

Mielopatía asociada al HTLV-1 o Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)

La HAM/TSP es un síndrome neurológico desmielinizante caracterizada por destrucción celular y manifestación de un proceso inflamatorio en el Sistema Nervioso Central (SNC) que afecta primariamente la espina dorsal y el cerebro. Se manifiesta en individuos de edad adulta siendo más prevalente en mujeres. El período de incubación es de 15 a 20 años si la vía de transmisión es de madre a hijo o de tipo sexual, y de 3 meses a 3 años si es por transfusión¹⁸. Se caracteriza por una debilidad de miembros inferiores que se incrementa progresivamente hasta llegar a una discapacidad motora invalidante. Con el tiempo, se establece una paraparesia espástica con aumento de reflejos tendinosos de miembros inferiores (hiperreflexia) y vejiga neurogénica. Puede además observarse impotencia en hombres, calambres en miembros inferiores, dolor lumbar, estreñimiento y alteraciones de la sensibilidad. A diferencia de la esclerosis múltiple, los nervios craneales no están involucrados, y la función cognitiva no se encuentra afectada. Los criterios actuales de diagnóstico de HAM/TSP han sido establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶. La confirmación del diagnóstico de pacientes con mielopatía progresiva crónica que no padecen inmunodeficiencia, debe incluir también la detección de anticuerpos específicos anti-HTLV-1 en suero y líquido cefalorraquídeo, además de excluir cualquier otra patología posible como tumores de médula espinal, lesiones compresivas y otras mielopatías¹⁹. Cuando la HAM/TSP se presenta en áreas no endémicas, su origen frecuentemente se asocia a pacientes inmigrantes de áreas endémicas o descendientes de los mismos.

Las actuales terapias que tienen por objeto reducir la replicación viral y/o la invasión de los tejidos no han producido resultados del todo satisfactorios. Los corticoides y andrógenos sintéticos son frecuentemente utilizados, especialmente en la fase inicial de la enfermedad debido a que mejoran los problemas motores, dolores y la disfunción urinaria^{20,21}. Por otro lado, el Interferón-beta 1a, por sus efectos inmunomoduladores y antivirales, se utiliza para disminuir los efectos del sistema inmune en el daño del SNC²². En cuanto a la función motora de los pacientes, se evidencian mejoras, aunque no una progresión clínica significativa durante la terapia. Estudios recientes están incorporando la utilización del ácido valproico (AV) (droga que ha sido utilizada por décadas para el tratamiento de desórde-

nes epilépticos). Se ha demostrado que esta droga puede activar la expresión génica viral y así exponer las células infectadas al sistema inmune, estimulando su eliminación y llevando a una subsecuente reducción en la carga proviral²³.

La Leucemia a células T del adulto (ATL)

Es una leucemia linfocitaria T CD4+, endémica en el sur de Japón donde fue descripta por primera vez en 1977²⁴. La ATL se manifiesta con mayor frecuencia en regiones donde la infección es endémica y donde la misma es adquirida a temprana edad. En nuestro país se encuentra con alta prevalencia, al igual que la HAM/TSP, en el Noroeste argentino²⁵. Tiene un período de incubación mínimo de 20 años con una edad de presentación promedio de 50 años y similar en ambos sexos. Se desarrolla con más frecuencia en individuos infectados por transmisión madre a hijo, lo que resulta en una mayor incidencia intrafamiliar²⁶. Se han descripto casos excepcionales de ATL postranfusión en individuos inmunocomprometidos y politransfundidos. La ATL presenta características clínicas semejantes a otras leucemias agudas, tales como infiltrados de células malignas en médula ósea, ganglios linfáticos y piel, configurando un patrón clínico con afección de vísceras, huesos, pulmón e infecciones oportunistas con alteración de la función hepática, lesiones osteolíticas y distintos tipos de lesiones dermatológicas. Son patognomónicos los linfocitos pleomórficos con núcleos hipersegmentados en forma de trébol en sangre periférica y la hipercalcemia. También se presentan formas clínicas crónicas, linfomatosas y latentes²⁷. El diagnóstico debe considerar características clínicas y resultados de laboratorio, tales como la morfología de linfocitos, el inmunofenotipo, la histología de los tejidos afectados en los casos de linfoma; estudios serológicos para detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en plasma/suero y estudios moleculares que permitan detectar el genoma viral en los cortes histológicos. El diagnóstico diferencial de ATL incluye otras leucemias a células T tales como la leucemia promielocítica a células T, el síndrome de Sézary, linfomas a células T periféricos o la enfermedad de Hodgkin²⁷. La ATL aguda tiene un curso rápidamente progresivo presentando una sobrevida de 6 a 9 meses por lo cual es común el sub-diagnóstico si no se cuenta con laboratorios especializados que permitan su clasificación en forma certera y rápida, antes de la precipitada evolución a un desenlace fatal, como sucede en la mayoría de los casos. En cuanto al tratamiento, hasta el momento las terapias disponibles presentan una eficacia mínima con pocos individuos respondedores. Las estrategias empleadas incluyen tratamientos quimioterapéuticos, con un sin número de drogas utilizadas, la mayoría de ellas produciendo remisión parcial y solo en muy pocos casos la remisión total de los casos agudos de ATL²⁸. Si bien se ha reportado el uso de varias drogas (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, y prednisona

(CHOP), el mejor resultado se ha obtenido implementando un régimen de siete ciclos de VCAP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona), AMP (doxorubicina, ranimustina, y prednisona), y VECP (vindesina, etoposido, carboplatin, y prednisona). Este tratamiento aumentó el promedio de supervivencia de 6 meses a 1,3 años de pacientes con linfoma agudo. También se han reportado estudios en fase 1 y 2 que implementan el uso de inhibidores de topoisomerasas, análogos de nucleótidos y combinaciones de CHOP con Zidovudina/ Interferon- α , pero ninguno de ellos evidenció una mejor respuesta respecto de la quimioterapia²⁹. Existe, además un método alternativo de tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos contra marcadores de células malignas CD25 y CD52 que presentan menor toxicidad que con los tratamientos quimioterapéuticos, aunque los resultados en la supervivencia de los pacientes no difieren significativamente. En la década del 90, se realizaron trasplantes alogénicos de médula ósea en Japón, que lograron la remisión completa luego de 18 meses de la intervención en un paciente con una ATL crónica mientras que pacientes con ATL aguda recayeron luego de un tiempo de remisión³⁰. Si bien la respuesta positiva no es absoluta en el 100% de los pacientes trasplantados, este método sugiere un avance en el posible tratamiento de esta infección.

Otras enfermedades asociadas a HTLV-1

A pesar de que la mayoría de los portadores de HTLV-1 permanecen asintomáticos, el virus está asociado con enfermedades severas que pueden ser clasificadas en tres categorías: enfermedades neoplásicas (ATL/linfoma), síndromes inflamatorios (HAM/TSP, uveítis, polimiositis) e infecciones oportunistas (hiperinfeción por *Strongyloides stercoralis* y dermatitis infecciosa en niños)³¹.

Virus linfotrópico-T humano tipo 2 (HTLV-2)

Aspectos epidemiológicos

El HTLV-2 fue aislado en 1982 a partir de una línea de células linfoides T (MoT) de origen esplénico, obtenidas de un paciente norteamericano que padecía una leucemia T atípica vellosa³². Se calcula que infecta entre 3 a 5 millones de personas en el mundo y se halla en forma endémica en nativos de África y en comunidades originarias del continente americano como los Navajo y Pueblo en México; los Wayuu, Guahibo y Tunebo en Colombia; los Cayapo y Kraho en Brasil; los Pume de Venezuela, y los Tobas y Wichis en Argentina³³. En países no endémicos de Europa y en Estados Unidos se han detectado prevalencias altas y aún superiores al HTLV-1, en UDis³³. Además, al igual que el HTLV-1 lo podemos hallar en donantes de sangre y mujeres embarazadas de diferentes países³³.

Vías de transmisión

El HTLV-2 se transmite por las mismas vías que el HTLV-1³³.

Enfermedades asociadas

Si bien el HTLV-2 fue aislado por primera vez a partir de un paciente con una «leucemia vellosa» no se halló evidencia de infección en otros pacientes con esta patología³⁴. Se lo ha relacionado con enfermedades neurológicas similares a la HAM/TSP como mielopatías crónicas, ataxia, y además de un aumento de la incidencia de neumonía, bronquitis, tuberculosis, infecciones de riñón, vejiga, asma y enfermedades autoinmunes como artritis. De todos modos, aún no se considera al HTLV-2 como agente etiológico de una enfermedad específica³³.

HTLV-1/2 en Argentina

La presencia de HTLV-1/2 fue reportada por primera vez en nuestro país en 1989, en un grupo de UDis de la ciudad de Buenos Aires y en estudios posteriores, se fueron detectando tanto el HTLV-1 como HTLV-2, en otras poblaciones vulnerables³⁵. En 1993, se observó que al igual que en otras comunidades originarias del continente americano, la infección por HTLV-2 era endémica en los Tobas y Wichis de la Región Chaqueña (Formosa, Chaco) y se confirmó la importancia de la transmisión del virus de madre a hijo muy probablemente debido a los largos períodos de lactancia que acostumbra dichas poblaciones^{36,37}. Luego, se detectó este virus en una comunidad Mapuche del Sur de nuestro país con una prevalencia de 2%³⁸. A partir de 1994, se describe la presencia de ambos virus en donantes de sangre de Buenos Aires, con cifras de prevalencia bajas (0.09%), similares a las observadas en países no endémicos³⁹. La infección por HTLV-1 también fue detectada en hemodializados de diferentes centros de Buenos Aires y en un paciente receptor de trasplante de hígado^{40,41}. Así, Argentina fue considerada como no endémica para la infección por HTLV-1, hasta que se reportó por primera vez, una alta prevalencia de HTLV-1 en comunidades originarias (2.3%) y donantes de sangre de la provincia de Jujuy (0.97%) y Salta (0.71%)^{36,42}. Los primeros casos de HAM/TSP se describieron en Jujuy, Salta y en la ciudad de Buenos Aires⁴³⁻⁴⁵ y en 1995, fueron descriptos por primera vez, 5 casos de ATL en nuestro país⁴⁶. Al presente es una certeza que tanto la infección por HTLV-1 como sus enfermedades asociadas, HAM/TSP y ATL, son endémicas en el Noroeste argentino^{25,44}. En cuanto a la distribución de la infección en nuestro país, podemos observar que, similar a lo que ocurre en América Latina, existe una restricción étnica/geográfica con comunidades originarias del Noroeste infectadas por HTLV-1 (familia Aymara de Salta y Jujuy) y otras de la Región

Chaqueña infectadas por el HTLV-2 (familia Mataco-Guaycurú de Formosa y Chaco)⁴⁷. Otros estudios fueron demostrando la circulación del HTLV-1/2 en mujeres embarazadas y en diferentes poblaciones vulnerables como individuos VIH seropositivos, UDIs, trabajadoras sexuales y hombres que tienen sexo con hombres^{48,49}. De esta manera, la prevalencia de HTLV-1/2 en nuestro país varía dependiendo de la región y población estudiada.

Diagnóstico de infección por HTLV-1/2

Los virus HTLV-1 y HTLV-2 tienen un alto grado de similitud (65%) en sus secuencias nucleotídicas. En consecuencia, existe una fuerte reactividad cruzada de la respuesta inmune. Esto permite que se puedan detectar anticuerpos dirigidos contra proteínas de cualquiera de ellos a partir de lisados de un solo tipo⁵⁰. Así, en principio, la búsqueda de anticuerpos anti-HTLV-1/2 se realizaba por enzimo inmunoensayos (ELISA) preparados a partir de lisados de stock virales exclusivamente del HTLV-1. Actualmente, se cuenta con equipos de nueva generación con formato tipo sándwich que incluyen antígenos de péptidos recombinantes y/o sintéticos para ambos tipos virales, aumentando la sensibilidad y especificidad⁵¹. En los Estados Unidos y Europa, los ELISAs son los equipos más utilizados para tamizaje, mientras que en Japón el más usado es la aglutinación de partículas (AP). Hay autores que proponen un algoritmo dual de ELISAs para aumentar la sensibilidad del tamizaje⁵². Las muestras repetidamente reactivas deben luego ser confirmadas por una técnica adicional, aún más específica como el WB⁵³. El equipo de WB más usado se basa en lisados de virus entero con el agregado de antígenos recombinantes de la envoltura (GD21) presentes en ambos retrovirus y de péptidos específicos de la envoltura del HTLV-1 (rgp46-1) y del HTLV-2 (rgp46-2), que permiten distinguir los dos tipos virales⁵⁴. En los casos indeterminados o HTLV sin tipificar por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁵⁵.

Para el diagnóstico de HTLV-1/2 en adultos se deben seguir los siguientes pasos:

- 1. Realizar una técnica de tamizaje:** se recomienda que los equipos a utilizar presenten la mayor sensibilidad y especificidad posible⁵⁶. Los resultados posibles son los siguientes:
 - **NEGATIVO:** Resultado **No Reactivo** en ambas determinaciones.
 - **REACTIVO:** Resultado **Reactivo** o discordante en dos determinaciones, es decir, **Reactivo** en una técnica y **No Reactivo** en otra. Estos casos deben confirmarse con una técnica más específica como el WB.
- 2. Realizar una técnica confirmatoria (WB):** se realizará únicamente en los casos de tamizajes reactivos

o discordantes. Si bien ésta técnica no está aprobada por la FDA hasta el momento, es frecuentemente utilizada. Este análisis puede brindar cinco resultados distintos:

- **NEGATIVO:** Ausencia de bandas específicas.
- **HTLV-1:** Reactividad a *gag* (p19 y/o p24) y *env* (GD21 y rgp46-1).
- **HTLV-2:** Reactividad a *gag* (p19 y/o p24) y *env* (GD21 y rgp46-2).
- **HTLV:** Reactividad a *gag* (p19 y p24) y *env* (GD21). Sin clasificación en tipo viral. Se recomienda realizar una n-PCR.
- **INDETERMINADO:** Reactividad a proteínas específicas virales que no cumplen con los criterios de positividad antes mencionados.

- 3. Realizar una técnica molecular confirmatoria:** sólo en aquellos casos en que el WB brinde un resultado "indeterminado" o "HTLV" para propósitos de diagnóstico final. Se debe realizar una nested-PCR (n-PCR) con alta sensibilidad para evitar falsos negativos y suficientemente específica para diferenciar entre los distintos tipos virales (HTLV-1 y HTLV-2). Además, como control interno de la extracción de ADN, se debe amplificar un gen celular, como la β -actina, además de los respectivos controles positivos y negativos. Los resultados posibles son los siguientes:

- **NEGATIVO:** No se obtiene amplificación para ninguno de los fragmentos analizados.
- **POSITIVO:** amplificación de dos fragmentos del HTLV-1 ó del HTLV-2.
- **INDETERMINADO:** si solo se obtiene amplificación de uno de los dos fragmentos, la muestra sigue considerándose indeterminada.

Si el resultado es indeterminado por n-PCR o por WB (y no se pudiera realizar una n-PCR) se recomienda realizar el algoritmo diagnóstico completo cada 4 meses durante 1 año, para verificar la infección.

Consideraciones sobre las pruebas diagnósticas

El diagnóstico de infección por HTLV-1/2 se debe efectuar con técnicas que brinden una eficiencia óptima (la mayor sensibilidad y especificidad posible). En el caso de donantes de sangre, el empleo de técnicas de tamizaje de baja especificidad podría ocasionar el descarte innecesario de unidades de sangre por tratarse de resultados falsos positivos. Las técnicas de tamizaje de baja especificidad también reportan un alto número de resultados indeterminados por WB, que en su mayoría corresponderán a casos negativos por n-PCR⁵⁷. Realizar directamente un WB sin aplicar una técnica de tamizaje previa, aumenta considerablemente la probabilidad de obtener resultados indeterminados⁵⁸. Además, algunas versiones de WB son más eficaces que otras y brindan un menor número de resultados indeterminados⁵⁹.

Resultados indeterminados por WB

Los resultados indeterminados por WB originan un problema al momento de informar el diagnóstico final al paciente. Uno de los patrones indeterminados más frecuentes es el denominado HGIP (Patrón Indeterminado *gag* HTLV-1) que presenta las bandas correspondientes a *gag* (p19, p26, p28, p32, p53 con ausencia de p24 y rgp46-1). Se ha demostrado que la mayoría de estos individuos resultan ser negativos por n-PCR cuando se trata de individuos sin antecedente de riesgo para la infección. Así, las personas con el patrón HGIP raramente están infectadas por HTLV-1/2 y se sugiere que este resultado por WB podría deberse a reacción cruzada con proteínas endógenas del individuo o con otros patógenos^{57,60}. De todos modos, cabe señalar que han sido detectado casos de infección con patrones indeterminados, debido posiblemente a casos de seroconversión⁶¹. Si este fuera el caso, la infección podría detectarse mediante posteriores análisis serológicos (tamizaje y confirmación) y/o n-PCR⁵⁵. En nuestro país, se detectaron casos positivos para HTLV-1 y/o HTLV-2 confirmados por n-PCR en individuos seroindeterminados por WB con reactividad contra proteínas codificadas por los genes *env* y *gag*⁶². Por otro lado, en estudios realizados en nuestro centro, se observó que la mayoría de los donantes de sangre que presentaban un patrón indeterminado por WB, siendo el HGIP el más frecuentemente observado, eran confirmados negativos por n-PCR; aunque uno con un patrón *gag* resultó positivo para HTLV-1⁶³. En conclusión, en todos los casos indeterminados se aconseja un seguimiento y re-testeo incluyendo el diagnóstico molecular sin importar el patrón de WB que presente.

En resumen, se recomienda utilizar equipos de última generación y seguir el algoritmo indicado para optimizar el diagnóstico con un mejor costo-beneficio.

Determinación de la carga proviral

En los últimos años, se ha desarrollado la cuantificación de la carga proviral de HTLV-1/2 a partir de células de pacientes infectados utilizando la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR). Hasta el momento esta determinación no se ha incluido en el algoritmo diagnóstico. No obstante, algunos estudios sugieren incorporarla como técnica de valor pronóstico en aquellos individuos que ya desarrollaron la HAM/TSP, con el objetivo de monitorear la dinámica de la expresión viral. Existen evidencias que sugieren una relación directa entre los niveles de carga proviral y severidad de esta enfermedad aunque el nivel de expresión viral difiere significativamente entre las personas infectadas.

Además, estudios realizados en Japón sugieren que la detección de la carga proviral es suficiente y relevante para monitorear el número de células infectadas en individuos con ATL y evaluar así, su estado patológico⁶⁴.

Consideraciones sobre la toma, conservación y el envío de la muestra para realizar el diagnóstico

El diagnóstico serológico de HTLV-1/2 puede ser realizado con una muestra de plasma o suero indistintamente. Para asegurar la disponibilidad de la muestra en caso de requerirse una posterior confirmación molecular, se recomienda extraer sangre venosa en tubos que contengan anticoagulante (EDTA o citrato, únicamente). La heparina y otros anticoagulantes pueden inhibir la enzima que se utiliza en la reacción de la n-PCR. Una vez tapado el tubo de sangre, se debe invertir varias veces a fin de homogeneizar el contenido para evitar la formación de coágulos que disminuyen posteriormente la eficiencia de extracción de ADN. Para la confirmación molecular se debe extraer ADN ya sea a partir de sangre entera, buffy coat o células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Es conveniente que la extracción se realice dentro de las 12 hs de efectuada la extracción de sangre con la muestra mantenida a temperatura ambiente. Si la muestra debe ser guardada y no llegara al laboratorio dentro de las 12hs post-extracción, deberá ser conservada y enviada a -20°C o -70°C hasta su procesamiento. En cuanto a la conservación de las muestras de suero/plasma o LCR, la misma depende de la distancia entre el sitio donde se realiza la extracción respecto del laboratorio donde se llevará a cabo el diagnóstico. En los casos en que la muestra se envíe dentro de las 12 hs de extraída, se puede mantener a 4°C en heladera y enviar al laboratorio refrigerada. Todas las muestras deben ser enviadas debidamente rotuladas, muy bien tapadas, en lo posible con tapas herméticas, y acompañadas de una breve descripción de la historia clínica del paciente, el motivo por el que se solicita el diagnóstico de HTLV-1/2 y los datos epidemiológicos relevantes (sexo, edad, lugar de nacimiento del individuo y sus padres, si residió en áreas endémicas para HTLV-1/2, origen étnico de la familia, si existen antecedentes de enfermedades asociadas al HTLV-1).

Notificación y derivación de donantes de sangre

Los individuos con muestras repetidamente reactivas por técnicas de tamizaje NO deberían ser nunca notificados como infectados con HTLV-1 o HTLV-2 hasta no contar con la confirmación por métodos suplementarios. En algunos países, los donantes de sangre cuyas muestras han sido repetidamente reactivas son derivados desde el centro de donación de sangre a otros centros para la confirmación del diagnóstico y notificación del resultado. Sería importante que en Argentina las muestras reactivas puedan ser confirmadas y que exista una colaboración interdisciplinaria para que los individuos sean notificados de su resultado final por un profesional capacitado.

GUÍA PARA EL ASESORAMIENTO

Considerando la información presentada, se recomienda la siguiente guía para aconsejar a trabajadores de la salud e individuos infectados por HTLV-1 o HTLV-2. Las recomendaciones deben ser virus-específicas considerando que el HTLV-1 y el HTLV-2 son dos retrovirus diferentes, con diferente epidemiología y diferentes enfermedades asociadas. Por lo tanto, es importante que las recomendaciones se basen en estas distinciones.

Trabajadores de la salud

Los trabajadores de la salud deben prevenir su exposición percutánea de sangre ya que existen evidencias de casos de seroconversión de HTLV-1/2 después de un accidente laboral de éste tipo⁶⁵. Los establecimientos en donde se realizan prácticas de extracción y/o manipulación de sangre y/o derivados de la misma, deben desarrollar programas de entrenamiento dirigidos tanto al personal de la salud como al personal dedicado a manipular desechos biológicos para su correcto descarte. La confianza en los procedimientos de rutina, constituyen los principales factores asociados con la ocurrencia de los accidentes. Hasta el momento no existe un régimen de profilaxis post-exposición para prevenir la infección por HTLV-1/2, por lo que es imprescindible conocer, implementar y exigir el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio para la manipulación y/o descarte de muestras biológicas potencialmente infectadas con HTLV-1/2. En este sentido, las precauciones universales para la prevención de VIH-1 son adecuadas para evitar la transmisión de HTLV-1/2 en los trabajadores de la salud y personal de limpieza y mantenimiento que trabaja en el lugar y puede potencialmente estar expuesto a un contagio^{66,67}.

Virus linfotrópico-T humano tipo 1 (HTLV-1)

Una vez que se comunica a la persona que está infectada por HTLV-1/2 se recomienda comenzar por tranquilizarla y explicarle que el HTLV-1/2 no es el "virus del SIDA", y que estos retrovirus no causan tal síndrome ni están relacionados con esta enfermedad. Es necesario aclararle que el SIDA se produce al infectarse con un retrovirus diferente, llamado VIH. Esta aclaración es importante dado que frecuentemente, la persona acude a la cita en la que se le entregará el resultado, del diagnóstico con información que ha obtenido de internet. Concerniente a este hecho, el profesional debe tener en cuenta que la asociación errónea VIH-HTLV que trae el paciente se debe a que en la época en que se descubre el VIH se le da el nombre de HTLV-3. Luego de comprobarse que el HTLV-3 causaba otra patología diferente a la asociada al HTLV-1, una inmunodeficiencia, al HTLV-3 se lo denominó VIH.

A continuación, se debe informar sobre que es el

HTLV-1, el modo, eficiencia de transmisión de estos retrovirus y características epidemiológicas. En relación a este hecho, se puede aclarar que el tamizaje de anticuerpos anti-HTLV-1 en bancos de sangre de Argentina ha sido instaurado a fines del año 2005 y que si donó sangre antes de esa fecha quizá no se le notificó sobre un resultado positivo debido a que el virus aún no era testeado. Además, es probable que si la persona presenta antecedentes de transfusiones previas a esa fecha, haya adquirido la infección por esta vía. También hay que considerar que la persona infectada haya recibido el virus por transmisión madre a hijo. Se puede explicar sobre la presencia de infección endémica en el mundo, e inclusive en nuestro país, y de la posibilidad de que si un ancestro nació o proviene de alguna de estas áreas la infección haya existido en la familia sin haber sido nunca detectada. Por último, se informará sobre las conductas de riesgo relacionadas a la infección. El profesional de la Salud podrá indagar sobre los antecedentes étnicos y procedencia geográfica de la familia del paciente, así como de los contactos sexuales sin uso de preservativo, uso de drogas inyectables o posibles transfusiones.

Si la persona se infectó con HTLV-1, se aconseja precisar que produce una infección de por vida y que solo el 1% de las personas infectadas con HTLV-1 desarrollan alguna de las enfermedades asociadas. Ante preguntas sobre el desarrollo de estas patologías, se debe explicar que las mismas se producen con mayor frecuencia en zonas donde la infección y la enfermedad son endémicas y especialmente, si presenta antecedentes familiares. Entonces se indagará sobre los antecedentes familiares de leucemias o problemas en la marcha y procedencia geográfica en la familia y compañero sexual. El individuo deberá saber que ya no podrá donar sangre y se debe insistir acerca de la importancia de no seguir transmitiendo la infección a un tercero y de la posibilidad (necesidad) de evaluar el estado a sus familiares directos (hijos, hermanos, padres) y compañera/o sexual para poder brindarles los consejos pertinentes.

Se debe aconsejar detectar infección en familiares directos (hermanos, padres, hijos en caso de mujeres positivas) y compañeros sexuales para brindar los consejos pertinentes. Si la persona HTLV-1 positiva se encuentra en una relación sexual monogámica mutua, se debe recomendar estudiar a su compañera/o sexual para poder formular consejos específicos a la pareja. Si la compañera/o sexual no está infectada, se debe explicar a la pareja que el uso de preservativos de látex puede ayudar a prevenir la transmisión de estos retrovirus a su pareja negativa, ya sea este hombre o mujer. Las parejas hombre-positiva y mujer-negativa que desean un embarazo deberán ser advertidas del posible riesgo de transmisión sexual del HTLV-1 a su pareja. En estos casos, se debe aconsejar el uso de preservativos a excepción durante el período fértil. En situaciones donde la mujer corra el riesgo de adquirir la infección se debe prevenir sobre la existencia del riesgo, aunque mínimo, de transmisión intrauterina del virus a

su hijo aunque ella decida no dar de lactar.

Se recomienda el uso del preservativo para personas HTLV-1 seropositivas con múltiples parejas sexuales y en relaciones no mutuamente monogámicas. Estas personas deben ser prevenidas del riesgo de contraer otras enfermedades de transmisión sexual, incluyendo hepatitis B, C y VIH.

Virus linfotrópico-T humano tipo 2

Con respecto a la infección por HTLV-2, se procederá de la misma forma que para el HTLV-1. La persona infectada por HTLV-2 debe ser notificado de su infección y es importante comenzar por explicar a estas personas infectadas que el HTLV-1/2 no es el SIDA y que el HTLV-2 no causa ni está relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Se les debe explicar que el SIDA se produce por infectarse con un retrovirus diferente llamado VIH. Se les debe informar sobre el modo de transmisión, la existencia de áreas endémicas para ésta infección, la relación con el origen étnico y aclarar que si bien el HTLV-2 produce una infección de por vida hasta el momento NO se lo relacionó o no es causante de ninguna enfermedad específica.

Si la persona positiva se encuentra en una relación monogámica estable se aconseja realizar los test para detectar infección en la pareja sexual y poder brindar los consejos adecuados a ambos, entre ellos explicar que el uso de preservativo puede prevenir la transmisión de HTLV-2 a la pareja negativa, hombre o mujer. De todos modos, hay que recordar que no será aceptado como donante.

Como en el caso del HTLV-1, el uso de preservativo está firmemente recomendado para individuos HTLV-2 seropositivos con múltiples parejas sexuales o en relaciones no mutuamente monogámicas. Estos individuos deben ser prevenidos del riesgo de contraer otras enfermedades de transmisión sexual, incluyendo hepatitis B, C y VIH.

Virus linfotrópico-T Humano positivo (HTLV positivo)

Las personas que son confirmadas HTLV positivas pero que no pueden ser tipificadas en uno de los dos tipos virales 1 o 2, deben ser informadas que son positivas para HTLV y que pueden estar infectadas con cualquiera de los dos retrovirus. Debido a las diferencias clínicas entre ambas infecciones, se recomienda confirmar el tipo viral. Si esto no es posible o no se logró tipificar al HTLV aun mediante PCR, se debe informar a la persona sobre ambas infecciones y ofrecerle los mismos consejos.

Específicamente, las personas infectadas por HTLV-1, 2 o HTLV deben ser aconsejadas sobre:

1. Compartir la información con su médico de cabecera.

2. NO donar sangre, semen, órganos, u otro tejido.
3. NO compartir agujas o material de inyección con otras personas.

4. Las mujeres infectadas no deberán amamantar a sus hijos siempre que exista alternativa nutricional segura.

5. Considerar el uso de preservativos durante todo el acto sexual.

6. El virus linfotrópico-T humano NO se transmite por el contacto habitual entre personas como es, dar la mano, compartir vajillas, un abrazo.

En todos los casos, se debe afirmar la importancia de prevenir la transmisión de estos retrovirus en relación a que inhabilitará a la persona de ser potencial donante de sangre u órganos.

Diagnóstico indeterminado

En los casos de WB indeterminado se recomienda repetir los análisis serológicos (tamizaje y confirmación) durante un año con intervalos de 4 meses o realizar la prueba de n-PCR. Si el WB mantiene el mismo perfil indeterminado y el resultado de la técnica molecular es negativo, se debe informar al paciente que NO está infectado por HTLV-1 o 2. Sin embargo, se puede explicar a la persona que no será aceptada como donante de sangre si los resultados obtenidos con técnicas más sensibles utilizadas en bancos de sangre brindan resultados falsos positivos. En los casos con WB indeterminado pero con resultados positivos por n-PCR se debe informar al individuo que SI está infectado por HTLV-1/2 y se le debe brindar toda la información correspondiente. En los casos con WB indeterminado y con resultado indeterminado por n-PCR (amplificación de un solo gen) se explicará que el resultado final sigue siendo indeterminado. Es importante considerar el factor epidemiológico en cada caso en particular, el cual puede dar indicio si esa persona está expuesta a frecuentes situaciones de riesgo para contraer la infección.

En los casos con un patrón indeterminado de WB debe quedar claro que el paciente puede estar exhibiendo reactividad cruzada con proteínas endógenas o que el paciente puede estar cursando un período de seroconversión. Dado que puede existir la posibilidad de que esté infectado y que por las características de esta infección y/o del sistema inmune no se obtenga un perfil completo de bandas en el WB, es necesario que la persona en cuestión sea asesorada y especialmente concientizada de una nueva toma de muestra dentro de un tiempo. Además, debe recibir información en cuanto a la prevención de una posible transmisión de la infección por ejemplo a sus parejas sexuales.

Test de tamizaje reactivo

No se debe informar a las personas que están infectadas por HTLV-1/2 si solo se efectuó pruebas de

tamizaje, sin antes realizar una prueba de confirmación. Se debe explicar que se requiere analizar la muestra con una técnica más específica que permita descartar o confirmar una probable infección.

Test falso-positivo

Los individuos con técnicas de tamizaje repetidamente reactivas pero confirmados por WB como seronegativos deben ser informados que su test de tamizaje HTLV-1/2 es un Falso-Positivo pero que al realizarse una técnica más específica que da negativa se descarta la posibilidad de tener la infección. Se les debe reafirmar que ellos NO están infectados por estos retrovirus, pero que pueden seguir siendo informados con un resultado reactivo en bancos de sangre, dependiendo de la técnica de tamizaje utilizada, y entonces no ser considerados aptos como donantes de sangre o de órganos.

Control médico

Para las personas infectadas por HTLV-1, en particular en casos de que se confirmen antecedentes familiares, se aconseja un control médico anual que incluya la pesquisa de las enfermedades asociadas considerando un examen neurológico y análisis completo de sangre con minuciosa observación del frotis periférico. Es importante tranquilizar al paciente y al mismo tiempo insistir en que no debe abandonar el seguimiento periódico. El control médico para las personas infectadas por HTLV-2 podría ser también considerado como una opción.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Donación de órganos y/o tejidos.

Existen antecedentes de adquisición de la infección luego de efectuado un trasplante de órganos. Es así como se han reportado casos de aparición de HAM/TSP en trasplantados renales⁶⁸. Estudios realizados en bancos de órganos y tejidos de los Estados Unidos, han observado que si bien las prevalencias de infección por HTLV son mas bajas en donantes de tejidos que en la población en general, existe una alta probabilidad de no detectar la infección por técnicas de tamizaje al momento de la donación. Estos trabajos sugieren incluir las técnicas moleculares con el fin de detectar ácidos nucleicos virales en pos de reducir el riesgo de infección para el receptor. Existen reportes de receptores de órganos tales como medula ósea, hígado y riñón, con serología negativa previo al trasplante, que luego de recibir el órgano desarrollaron HAM/TSP y ATL⁶⁹⁻⁷¹. Finalmente, se deben tener en cuenta dos cuestiones muy importantes:

1-Existe una creciente demanda de órganos y la

posibilidad de tener resultados falsos positivos al realizar solo el tamizaje de anticuerpos HTLV-1/2 nos enfrentaría a un descarte de órganos innecesario.

2-Se debe resguardar la salud de la persona que recibe el órgano y/o tejido de cualquier posible infección que pueda ser transmitida.

En Argentina, según la Ley N° 24.193 y su Decreto Reglamentario N° 512/95, se sugiere excluir órganos y tejidos provenientes de individuos con serología positiva para HTLV-1/2⁷².

En conclusión, es de suma importancia considerar la implementación del algoritmo diagnóstico completo a donantes de órganos y/o tejidos y además adicionar pruebas moleculares que permitan la detección de genoma proviral.

Donación de semen y concepción

Existen estudios realizados *in vitro* en donde se demostró la capacidad del fluido seminal de estimular la replicación y transmisión del HTLV-1⁷³. Hasta el momento no hay reportes que indiquen infección directa de espermatozoides. Es así, como la transmisión sexual se llevaría a cabo por los linfocitos infectados presentes en el fluido seminal. La implementación de técnicas de separación diferencial de espermatozoides disminuirían la posibilidad de transmisión del retrovirus. Si bien existen normativas respecto a la donación de semen, en nuestro país aún no esta establecido como obligatorio el testeo de HTLV-1/2 en bancos de esperma. Las parejas que planifican un embarazo, deberían minimizar los riesgos de infección de la mujer. Es importante que en aquellas parejas en donde el hombre es seropositivo y la mujer seronegativa, se evite la infección de la misma, mediante el uso de preservativo excepto en los días de fertilidad. De todos modos, en aquellas parejas que quieran minimizar al máximo la probabilidad de contagio de la mujer, existe una técnica que consiste en el aislamiento de los espermatozoides de las células y factores presentes en el liquido seminal mediante un lavado (lavado de semen), los cuales luego son insertados en le útero de la mujer por medio de técnicas de fertilización asistida. Una vez seleccionados los espermatozoides, se puede realizar un paso adicional que es la detección de genoma viral en los mismos para asegurarse la ausencia del virus.

Teniendo en cuenta este aspecto, sería de suma importancia que el médico que indica el examen preconcepcional o de seguimiento de una mujer embarazada, considere la indicación de un testeo para HTLV-1/2. En especial, el médico puede realizar un breve cuestionario indagando si la mujer proviene o es descendiente de individuos de áreas endémicas para la infección, si es UDI o tiene compañeros sexuales que si lo sean, si es portadora del virus VIH, aquellas que tienen comportamiento sexual promiscuo o mujeres que hayan sido transfundidas cuando el tamizaje de anticuerpos aún no era obligatorio en bancos de san-

gre⁷⁴. Es así como en países endémicos para HTLV-1 como Japón, la implementación del tamizaje prenatal y las recomendaciones sobre no amamantar han reducido en un 80% la transmisión vertical. Hasta el momento no existen datos que incluyan la implementación de la cesárea en mujeres embarazadas portadoras de HTLV-1/2.

Referencias

- 1 Van Dooren S, Salemi M, Vandamme AM. Dating the origin of the African human T-cell lymphotropic virus type-i (HTLV-I) subtypes. *Mol Biol Evol* 2001; 18:661-671
- 2 Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:7994-7999
- 3 Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. 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 U S A* 1980; 77:7415-7419
- 4 Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2:407-410
- 5 Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24:6058-6068
- 6 Taylor G AtHERNH. The epidemiology and clinical impact of HTLV infections in Europe. *AIDS Rev* 1999; 1:195-204
- 7 Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353:1951-1958
- 8 Belza MJ. Prevalence of HIV, HTLV-I and HTLV-II among female sex workers in Spain, 2000-2001. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:279-282
- 9 Zurita S, Costa C, Watts D, 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; 56:561-565
- 10 de Araujo AC, Casseb JS, Neitzert E, et al. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Epidemiol* 1994; 10:165-171
- 11 Taylor GP, Tosswill JH, Matutes E, et al. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:92-100
- 12 Weber T, Hunsmann G, Stevens W, et al. Human retroviruses. *Baillieres Clin Haematol* 1992; 5:273-314
- 13 Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76:474-480
- 14 Hashido M, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Herpes simplex virus types 1 and 2, chlamydia, syphilis, and toxoplasma in pregnant Japanese women with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:95-97
- 15 Chen YM, Okayama A, Lee TH, et al. Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:1182-1186
- 16 Osame. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner W (ed) *Human retrovirology: HTLV*. Raven, New York 1990:191-197
- 17 Barmak K, Harhaj E, Grant C, et al. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology* 2003; 308:1-12
- 18 Blattner WA. Human T-lymphotropic viruses and diseases of long latency. *Ann Intern Med* 1989; 111:4-6
- 19 Taylor GR. Pathogenesis and treatment of HTLV-I associated myelopathy. *Sex Transm Infect* 1998; 74:316-322
- 20 Croda MG, de Oliveira AC, Vergara MP, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neuro Sci* 2008; 269:133-137
- 21 Harrington WJ, Jr., Sheremata WA, Snodgrass SR, et al. Tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM): treatment with an anabolic steroid danazol. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7:1031-1034
- 22 Oh U, Yamano Y, Mora CA, et al. Interferon-beta1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol* 2005; 57:526-534
- 23 Lezin A, Gillet N, Olindo S, et al. Histone deacetylase mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *Blood* 2007; 110:3722-3728
- 24 Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50:481-492
- 25 Marin O, Hasui K, Remondegui C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathol Int* 2002; 52:348-357
- 26 Cordoliani F, Gessain A, Vignon-Pennamen MD, et al. [Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-1: a familial form]. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125:708-710
- 27 Mahieux R, Gessain A. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Rev Clin Exp Hematol* 2003; 7:336-361
- 28 Bazarbachi A, Hermine O. Treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma: current strategy and future perspectives. *Virus Res* 2001; 78:79-92
- 29 White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:287-294
- 30 Obama K, Tara M, Sao H, et al. Allogenic bone marrow transplantation as a treatment for adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 1999; 69:203-205
- 31 Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:266-281
- 32 Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218:571-573
- 33 Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS Rev* 2004; 6:144-154
- 34 Quesada JR, Reuben J, Hopfer RL, et al. Serologic studies in hairy cell leukemia: high prevalence of Epstein-Barr and cytomegalovirus antibodies and absence of human T-cell lymphotropic viruses antibodies. *Leuk Res* 1986; 10:1169-1173
- 35 Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: an overview. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:301-308
- 36 Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, et al. Endemic HTLV-II infection among Tobas and Matacos Amerindians from north Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:631-633
- 37 Yamashita M, Ido E, Miura T, et al. Molecular epidemiology of HTLV-I in the world. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1:S124-131
- 38 Ferrer JF, Esteban E, Dube S, et al. Endemic infection with human T cell leukemia/lymphoma virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis* 1996; 174:944-953
- 39 Gutfraind Z, Blejer JL, Saguier MC, et al. Evaluation of HTLV-I/II infection in blood donors in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 1995; 55:295-299
- 40 DeVito C, Pampuro S, Del Pino N, et al. HTLV-I/II survey on hemodialysis patients in Buenos Aires. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12:525-526
- 41 Remesar MC, del Pozo AE, Pittis MG, et al. Transmission of HTLV-I by kidney transplant. *Transfusion* 2000; 40:1421-1422

- 42 Bouzas MB, Zapiola I, Quiruelas S, et al. HTLV type I and HTLV type II infection among Indians and natives from Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10:1567-1571
- 43 Zala C, Zapiola I, Bouzas MB, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I disease in Argentine intravenous drug users with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:870-871
- 44 Biglione MM, Pizarro M, Puca A, et al. A cluster of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:441-445
- 45 Gonzalez LA, Villa AM, Kohler G, et al. Further studies on HTLV-I associated myelopathy in Argentina. *Medicina (B Aires)* 1998; 58:411-414
- 46 Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, et al. [Adult HTLV-I positive leukemia-lymphoma in Argentina]. *Sangre (Barc)* 1995; 40:421-424
- 47 Fujiyoshi T, Li HC, Lou H, 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; 15:1235-1239
- 48 Trenchi A, Gastaldello R, Balangero M, et al. Retrospective study of the prevalence of human T-cell lymphotropic virus-type 1/2, HIV, and HBV in pregnant women in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79:1974-1978
- 49 Berini CA, Pando MA, Bautista CT, et al. HTLV-1/2 among high-risk groups in Argentina: molecular diagnosis and prevalence of different sexual transmitted infections. *J Med Virol* 2007; 79:1914-1920
- 50 Wiktor SZ, Pate EJ, Weiss SH, et al. Sensitivity of HTLV-I antibody assays for HTLV-II. *Lancet* 1991; 338:512-513
- 51 Lipka JJ, Miyoshi I, Hadlock KG, et al. Segregation of human T cell lymphotropic virus type I and II infections by antibody reactivity to unique viral epitopes. *J Infect Dis* 1992; 165:268-272
- 52 Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion* 2002; 42:780-791
- 53 Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. Centers for Disease Control and Prevention and U.S. Public Health Service Working Group. *MMWR Recomm Rep* 1993; 42:1-13
- 54 Lal RB, Brodine S, Kazura J, et al. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp21)-spiked western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I and type II infections. *J Clin Microbiol* 1992; 30:296-299
- 55 Vandamme AM, Van Laethem K, Liu HF, et al. Use of a generic polymerase chain reaction assay detecting human T-lymphotropic virus (HTLV) types I, II and divergent simian strains in the evaluation of individuals with indeterminate HTLV serology. *J Med Virol* 1997; 52:1-7
- 56 Berini CA, Susana Pascuccio M, Bautista CT, et al. Comparison of four commercial screening assays for the diagnosis of human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2. *J Virol Methods* 2008; 147:322-327
- 57 Khabbaz RF, Heneine W, Grindon A, et al. Indeterminate HTLV serologic results in U.S. blood donors: are they due to HTLV-I or HTLV-II? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:400-404
- 58 Prince HE, Gross M. Impact of initial screening for human T-cell lymphotropic virus (HTLV) antibodies on efficiency of HTLV Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:467
- 59 Poesz BJ, Dube S, Choi D, et al. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. *Transfusion* 2000; 40:924-930
- 60 Mahieux R, Horal P, Mauclere P, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 gag indeterminate western blot patterns in Central Africa: relationship to *Plasmodium falciparum* infection. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4049-4057
- 61 Segurado AA, Malaque CM, Sumita LM, et al. Laboratory characterization of human T cell lymphotropic virus types 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV-2) infections in blood donors from Sao Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57:142-148
- 62 Mangano AM, Remesar M, del Pozo A, et al. Human T lymphotropic virus types I and II proviral sequences in Argentinian blood donors with indeterminate Western blot patterns. *J Med Virol* 2004; 74:323-327
- 63 Berini CA, Eirin ME, Pando MA, et al. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and -II) infection among seroindeterminate cases in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79:69-73
- 64 Kamihira S, Dateki N, Sugahara K, et al. Significance of HTLV-1 proviral load quantification by real-time PCR as a surrogate marker for HTLV-1-infected cell count. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:111-117
- 65 Menna-Barreto M. HTLV-II transmission to a health care worker. *Am J Infect Control* 2006; 34:158-160
- 66 Grumet FC, MacPherson JL, Hoppe PA, et al. Application of biosafety principles in blood establishments. *Transfusion* 1988; 28:502-505
- 67 Edlich RF, Wind TC, Heather CL, et al. Recommendations for postexposure prophylaxis of operating room personnel and patients exposed to bloodborne diseases. *J Long Term Eff Med Implants* 2003; 13:103-116
- 68 Villafruela Mateos A, Arruza Echevarria A, Martin Bazaco J, et al. [HTLV infection after renal transplant]. *Arch Esp Urol* 2005; 58:1064-1068
- 69 Tamaki H, Taniguchi Y, Kikuchi A, et al. Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia* 2007; 21:1594-1596
- 70 Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy following living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:647-650
- 71 Nakatsuji Y, Sugai F, Watanabe S, et al. HTLV-I-associated myelopathy manifested after renal transplantation. *J Neurol Sci* 2000; 177:154-156
- 72 Ley N° 24.193. Decreto Reglamentario N° 512/95. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. http://www.buenosaires.gov.ar/registrocivil/Normativa/Caps/Asp/ley24193.php?menu_id=956 1999
- 73 Moriuchi M, Moriuchi H. Seminal fluid enhances replication of human T-cell leukemia virus type 1: implications for sexual transmission. *J Virol* 2004; 78:12709-12711
- 74 Bittencourt AL. Vertical transmission of HTLV-I/II: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; 40:245-251

