

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1)
como Agente Etiológico de la Leucemia-Linfoma de Células T
del Adulto (LLTA): epidemiología, Transmisión y Prevención
en América Latina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Emiliana Asunción Eusebio Ponce

Directores

**Eduardo Anguita Mandly
Francisco Javier Candel González**

Madrid

© Emiliana Asunción Eusebio Ponce, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1) como Agente Etiológico de la Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA): Epidemiología, Transmisión y Prevención en América Latina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Emiliana Asunción Eusebio Ponce

DIRECTORES

Eduardo Anguita Mandly Francisco

Javier Candel González

TESIS DOCTORAL

Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1) como Agente Etiológico de la Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA): Epidemiología, Transmisión y Prevención en América Latina

Memoria para optar al grado de Doctor

Presentada por:

Emiliana Asunción Eusebio Ponce

Directores:

Eduardo Anguita Mandly

Francisco Javier Candel González



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina

Madrid – 2021

La ciencia y la vida cotidiana no pueden ni deben estarseparadas.

Rosalind Franklin

Agradecimientos:

Quiero agradecer a mis padres, Margarita Ponce y Ramón Eusebio, por el respaldo incalculable e incondicional desde siempre. También a Durruti y María por su apoyo.

A Daniel, porque con su compañía e infinita paciencia hizo que mi carga fuese más ligera; por haber sido mi soporte desde el inicio, sobre todo en los días más difíciles.

Quiero reconocer y agradecer en gran medida al Dr. Eduardo Anguita, por estar dispuesto a dirigir mi tesis y por demostrar su interés en un proyecto de investigación en la República Dominicana, con el objetivo de ayudar a la población más vulnerable y por su disposición a cualquier hora y en tiempos difíciles. También quiero agradecer al Dr. Francisco Javier Candel, por aceptar el reto propuesto por el Dr. Anguita de codirigir un proyecto a distancia con tantas dificultades, desde el principio. Gracias a ambos por haber estado presentes durante todo el proyecto y por haber confiado en mí.

Cuando empezamos este proyecto de investigación sobre HTLV-1 en República Dominicana intenté colaborar con diversas instituciones, toqué muchas puertas y tuve muchos "ya te llamaremos". Me encontré con personas que, en definitiva, no entendían que la investigación médica, también en países en vías de desarrollo, es una vía para diseñar estrategias dirigidas a mejorar la salud pública y beneficiar a la población, incluyendo a los más vulnerables. Por eso quiero reconocer y agradecer al Dr. Robert Paulino por su apoyo y respaldo desde el primer día, por abrirme las puertas del Instituto de Medicina Tropical y Salud Global y por el interés en el proyecto y la confianza que puso en mí, aún sin conocerme.

También quiero agradecer al Dr. Eduardo Gotuzzo, por su orientación y asesoría en la tesis.

Al Dr. Antonino Jara por su motivación en la fase inicial, su apoyo y por ser un ejemplo a seguir en la investigación médica.

Al Instituto Oncológico Heriberto Pieter y la Liga Dominicana contra el Cáncer, por permitirme acceder a sus datos. A la Fundación Hay Esperanza por el apoyo.

Finalmente, quiero agradecer a mis colegas y amigos, Esther Fernández, Violeta Reyes, Esther Bonis, Elena Pérez e Iván Hungría por el apoyo incondicional y por animarme durante este proceso, también a Juan Olazábal, por su valiosa orientación al inicio del proyecto de investigación.

Quiero dedicar este trabajo a los pacientes oncohematológicos refractarios que pude ver y tratar durante mi residencia y en memoria de Emiliana Domínguez y Asunción Ocumárez, quienes fueron mi primera motivación para iniciar en la investigación e intentar que en un futuro no muy lejano las neoplasias hematológicas tengan tratamientos más efectivos.

Índice

Abreviaturas.....	9
Resumen.....	11
Summary.....	14
CAPITULO I.....	18
Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1): Patogenia, Transmisión, Enfermedades Asociadas, Epidemiología y Prevención	18
CAPITULO II	48
Hipótesis, justificación y objetivos del estudio	48
CAPITULO III.....	52
ESTUDIO 1.....	52
(Ver Artículo en Anexo 2)	52
CAPITULO IV	78
“Seroprevalencia y tendencia temporal del HTLV-1/2 y otras infecciones de transmisión sanguínea en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana”	78
(Ver Artículo en Anexo 3)	78
CAPITULO V.....	86
Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA) en Santo Domingo, República Dominicana: Diagnóstico Diferencial y Cribado de HTLV-1 en Linfomas T	86
CAPITULO VI.....	93
Prevención del HTLV-1 en América Latina.....	93
Discusión	103
CAPITULO VIII.....	122
Perspectivas del HTLV-1 y la LLTA en América Latina	122
CAPITULO IX	128
Conclusiones	128
REFERENCIAS	131
ANEXOS.....	165
Anexo 5.....	207
Anexo 6.....	208

Abreviaturas

HTLV-1: Virus Linfotrópico de Células T tipo 1.

LLTA: Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto.

PET/MAH: Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada al HTLV-1.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida.

VHC: Virus Hepatitis C.

VHB: Virus Hepatitis B.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis.

WB: Western Blot.

INNO-LIA: Innogenetics Line Immunoassay.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

TMI: Transmisión Materno-Infantil.

ELISA: Inmunoabsorción Ligado a Enzimas.

CLIA: Inmunoensayo de Quimioluminiscencia.

Alo-TPH: Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos.

CHOP: Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona.

LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

IFN: Interferón.

IL: Interleucina.

AP: Aglutinación de Partículas.

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos.

AZT: Zidovudina.

TI: Transcriptasa Inversa.

HDACi: Inhibidores de Histona Desacetilasa.

HBZ: HTLV-1 Basic Zipper factor.

STLV: Simian T Leukemia Virus type 1.

PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultado/*Outcome*).

MeSH: Medical Subject Headings.

HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres.

UDVP: Usuarios de Drogas por Vía Parenteral.

LDCC: Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana Contra el Cáncer.

UNIBE: Universidad Iberoamericana.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Resumen:

El Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1) fue el primer retrovirus considerado como agente etiológico de una neoplasia humana: la Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA). También es el agente causal del trastorno neurológico progresivo Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada al HTLV-1 (PET/MAH). Además, los pacientes infectados por HTLV-1 tienden a tener formas más graves de algunas enfermedades infecciosas como la estrongiloidiasis y la tuberculosis. Las regiones endémicas de HTLV-1 incluyen Japón, África subsahariana, América del Sur, la región del Caribe, Australo-Melanesia y algunas zonas de Oriente Medio. Se estima que aproximadamente entre 5 y 10 millones de personas están infectadas con HTLV-1 en todo el mundo, aunque este número podría ser mucho mayor debido a la falta de estudios epidemiológicos en algunas áreas.

Con el objetivo de sintetizar la vasta información sobre el HTLV-1 y la LLTA en América Latina, y a la vez, desarrollar estrategias preventivas adaptadas a las peculiaridades socioeconómicas de la región, se realizó una revisión integradora, basada en la búsqueda sistemática de la bibliografía, de acuerdo con el esquema PRISMA. Con la información publicada sobre la prevalencia de HTLV-1, LLTA y PET/MAH, elaboramos mapas y tablas de los estudios seleccionados, y desarrollamos un algoritmo de prevención de la transmisión del HTLV-1 a través de la lactancia materna, considerando el estatus socioeconómico.

América Latina representa un escenario interesante para estudiar el HTLV - 1, debido al origen diverso de su población. Aparte de la alta prevalencia esperada en habitantes de ascendencia africana, la

presencia de focos endémicos que afectan a las poblaciones indígenas es particularmente sorprendente. La prevención de LLTA representa el mayor desafío, por la repercusión y gravedad de esta neoplasia.

La mayoría de los casos de LLTA son transmitidos a través de la lactancia materna; por lo tanto, los métodos de prevención para evitar esta neoplasia en países endémicos deben centrarse en esta vía de transmisión. La elevada tasa de desigualdad presente en la mayoría de los países de América Latina hace necesario considerar estrategias adicionales adaptadas a entornos empobrecidos para, a la vez, evitar el riesgo de desnutrición y la mortalidad infantil, lo cual debe ser prioritario. Estrategias como la reducción de la duración de la lactancia materna, la congelación/descongelación y la pasteurización de la leche materna pueden ser intervenciones adecuadas en estos entornos.

Se realizó, además, un estudio de prevalencia en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana, con el objetivo de analizar la seroprevalencia y la tendencia temporal del HTLV-1/2 en el país y comparar nuestros hallazgos con los datos publicados de países vecinos.

Al ser un país caribeño, la República Dominicana se considera endémica de HTLV-1. Santo Domingo, la capital, tiene la mayor actividad de donación de sangre del país.

Realizamos un estudio transversal retrospectivo de 10 centros de transfusión del Distrito Nacional de Santo Domingo, que reportaron el HTLV y otras infecciones de transmisión sanguínea (VIH, VHC, VHB y Sífilis) en su totalidad. Estas representaron más del 40% de las donaciones de sangre de la provincia. Se determinaron, además, la prevalencia de período (2012-2017) y la tendencia temporal. Se evaluaron un total de 352.960 donaciones de sangre. La prevalencia de período de HTLV-1/2 fue del 0,26% (929/352,960) (IC del 95%: 0,24–0,28%).

También encontramos un marcado predominio de la donación por reposición en Santo Domingo (aproximadamente el 90%), en comparación con las contribuciones voluntarias. Por lo tanto, este

estudio de donantes de sangre, si bien no debe ser extrapolable a la población general, podría dar una idea sobre la prevalencia de la infección en la ciudad.

A pesar de que la seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de la República Dominicana parece ser menor que la de otros países caribeños, es similar al caso de Puerto Rico (0,25%) y de las Antillas francesas (0,3-0,4%), pero muy alejada de la de Jamaica (2,5-3,8%) y del vecino Haití (0,78%), lo cual muestra la heterogeneidad de las regiones consideradas endémicas. Sin embargo, es fundamental seguir mejorando las políticas de donación de sangre y promoviendo la donación voluntaria para garantizar la seguridad de la sangre del país.

Finalmente, se realizó una revisión retrospectiva de los casos de LLTA en un centro oncológico de referencia de Santo Domingo durante el periodo 2014-2017 con el objetivo de obtener datos epidemiológicos de la LLTA y enfocada en el estudio de la metodología diagnóstica empleada en el país. En este periodo solo dos casos tuvieron el diagnóstico definitivo de LLTA de un total de 483 neoplasias linfoides de células T diagnosticadas en este centro (0.4%).

El diagnóstico de LLTA se basa en los hallazgos clínicos, citológicos, inmunofenotípicos y moleculares específicos que definen la LLTA. Sin embargo, su diagnóstico puede dificultarse, ya que no existen características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas totalmente específicas de esta neoplasia, por lo que se recomienda la identificación del HTLV-1 integrado en células aisladas y la determinación de los anticuerpos anti-HTLV-1 en el suero de los pacientes con leucemia/linfoma de células T.

En República Dominicana, la serología del HTLV-1 y la comprobación molecular en las muestras celulares no se realiza de manera sistemática en todos los centros, por lo que se propone un algoritmo para facilitar el diagnóstico, dirigido a países de zonas endémicas, como es el caso de la República Dominicana, y también a países no endémicos.

La identificación del HTLV-1 integrado en las células de linfoma aisladas o anticuerpos anti-HTLV-1 en el suero del paciente pueden ser especialmente útiles para facilitar el diagnóstico de LLTA, tanto en zonas endémicas, como no endémicas, donde la inmigración podría aumentar la endemidad.

El HTLV-1 y la LLTA representan entidades poco conocidas, infradiagnosticadas y desatendidas en América Latina, por lo que resulta justificado realizar más estudios y estrategias de prevención en las regiones endémicas.

Summary:

HTLV-1 was the first retrovirus considered responsible of a human cancer: Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL). It also causes Tropical Spastic Paraparesis/HTLV Associated Myelopathy (TSP/HAM), a progressive neurological disorder. Besides, infected patients tend to have more severe forms of infectious diseases such as strongyloidiasis and tuberculosis. Endemic HTLV-1 regions include Japan, sub-Saharan Africa, South America, the Caribbean area, Australo-Melanesia and some Middle East spots. Approximately 5–10 million people are known to be infected with HTLV-1 worldwide, although this number may be much higher due to lack of epidemiological studies in some areas.

In order to synthesize the vast information on HTLV-1 and ATLL in Latin America and at the same time, develop preventive strategies adapted to the socioeconomic peculiarities of the region, an integrative review was performed, based on a systematic bibliographic search according to the PRISMA scheme. With the published information on the prevalence of HTLV-1, ATLL and TSP/HAM, we present complete and accurate maps and tables of selected studies. Also, we developed an

algorithm for the prevention of HTLV-1 transmission through breastfeeding, according to the socioeconomic status.

Latin America is an interesting scenario to study HTLV-1 because of the diverse origin of its population. Apart from the expected high prevalence in inhabitants of African ancestry, the presence of endemic foci affecting indigenous populations is particularly striking.

The prevention of ATLL represents the greatest challenge, due to the severity and the consequences of the neoplasm. Most cases of ATLL are transmitted through breastfeeding; therefore, prevention methods to avoid this neoplasm in endemic countries should focus on this route of transmission. The high rate of inequality of most Latin American countries makes it necessary to consider additional strategies adapted to impoverished environments to avoid the risk of malnutrition and infant mortality, which should be a priority. Strategies such as reducing the duration of breastfeeding, freezing/thawing, and pasteurizing breast milk may be appropriate interventions in these settings.

Subsequently, a prevalence study was performed in blood donors from Santo Domingo, Dominican Republic, with the aim of analyzing the seroprevalence and temporal trend of HTLV-1/2 in the country and comparing our findings with published data from neighboring countries.

Being a Caribbean country, the Dominican Republic is considered endemic to HTLV-1. Santo Domingo, the capital, has the largest blood donation activity in the country. We conducted a retrospective cross-sectional study of 10 blood centers in the National District of Santo Domingo, which fully reported data of HTLV and the other blood-borne infections. These represented more than 40% of blood donations in the province. The annual seroprevalence of HTLV-1/2, HIV, HCV, HBV and syphilis, prevalence period (2012-2017) and time trend were also determined.

A total of 352,960 blood donations were evaluated. The prevalence of the HTLV-1/2 period was 0.26% (929 / 352.960) (95% CI 0.24–0.28%).

We also found a marked predominance of replacement donations (approximately 90%) compared to voluntary contributions in Santo Domingo. Therefore, this study of blood donors, although it should not be extrapolated, could provide an idea about the general prevalence of infection in the city.

Despite seroprevalence of HTLV-1/2 in blood donors from the Dominican Republic seems to be lower, this is similar to the case of Puerto Rico (0.25%) and the French West Indies (0.3–0.4%), but very far from Jamaica 2,5-3,8%; with neighboring Haiti in between (0.78%), underlining the heterogeneity of the regions considered endemic. However, it is crucial to continue enhancing blood donation policies and promoting voluntary donation to ensure the country's blood safety.

Finally, a retrospective chart review of ATLL cases was performed in a reference cancer center of Santo Domingo during the 2014-2017 period. In this Centre only 2 cases of ATLL were diagnosed of a total of 483 T-cell neoplasms (0.4%).

The diagnosis of ATLL is based on the specific clinical, cytological, immunophenotypic and molecular findings that define ATLL. However, its diagnosis can be difficult since there are no clinical, morphological, nor immunophenotypic entirely specific characteristics for ATLL. Thus, the identification of HTLV-1 integrated in isolated cells or anti-HTLV-1 antibodies in the patient's serum is recommended in cases of T-cell lymphomas.

In the Dominican Republic, HTLV-1 serology and molecular confirmation in cell samples are not performed systematically in all centers, therefore a diagnostic algorithm to ease the diagnosis is proposed, aimed at countries of endemic and non-endemic areas.

The identification of HTLV-1 integrated in isolated cells or anti-HTLV-1 antibodies in the patient's serum can be especially useful to enhance the diagnosis of ATLL, both in endemic and non-endemic areas, where immigration could increase the endemicity.

Both HTLV-1 and ATLL represent little-known, underdiagnosed, and neglected entities in Latin America, thus it is justified to perform more studies and prevention strategies in endemic regions.

CAPITULO I

Introducción

**Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1): Patogenia,
Transmisión, Enfermedades Asociadas, Epidemiología y Prevención**

(Ver Artículo en Anexo 1)

1. Introducción:

La Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA) fue descrita por primera vez en Kyushu, una isla al suroeste de Japón, por Takatsuki y cols,^{1,2} pero no fue hasta unos años más tarde, en 1979, cuando investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda identificaron el Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1) en una muestra de linfoma T cutáneo, que posteriormente denominaron LLTA.^{3,4} Esta fue la primera vez que se estableció un vínculo entre un retrovirus y una neoplasia en humanos.⁴

Poco después de descubrirse la asociación entre el HTLV - 1 y la LLTA, investigadores de Japón y Estados Unidos iniciaron varios estudios sobre su origen y distribución.⁵ A principios de la década de 1980, habían evidenciado que Japón era un área altamente endémica para el HTLV-1; sin embargo, se demostró que el país tenía una distribución desigual de portadores de HTLV-1, con mayor prevalencia en la región suroeste. La causa de esta peculiar distribución aún está en discusión.⁵

El HTLV-1 también se asocia al trastorno neurológico progresivo conocido como Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada al HTLV (PET/HAM). Además, los pacientes infectados también tienden a presentar formas más graves de enfermedades infecciosas como la estrongiloidiasis y la tuberculosis.^{6,7} Sin embargo, la LLTA es la entidad más grave relacionada con HTLV-1, con muy mal pronóstico y baja tasa de remisión con los actuales tratamientos.⁸ Se estima que, aproximadamente, el 5% de los pacientes infectados por HTLV - 1 desarrollarán LLTA en algún momento de sus vidas.⁸

1.1 Estructura y replicación viral

El HTLV-1 es un retrovirus complejo perteneciente al género Deltaretrovirus. Los retrovirus complejos, incluidos los lentivirus como el VIH, tienen varias proteínas que requieren un procesamiento transcripcional más complejo que los retrovirus simples.⁹ El genoma vírico está compuesto por los genes retrovirales gag, pro, pol y env, los cuales codifican algunas proteínas estructurales virales.⁹ El gen gag codifica las proteínas Matrix (MA), Capsid (CA) y Nucleocapsid (NC). El gen pro codifica una proteasa viral que se encarga de facilitar la maduración de las partículas virales. El gen pol codifica la Transcriptasa Inversa (RT), la RNaseH (RH) y la Integrasa (IN). El gen env codifica la unidad de superficie gp46 (SU) y la unidad transmembrana gp21 (TU). Además, presenta la región pX, que contiene los genes de seis proteínas accesorias virales: Tax, Rex, p12^I, p13^{II}/p8, p30^{II} y la proteína Basic Zipper Factor (HBZ).⁹

El HTLV-1 tiene dos cadenas sencillas de ARN proviral que en sentido positivo codifican la mayoría de las proteínas estructurales y en sentido negativo o anti-sentido codifican p12(p8), p30, p13 y HBZ.⁹ Los marcos de lectura del HTLV-1 contienen dos secuencias de Repetición Terminal Larga (RTL) con tres componentes: una región 3' (U3) única, una región (R) repetida y una región 5' (U5) única (Figura1).⁹

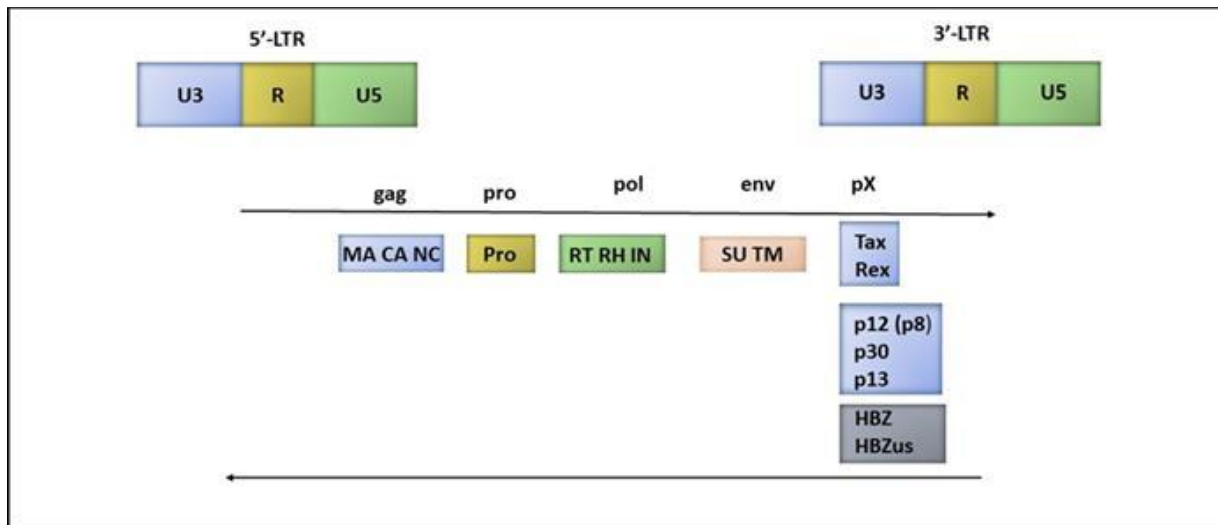


Figura 1. Esquema del genoma del HTLV-1: La Repetición Terminal Larga (LTR) presenta una región única de 3 '(U3), una región repetida (R) y una región única de 5' (U5). El ARN del virus contiene dos sentidos de lectura, uno en sentido positivo y otro en sentido negativo o anti-sentido. En la cadena en sentido positivo el gen gag codifica las proteínas Matrix (MA), Capsid (CA) y Nucleocapsid (NC); el gen pro codifica la proteína Pro; el gen pol codifica la transcriptasa inversa (RT), RNaseH (RH) e integrasa (IN); y el gen env codifica la Unidad de superficie gp46 (SU) y la Unidad transmembrana gp21 (TM). Además, la región pX contiene los genes de seis proteínas accesorias virales: Tax, Rex, p12, p13 / p8, p30 y las proteínas Basic Zipper Factor (HBZ) y Unsplied HBZ (HBZus) de la hebra antisentido. Modificado de Hoshino H et al. *Front Microbiol* 2012.⁹

El HTLV-1 tiene principalmente tropismo por las células CD4 +, pero también puede infectar células CD8 +, linfocitos B, células dendríticas, monocitos y células endoteliales.⁹ El virus tiene la capacidad de unirse y fusionarse con las células diana. La unión comienza cuando la subunidad de superficie (SU) de la glicoproteína de la envoltura (Env) del HTLV-1 interactúa con tres receptores de superficie celular: el transportador de glucosa (GLUT1), el Proteoglicano de Sulfato de Heparina (PGSH) y el receptor de VEGF-165, neuropilina-1 (NRP- 1). Estos receptores están ampliamente distribuidos en las células diana.¹⁰

Tras la unión y fusión del virus a la célula diana, el ARN viral se libera al citoplasma y se convierte en ADN bicatenario (*double-stranded DNA*, dsDNA) mediante transcripción inversa.¹⁰ Luego, el dsDNA se integra en el genoma nuclear del huésped. Este provirus es transcrito por la ARN polimerasa II.¹⁰ Posteriormente, el ARNm viral se exporta desde el núcleo al citoplasma,¹⁰ las proteínas virales se traducen y transportan a la membrana plasmática con dos copias de ARN genómico, que en el sitio de gemación del virus en la membrana plasmática forman una partícula viral y, finalmente, estas partículas en gemación se liberan de la superficie celular, experimentando un proceso de maduración por la acción de proteasas virales (Figura 2).¹⁰

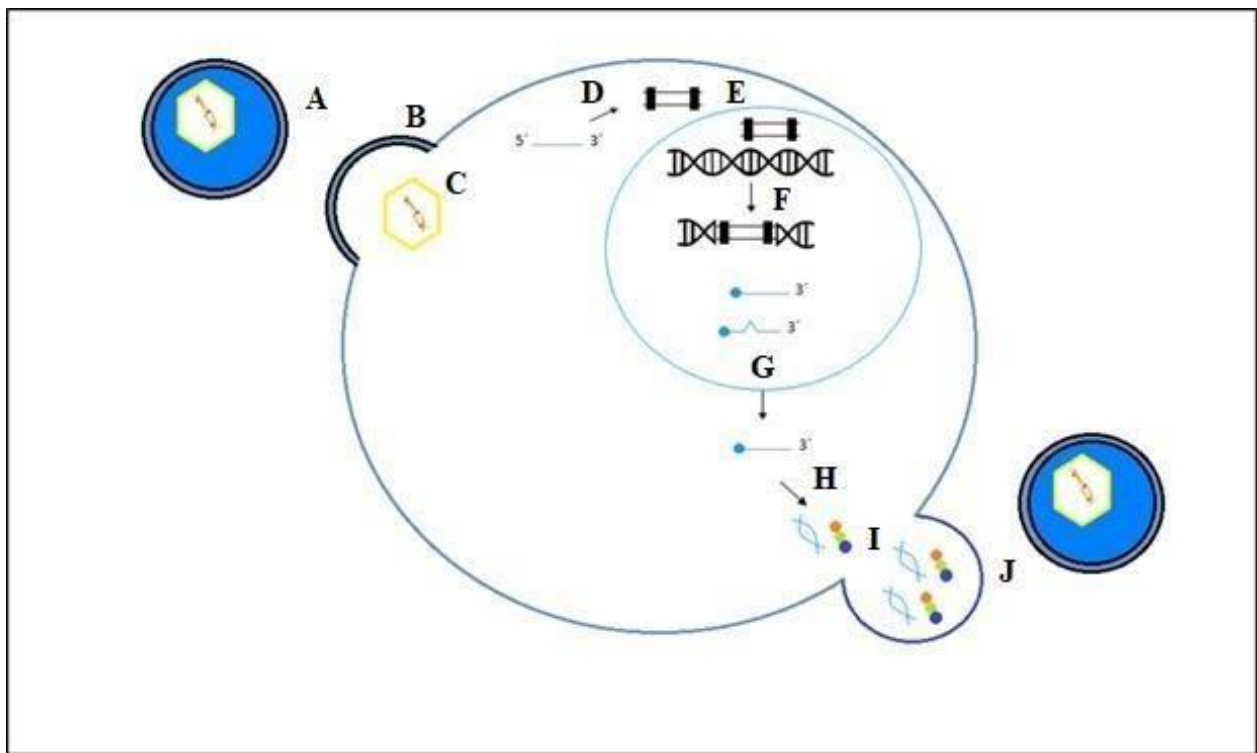


Figura 2. Ciclo de vida del HTLV-1: A. El virión HTLV-1 interactúa con los receptores de la superficie de la célula diana (GLUT1 / HSPG / NRP-1). B. Posteriormente, se une y se fusiona con la célula. C. Después de la fusión, el núcleo viral que contiene el ARN genómico viral (*genomic RNA*, gRNA) se libera al citoplasma. D. Durante y / o

después de la entrada, el gRNA se somete a una transcripción inversa para convertirse en ADN bicatenario (dsDNA). E. El dsDNA luego se transporta al núcleo y se integra en el genoma del hospedador. F. A continuación, el provirus se transcribe mediante la ARN polimerasa II. G. Los ARN mensajeros (ARNm o *messenger RNA*, mRNA) virales se exportan desde el núcleo hasta el citoplasma. H. Las proteínas virales son luego traducidas en la célula huésped, y las proteínas Gag, Gag-Pol y Env se transportan a la membrana plasmática junto con dos copias del gRNA. I. Estas proteínas virales y gRNA se ensamblan a lo largo de la membrana plasmática para formar una partícula viral inmadura. J. La partícula se libera de la superficie celular y se somete a un proceso de maduración mediante la acción de la proteasa viral, que escinde las poliproteínas virales para formar una partícula de virus madura e infecciosa. Modificado de Martin J et al. *Virus*2016.¹⁰

1.2 Transmisión viral

La transmisión del HTLV-1 se produce principalmente a través del contacto célula-célula, a diferencia de otros retrovirus, que se propagan de manera más efectiva a través de viriones libres.¹¹ Pocos estudios han comparado la transmisión celular a partir de partículas virales libres con la transmisión por transferencia del virus de célula a célula. Sin embargo, estos sugieren que la infección mediante partículas virales en forma libre es menos eficiente debido a que las barreras celulares específicas impiden la propagación eficaz.^{12,13} Por el contrario, la propagación viral por contacto directo de célula a célula se ve menos afectada por estas barreras.¹⁴ Como consecuencia, los viriones libres de HTLV-1 son poco infecciosos para la mayoría de células y apenas se detectan en el plasma sanguíneo.¹⁵ En conclusión, la transmisión eficaz de viriones necesita células vivas infectadas.

El virus puede transmitirse a través de tres vías: vertical (principalmente a través de la lactancia), sexual y parenteral.¹⁶ Estas se discutirán ampliamente en la siguiente sección. El HTLV-1 requiere del contacto célula-célula en todas las vías de transmisión para infectar al mayor número de células posible. Para lograr este propósito, las células infectadas deben evadir la vigilancia inmunológica y promover la proliferación celular en el huésped.¹⁶

1.2.1 Entrada viral

La entrada del virus por vía parenteral ocurre directamente a través de una célula infectada o un virión libre. No obstante, la transmisión eficaz a través de esta vía requiere la transferencia de virus de célula a célula. En el caso de la transmisión por vía lactancia materna y por relaciones sexuales, el virus atraviesa la barrera de la mucosa e infecta posteriormente a las células inmunes de la mucosa directamente o mediante Células Presentadoras de Antígeno (CPA).¹⁶ El virus puede atravesar la barrera de la mucosa a través de varios mecanismos.¹⁶ (Figura 3):

- **Transmigración de macrófagos infectados con HTLV-1:** los macrófagos infectados transmigran a través del epitelio (en casos de transmisión sexual o a través de la leche materna).
- **Transcitosis de partículas virales:** en este proceso un virión se incorpora a una vesícula y se transfiere desde la superficie apical a la basal de una célula epitelial.
- **Liberación de viriones recién producidos de la superficie basal de una célula epitelial infectada:** el HTLV-1 infecta una célula epitelial y produce nuevos viriones que luego se liberan a través de la superficie basal.
- **Entrada de células infectadas con HTLV-1 a través de una mucosa dañada:** las células infectadas pueden entrar en lugares donde la integridad de la mucosa está dañada.

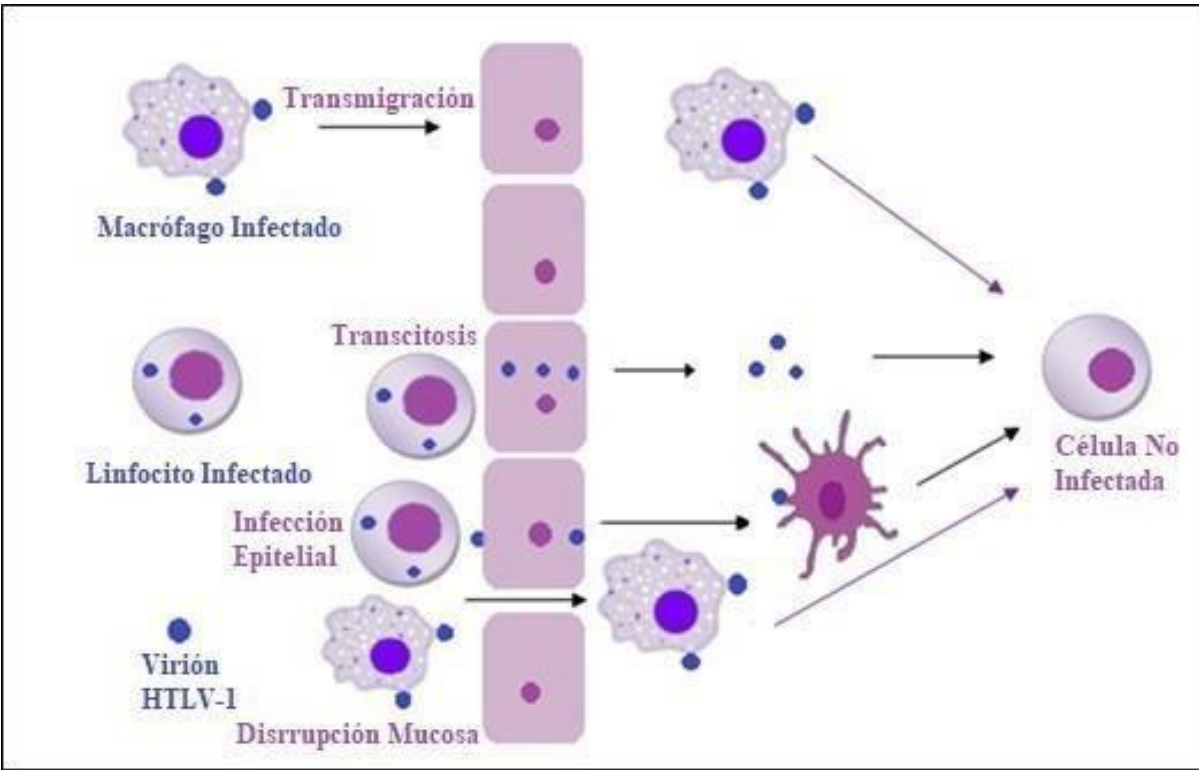


Figura 3. Esquema de posibles mecanismos de entrada viral: trans migración de macrófagos infectados con HTLV-1, transcitosis de partículas virales, liberación de viriones recién producidos desde la superficie basal de las células epiteliales infectadas y traspaso de células infectadas con HTLV-1 a través de una mucosa dañada. Modificado de Carpentier A et al. *Viruses* 2015.¹⁶

1.2.2 Difusión viral

Después de la infección primaria, el HTLV-1 se replica por transmisión de célula a célula y expansión clonal.¹⁴ La transmisión celular de viriones implica diferentes mecanismos: sinapsis virológica, conductos celulares y ensamblajes virales extracelulares (Figura 4).¹¹

La Sinapsis Virológica (SV) es un mecanismo de contacto de célula a célula que promueve la transmisión viral. Se produce entre las células infectadas y las células diana y aumenta la eficiencia de transmisión, limitando al mismo tiempo la exposición del virus a los mecanismos de defensa del

huésped.^{15,17} La SV es un espacio virtual que se produce cuando la célula infectada con HTLV-1 entra en contacto con una célula no infectada, por interacción de proteínas de ambas células. Después de este proceso, el Centro Organizador de Microtúbulos (COMT) se reorienta hacia la SV, los virus entran en la hendidura sináptica e interactúan con los receptores celulares. Finalmente, los virus generados ingresan a la célula huésped.¹⁵⁻¹⁷

Otro mecanismo de transmisión de célula a célula es a través conductos celulares. Los conductos celulares son extensiones de la membrana de una célula infectada o no infectada. Estos forman interacciones entre ellos o con otra célula¹⁸.

La transmisión de célula a célula se produce, además, mediante el ensamblaje viral extracelular, cuando los viriones del HTLV-1 permanecen unidos a la superficie de la célula infectada dentro de una matriz formada por componentes extracelulares.¹⁹

También la infección por HTLV-1 puede ser mediada por viriones libres, a través de la interacción de las células dendríticas con las células diana.²⁰

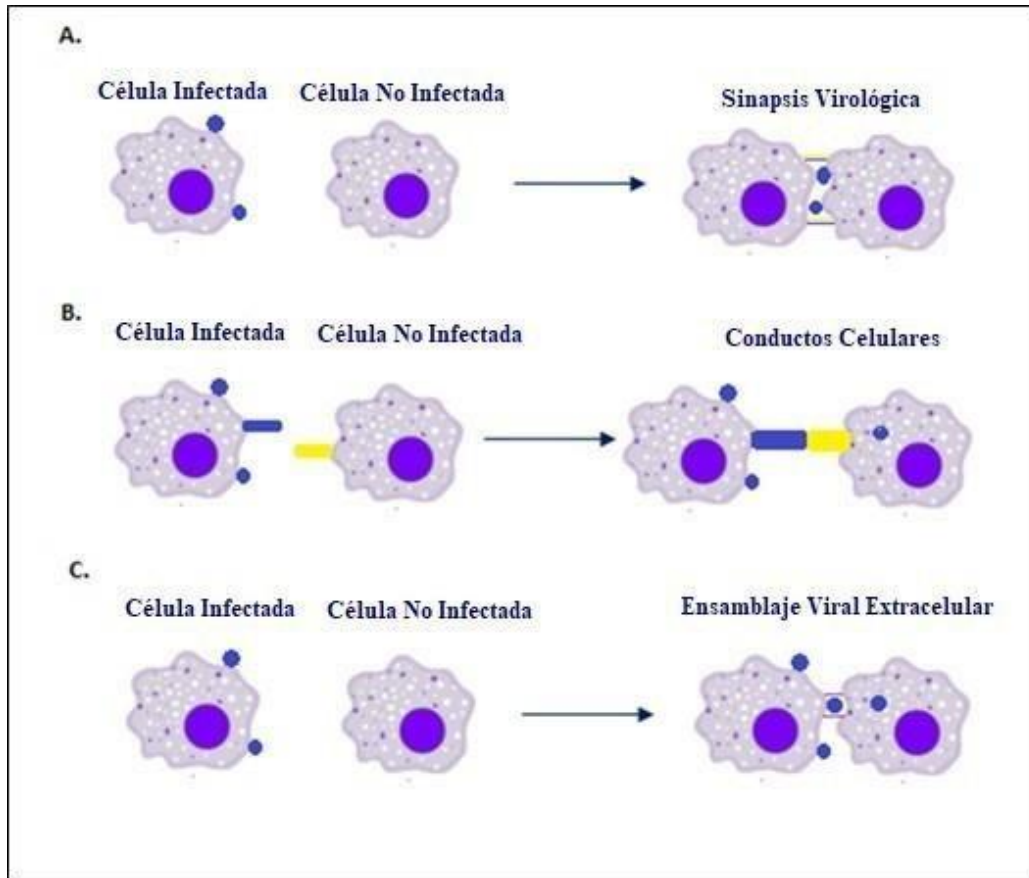


Figura 4. Transmisión de célula a célula del HTLV-1. Esquema de posibles mecanismos: A. Sinapsis virológica: una célula infectada contacta con otra no infectada mediante la interacción entre sus proteínas. B. Conducto celular: extensiones de la membrana de una célula infectada o no infectada que forman interacciones celulares. C. Ensamblaje Viral Extracelular: los ensamblajes virales extracelulares se adhieren a las células no infectadas produciéndose la transmisión viral. Modificado de Pique C et al. *Front Microbiol* 2012.¹¹

1.2.3 Persistencia viral

El HTLV-1 puede permanecer en el organismo mediante dos mecanismos en diferentes etapas de la infección. La primera etapa es la infección aguda, cuando se produce la transmisión de célula a célula, y la segunda, la etapa crónica, cuando el virus persiste por expansión clonal.^{21,22} En la etapa crónica,

los individuos infectados por HTLV-1 presentan clones de un gran número de células infectadas con el mismo sitio de integración, lo que sugiere que estas provienen de una sola célula infectada.^{21,22}

Además, los estudios han demostrado que clones específicos puede persistir durante años en un individuo infectado, lo que indica que, en lugar de diseminarse de una célula a otra, el virus persiste en el organismo a largo plazo mediante la replicación mitótica de las células infectadas.²²⁻²⁴

1.3 Vías de Transmisión

Como se mencionó anteriormente, el HTLV-1 se puede transmitir a través de tres vías: transmisión de madre a hijo, contacto sexual y a través de sangre o hemoderivados infectados con HTLV-1.

1.3.1 Transmisión Materno-Infantil

La transmisión de madre a hijo puede producirse a través de la placenta, por vía perinatal o por lactancia.²⁵ No obstante, la evidencia sugiere que las transmisiones transplacentarias y perinatales son poco frecuentes.^{26,27} Por tanto, la mayoría de los casos de transmisión de madre a hijo se producen por ingesta de leche materna. Los viriones libres no suelen detectarse en la leche materna, por lo que la transmisión a través de células infectadas es mucho más plausible. De hecho, diferentes tipos de células que se encuentran en la leche materna como linfocitos, macrófagos y células epiteliales de las glándulas mamarias pueden ser susceptibles a la infección por HTLV-1.²⁸⁻³² El sitio anatómico de entrada del virus no se conoce completamente, pero las amígdalas palatinas y el intestino podrían ser posibles opciones, ya que son ricos en células diana, como los linfocitos.³² El mecanismo del HTLV-1 para atravesar epitelio no se comprende completamente. Las células enterocíticas humanas podrían ser susceptibles a la infección por HTLV-1, o bien la transmisión podría ocurrir mediante el mecanismo

de transcitosis de los viriones del HTLV-1 que cruzarían la barrera epitelial e infectarían a las células dendríticas.³²

1.3.2 Transmisión sexual

Aún quedan muchas interrogantes sin respuesta sobre la transmisión sexual del HTLV-1. Hay pocos estudios sobre el sexo afectado con mayor frecuencia. Los estudios iniciales sugirieron que la transmisión de mujer a hombre de HTLV-1 era mucho más frecuente que la transmisión de hombre a mujer, pero posteriormente se demostró que esta diferencia no era tan significativa como se pensaba anteriormente y que la transmisión de hombre a mujer podría desempeñar un papel más importante.³³

La transmisión sexual requiere la entrada a través de una barrera mucosa. El virus podría transmitirse a través de una mucosa dañada o infectada, o mediante transcitosis a través de las células epiteliales. En consecuencia, la transmisión de hombre a mujer es más eficaz en los casos de hombres con antecedentes de abrasiones o úlceras en el pene.³⁴ Sin embargo, el semen también contiene varias células que podrían ser infectadas por HTLV-1, como las células T CD4 +, macrófagos y células dendríticas que pueden tener un papel en la transmisión sexual.³³ Con respecto a la transmisión de mujer a hombre, en las mujeres infectadas por HTLV-1 se han detectado con frecuencia células infectadas en las secreciones inflamatorias y en el carcinoma de cuello uterino.³⁴ Existen muy pocos estudios y muchos interrogantes sobre los mecanismos de transmisión sexual del HTLV-1. Por lo tanto, se necesitan más investigaciones para lograr datos más precisos.

1.3.3 Transmisión a través de la sangre

La transmisión sanguínea puede ocurrir a través de transfusión de sangre total o derivados celulares sanguíneos y en el contexto de compartir agujas entre usuarios de drogas intravenosas. En el caso de

la transmisión sanguínea, no es necesario atravesar una barrera mucosa, las células infectadas pueden transmitir el virus directamente de forma libre. Sin embargo, al igual que con otras vías de transmisión, la transmisión de célula a célula es también la forma más eficaz de transmitir el virus a través de la sangre. Un estudio que comparó la transmisión viral después de la transfusión de plasma de individuos con diferentes retrovirus humanos mostró que la seroconversión ocurrió en el 89% de las personas que recibieron plasma de donantes infectados por VIH-1, pero en ninguno de los que recibieron plasma de individuos infectados con HTLV-1 o HTLV-2.³⁵

Es de interés la relación de la transmisión con la inflamación y la malignidad. Varios estudios sugieren que las personas que adquieren HTLV-1 por vía sanguínea son más propensas a desarrollar trastornos inflamatorios.³⁶ Además de algunos factores que pueden modificar esta probabilidad, como la edad de infección, cantidad de virus y respuesta inmune, esto implica que el mecanismo de infección podría afectar a diferentes poblaciones celulares y podría ser determinante para desarrollar una enfermedad inflamatoria o neoplásica.^{37,38}

1.4 Enfermedades Asociadas al HTLV-1

El HTLV-1 es el agente causal de dos entidades claramente relacionadas con el virus: Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA) y Paraparesia Espástica Tropical (PET). Además, se ha asociado otras enfermedades inflamatorias como la uveítis, dermatitis, alveolitis y enfermedades infecciosas como la estrongiloidiasis y la tuberculosis.³⁹

1.4.1 Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA)

La LLTA es una neoplasia maligna de células T altamente agresiva que afecta a las células T CD4 + infectadas por HTLV-1. Tiene cuatro subtipos clínicos: Agudo, Linfomatoso, Crónico y Quiescente.⁴⁰ Esta clasificación se basa en criterios diagnósticos como linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia, hipercalcemia, infiltración de órganos y afectación cutánea. Dependiendo del subtipo de LLTA, los pacientes pueden presentar numerosos signos y síntomas, como fiebre, tos, ictericia, ascitis, derrame pleural e infecciones oportunistas.⁴⁰ El mecanismo exacto de la patogénesis de la LLTA no está completamente claro, aunque se considera un proceso de carcinogénesis de múltiples pasos en el que la infección por HTLV-1 representa el primero de ellos. Diversos eventos contribuyen a la transformación de las células T infectadas con HTLV-1.⁴¹ La LLTA surge como resultado de una proliferación clonal de células infectadas con HTLV-1, con una transformación maligna progresiva. Las proteínas reguladoras virales de HTLV-1, Tax, Rex y HTLV-1 Basic Zipper Protein (HBZ) desempeñan funciones importantes en el proceso oncogénico, promoviendo la persistencia viral, la estimulación del crecimiento y el desarrollo de tumores.⁴¹

De acuerdo con Philip S et al., la mayoría de las células infectadas por HTLV-1 expresan fuertemente Tax y Rex. En esta situación, HBZ es insuficiente para bloquear la acción de Tax y Rex. De esta manera, las proteínas estructurales de HTLV-1 se expresan abundantemente y se producen partículas virales. En estas células, Tax activa crónicamente al NF- κ B (Factor Nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), lo que desencadena una respuesta de senescencia celular. Sin embargo, una pequeña fracción de las células infectadas con HTLV-1 alberga ADN proviral latente. En estas, los niveles de expresión de Tax/Rex son bajos y la inducción de senescencia por Tax, junto con la exportación nuclear de ARNm viral por Rex, serían inhibidas por HBZ. Como tal, no se

expresan proteínas estructurales virales y estas células infectadas de forma latente experimentan una expansión mitótica posiblemente impulsada por Tax y HBZ.⁴¹

De este modo, aproximadamente el 98% de las células HeLa infectadas por HTLV-1 en cultivo se vuelven senescentes. Sin embargo, cuando los niveles de Tax/Rex son bajos, HBZ inhibe la activación de NF- κ B y, como consecuencia, la senescencia. Algunas células infectadas experimentan expansión mitótica, permaneciendo en latencia en portadores asintomáticos. Otras células, presumiblemente premalignas, continúan evolucionando, impulsadas por la adquisición de anomalías genéticas que, en última instancia, dan lugar a LLTA (figura 5).⁴¹

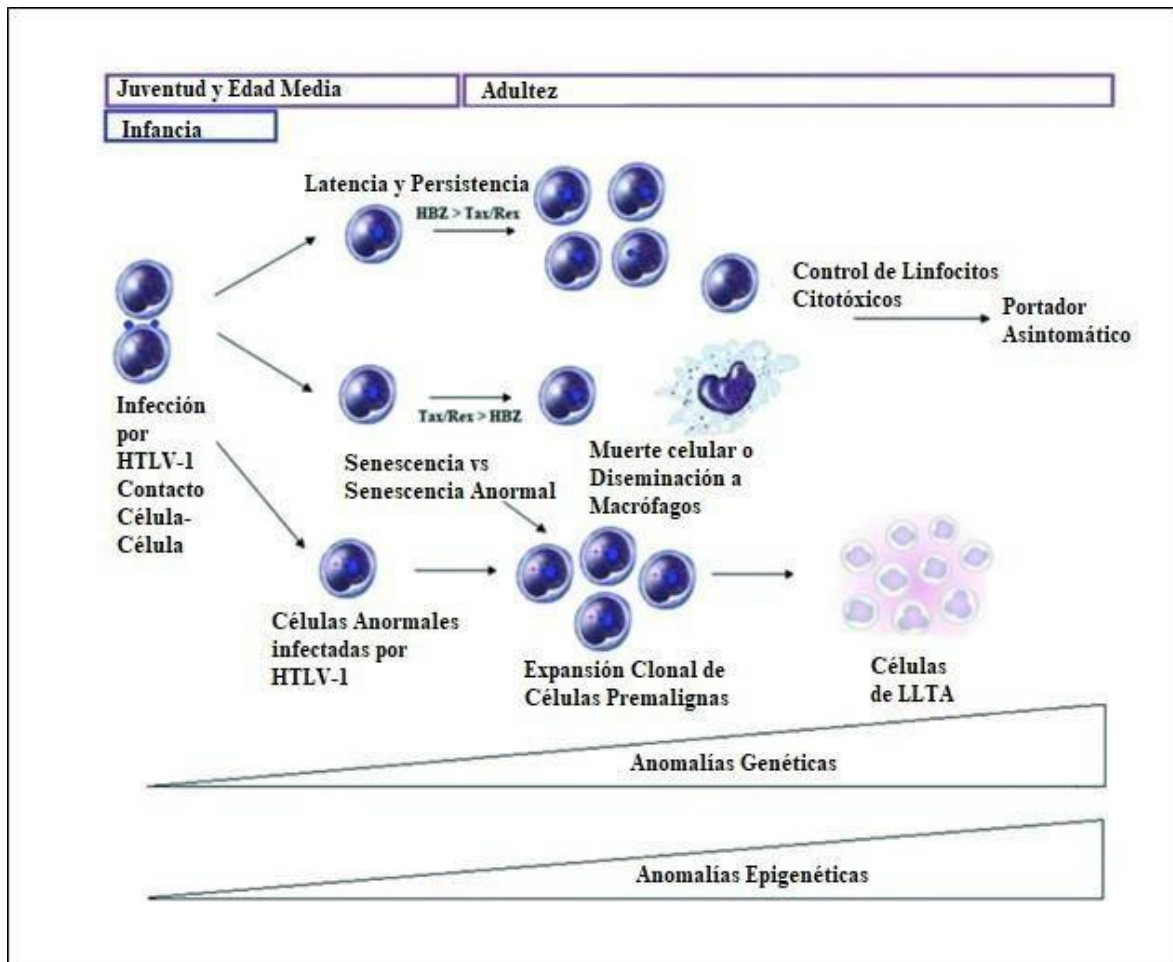


Figura 5. Representación esquemática de la infección por HTLV-1 (contacto de célula a célula) y la persistencia viral. Las células infectadas pueden volverse latentes o conducir a la senescencia, dependiendo de la expresión de HBZ y Tax/Rex. Cuando los niveles de Tax/Rex son bajos, la activación de NF-κB y la senescencia son inhibidas por HBZ y algunas células infectadas experimentan expansión mitótica, permaneciendo en latencia en portadores asintomáticos. El alto nivel de expresión de Tax/Rex en las células infectadas anula a HBZ para promover la replicación viral y las células se vuelven senescentes. Finalmente mueren o son fagocitadas. El proceso alterado conduce a la expansión clonal y la progresión a malignidad, favorecida por anomalías genéticas y epigenéticas. Basado en estudios de células HeLa, Philip S et al.⁴¹

Estudios recientes sobre la leucemogénesis de la LLTA sugieren que la hipermetilación del ADN podría contribuir al desarrollo de la neoplasia, y esto, a su vez, se ve sustentado por la efectividad de los agentes hipometilantes en modelos de xenoinjerto.^{42,43} En uno de estos estudios se identificaron 22 genes regulados negativamente debido a la hipermetilación en las células T infectadas con HTLV-

1.⁴³ Además, se evidenció una inhibición del crecimiento tumoral con el uso de agentes hipometilantes profármacos de la Decitabina (OR-1200 y OR-2100) en xenoinjertos de tumores implantados con células infectadas por HTLV-1. Estos resultados indican que la hipermetilación del ADN es funcionalmente importante para la leucemogénesis de la LLTA y podría ser un objetivo terapéutico eficaz.^{42,43}

No obstante, se necesitan más estudios para conocer el proceso que conduce a la expansión clonal y a la progresión a malignidad, así como las anomalías genéticas y epigenéticas que conducen a la LLTA.

Una vez producida la enfermedad, el tratamiento de la LLTA se basa en quimioterapia, que consiste en CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona) o tratamientos similares a CHOP. También se consideran Zidovudina e IFN- α y en casos seleccionados se utiliza el Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (Alo-TPH) después de la quimioterapia.⁴⁴

1.4.2 Paraparesia Espástica Tropical (PET)/Mielopatía Asociada a HTLV-1 (HAM)

El HTLV-1 produce una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central conocida como Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatía Asociada a HTLV-1 (PET/MAH).⁴⁵ Los pacientes con PET/MAH pueden presentar signos y síntomas neurológicos como debilidad de las extremidades inferiores, dolor lumbar y disfunción intestinal y vesical, como resultado de lesiones de la médula espinal y pérdida de mielina. Algunos estudios sugieren una acumulación de linfocitos T específicos de HTLV-1 en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).⁴⁵ Estos linfocitos pueden destruir a las células infectadas con HTLV-1, pero, al mismo tiempo, liberan citocinas inflamatorias como el IFN- γ que pueden afectar a las células gliales y las neuronas.⁴⁶

El tratamiento se centra en el manejo de las manifestaciones clínicas con terapia antiinflamatoria, que incluye corticosteroides. El IFN- α y el IFN β 1 representan actualmente tratamientos con resultados limitados, por lo que se necesitan más estudios en esta área.⁴⁷

1.4.3 Otras entidades clínicas asociadas a HTLV-1

Además de la LLTA y la PET/MAH, la infección por HTLV-1 se asocia con enfermedades inflamatorias como uveítis, alveolitis, conjuntivitis, síndrome de Sicca, queratitis intersticial, dermatitis infecciosa (eccema crónico recurrente), artritis, miositis, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y polineuropatías.⁴⁷

Las infecciones oportunistas asociadas, como la tuberculosis, se desarrollan a menudo en pacientes con LLTA, debido a su estado inmunodeprimido y al tratamiento asociado.⁴⁷

La infección diseminada por *Strongyloides stercoralis* en el contexto de la infección por HTLV-1 se debe, probablemente, a la disminución de la secreción de IgE que potencia la respuesta antihelmíntica.^{47,48}

La infección por HTLV-1 se considera, por tanto, un factor de riesgo de diseminación de *S. stercoralis*. Esta infección parasitaria se ha relacionado con la expansión clonal de HTLV-1 en individuos asintomáticos.⁴⁸ Del mismo modo, los individuos infectados por HTLV-1 con dermatitis infecciosa tienen un aumento de clones positivos para HTLV-1, por lo que podría ser apropiado tratar la infestación por *S. stercoralis* y la dermatitis infecciosa en individuos infectados con HTLV-1, con el fin de reducir el riesgo de expansión clonal.⁴⁸

1.5 Diagnóstico Microbiológico

Los métodos de diagnóstico para estudiar la infección por HTLV-1 incluyen una prueba de detección inicial, como el Ensayo de Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) o la Aglutinación de Partículas (AP). Esta se sigue de una segunda prueba de confirmación: Western Blot (WB) o Inmunoensayo de Línea (INNO-LIA). También podría utilizarse la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) cualitativa y cuantitativa.^{49,50} El WB es la prueba de referencia para la confirmación de la infección por HTLV-1.⁵⁰ La PCR, realizada en células mononucleares de sangre periférica también puede utilizarse como prueba de confirmación. No obstante, no suele usarse por ser costosa y requerir personal más especializado.⁵⁰

En conclusión, las pruebas de anticuerpos representan la mejor opción para el diagnóstico de rutina.⁵¹ Estudios realizados en diferentes kits de ELISA para evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas, evaluaron tres kits (Murex HTLV 1/2, Anti-HTLV-1/2 SYM Solution y Gold ELISA HTLV-1/2) y mostraron una sensibilidad del 100% para todos ellos, pero diferente especificidad (92- 98,1% - 99,5%, respectivamente).⁵¹

A pesar de la mejoría en la especificidad de los ensayos de WB, los patrones serológicos indeterminados siguen siendo un problema en la detección de rutina de los bancos de sangre de Europa, América y África, y podría dificultar los análisis comparativos entre estudios epidemiológicos.⁵¹ Los ensayos de WB utilizan proteínas recombinantes específicas para las glicoproteínas Env de HTLV-I/II incorporadas en las tiras de WB, diferenciando entre HTLV-1 y HTLV-2. La sensibilidad del WB es del 97,1% con una especificidad del 97,5%.⁵²

Otra prueba para confirmar el HTLV-1 es la INNO-LIA. Este ensayo serológico muestra resultados para la mayoría de las muestras consideradas indeterminadas o positivas con ELISA, pero no tipificables en los ensayos WB. Algunos estudios han comparado WB con INNO LIA y PCR. Se necesitan, sin embargo, datos con una población mayor para obtener conclusiones definitivas.⁵³

1.6 Estrategias de Prevención

Las estrategias de prevención para evitar la infección por HTLV-1 y sus enfermedades asociadas en países endémicos deben centrarse en las vías de transmisión.⁵⁴

1.6.1 Prevención de la transmisión vertical

Como se mencionó anteriormente, la transmisión materno-infantil se puede producir por vía transplacentaria, perinatal o a través de la lactancia. Sin embargo, la transmisión transplacentaria y perinatal son poco frecuentes y la mayoría de los casos de transmisión materno-infantil se producen por la ingesta de leche materna.⁵⁵ La detección prenatal del HTLV-1 debe emplearse en áreas endémicas, ofreciendo información detallada sobre el virus, la Transmisión Materno-Infantil (TMI) y las estrategias de alimentación infantil. Las recomendaciones para evitar la TMI incluyen el uso de

alimentación con fórmula exclusiva o la lactancia materna durante un máximo de 6 meses, excepto para los lactantes de alto riesgo, como los prematuros o los que viven en países en vía de desarrollo con riesgo de desnutrición. En estos casos, la lactancia materna está justificada. Además, se recomienda realizar la prueba para detectar anticuerpos contra el HTLV-1 en el niño a los tres años.⁵⁵

1.6.2 Transmisión por vía sanguínea

La transfusión de sangre es otra posible vía de transmisión y se considera un riesgo importante para el desarrollo de PET/MAH.⁵⁵ El cribado del donante de sangre es una estrategia de prevención eficaz para la transmisión del HTLV-1. En el caso de áreas no endémicas de HTLV-1, el riesgo de infección por HTLV-1 podría aumentar en algunas poblaciones de donantes seleccionadas, como inmigrantes de áreas endémicas, y se deben establecer políticas para el reclutamiento selectivo de donantes.⁵⁵

1.6.3 Transmisión sexual

Las recomendaciones y el asesoramiento para prevenir las infecciones de transmisión sexual incluyen el uso de preservativos y evitar las múltiples parejas sexuales y desconocidas. El acceso a información correcta sobre la infección por HTLV-1 y el asesoramiento adecuado es esencial porque los candidatos a donantes de sangre y las personas sexualmente activas suelen ser asintomáticos.⁵⁵

1.7 Determinantes de Progresión de LLTA en portadores del HTLV-1

Los determinantes de la progresión de la LLTA en portadores del HTLV-1 han sido investigados en diversos estudios epidemiológicos y clínicos.⁵⁵

Como su propio nombre indica, la LLTA suele afectar a adultos, por lo que se han realizado estudios sobre la edad en el momento de diagnóstico. En Japón, es de aproximadamente 65 años,^{55,56} sin embargo, la edad promedio de LLTA en Jamaica es alrededor de los 40 años.^{55,57}

Además, se ha observado que los pacientes con LLTA en su mayoría adquieren la infección durante la infancia por vía lactancia materna.⁵⁵ También se ha estudiado la predisposición genética, a raíz de estudios que sugieren que los pacientes con LLTA tienen más antecedentes familiares de LLTA que la población general.⁵⁵ Se han investigado factores genéticos del huésped, incluido el haplotipo HLA y se determinó que la frecuencia de los alelos HLA-A26, HLA-B4002, HLA-B4006 y HLA-B4801 fue significativamente mayor en los pacientes con LLTA que en los portadores asintomáticos de HTLV-1 en Japón.^{55,58}

Miyazaki y cols. realizaron un estudio en el que observaron que los portadores de HTLV-I con un título anti-HTLV-I más alto y una reactividad anti-Tax más baja podían tener un mayor riesgo de LLTA.⁵⁹ En este estudio también se objetivó que los niveles de carga proviral del HTLV-1 eran más altos en los portadores de HTLV-1 que desarrollaron LLTA que en los portadores de HTLV-1 asintomáticos.⁵⁹ En un estudio prospectivo con 1.218 portadores asintomáticos de HTLV-1, 14 individuos desarrollaron LLTA y se determinó que los 14 pacientes tenían una carga proviral basal más alta. Ninguno de los portadores con una carga proviral inicial menor de 4 copias/100 células mononucleares de sangre periférica desarrollaron LLTA.^{55,60}

1.8 Tratamiento de la Infección por HTLV-1

1.8.1 Terapia antiviral/antibiótica

Hasta el momento no se ha descrito ningún tratamiento eficaz para el HTLV-1.⁶¹ Se han realizado diversos estudios, uno de los cuales analiza el efecto de Zidovudina más Lamivudina en cuatro pacientes infectados por HTLV-1, dos de ellos con PET/MAH y coinfectados con VIH. Se produjo una mejoría clínica con aumento y posterior disminución de la carga proviral del HTLV-1.⁶¹

Además, muchos pacientes con LLTA fueron tratados eficazmente con una combinación de Zidovudina e Interferón α (AZT/IFN α), con la adición de Trióxido de Arsénico en algunos casos.⁶² No obstante, la actividad de la Transcriptasa Inversa (TI) *in vivo* esbaja, lo que sugiere un modo clonal de replicación viral que hace que las células infectadas se vuelvan resistentes al AZT. Además, los Inhibidores de Histona Desacetilasa (HDACi) asociados al AZT previenen la infección celular *de novo*.⁶² Los HDACi/AZT producen una fuerte disminución de la carga proviral en primates no humanos infectados con STLV-1 asintomáticos, aunque desafortunadamente, hay un efecto de rebote posterior.⁶² Además, el efecto antiviral de Raltegravir sobre los portadores de HTLV-1 se analizó en un estudio con 5 individuos portadores, en los que no se produjo una reducción significativa de la carga proviral más allá de los 6 meses de tratamiento.⁶³

Un estudio prospectivo del efecto del tratamiento antibiótico transitorio en las células tumorales del Linfoma T Cutáneo mostró una asociación de éste con una mejoría clínica y disminución de la expresión de los receptores de alta afinidad de IL-2 (CD25), de la señalización STAT3 y de la proliferación celular en la piel lesionada. Esto proporciona evidencias de que un tratamiento antibiótico agresivo que inhiba las células T malignas en la piel lesionada podría ser útil para futuras terapias de la LLTA.⁶⁴ Sin embargo, son necesarias más investigaciones para obtener información concluyente.

1.8.2 Vacuna Anti-HTLV-1

Dada la gran estabilidad genética del HTLV-1, más ligada a la expansión clonal de las células infectadas que al uso de la transcriptasa inversa viral, se creyó originalmente que el desarrollo de una vacuna anti-HTLV-1 sería una tarea simple. En realidad, fue mucho más complejo. La elaboración de la vacuna anti-HTLV-1 requiere que la envoltura viral se una a los receptores celulares y provoque una respuesta inmunitaria humoral y celular en los individuos infectados.⁶⁵

Se utilizaron los virus vaccinia y adenovirus, así como las proteínas de la envoltura viral obtenidas a partir de portadores del HTLV-1 y péptidos quiméricos para inmunizar ratones, ratas, conejos y monos en la década de 1990 y principios de los 2000, en los que solo se observó protección parcial en un número limitado de animales después de la exposición a células infectadas con HTLV-1.⁶⁵⁻⁶⁸

Franchini y cols. realizaron un estudio en el que obtuvieron una vacuna a partir de la proteína de la envoltura del HTLV-1 obtenida del ADN de un portador asintomático de África Occidental para inmunizar a conejos blancos de Nueva Zelanda.⁶⁶ Esta mostró una protección inicial contra el virus, pero finalmente no fue efectiva.⁶⁶

El descubrimiento de HBZ, la cual se expresa en las células infectadas aisladas de portadores asintomáticos y en células malignas de pacientes con LLTA, podría considerarse una diana para la inmunoterapia anti-LLTA. De hecho, estudios más recientes utilizan HBZ como blanco en ratones, mostrando un efecto anti-linfoma de los linfocitos T citotóxicos dirigidos frente a HBZ, lo que indica que esta aproximación podría ser más eficaz que las estrategias convencionales.⁷⁰ De hecho, Sugata y cols. generaron un virus vaccinia recombinante con expresión de HBZ, que indujo respuestas específicas de células T en ratones y macacos. Este podría ser un péptido candidato para el desarrollo de vacunas e inmunoterapia anti-LLTA.⁷¹ También en este aspecto se necesita más investigación para obtener resultados concluyentes.

1.9 Epidemiología

HTLV tiene un origen zoonótico procedente de virus presentes en primates no humanos en África. Hay cuatro tipos conocidos de HTLV: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4.⁶⁹ El HTLV-1 es el más patógeno para los humanos, mientras que el HTLV-2 suele producir una enfermedad neurológica leve. Ambos prevalecen en todo el mundo. En cambio, HTLV-3 y HTLV-4 se han identificado solo en África Central con reservorios en simios de sus homólogos STLV-3 y STLV-4 (en este último el reservorio se ha identificado recientemente en gorila).⁶⁹

Aproximadamente entre 5 y 10 millones de personas están infectadas por HTLV - 1 en todo el mundo, aunque su número puede ser mucho mayor debido a la falta de estudios epidemiológicos en algunas áreas.^{5,72} El HTLV-1 no es considerado un virus ubicuo. Se ha observado que está presente en diferentes regiones alrededor del mundo, con zonas de alta endemicidad cercanas a otras donde apenas hay casos.^{5,72} Las áreas consideradas de mayor endemicidad incluyen la parte suroeste de Japón, la región del Caribe, determinados focos en América del Sur, algunas áreas de África intertropical (como el sur de Gabón) y del Medio Oriente (como la región de Mashad en Irán) y ciertos grupos aislados pertenecientes a la región Australo-Melanesia. En Europa se considera Rumania como zona endémica.^{5,72}

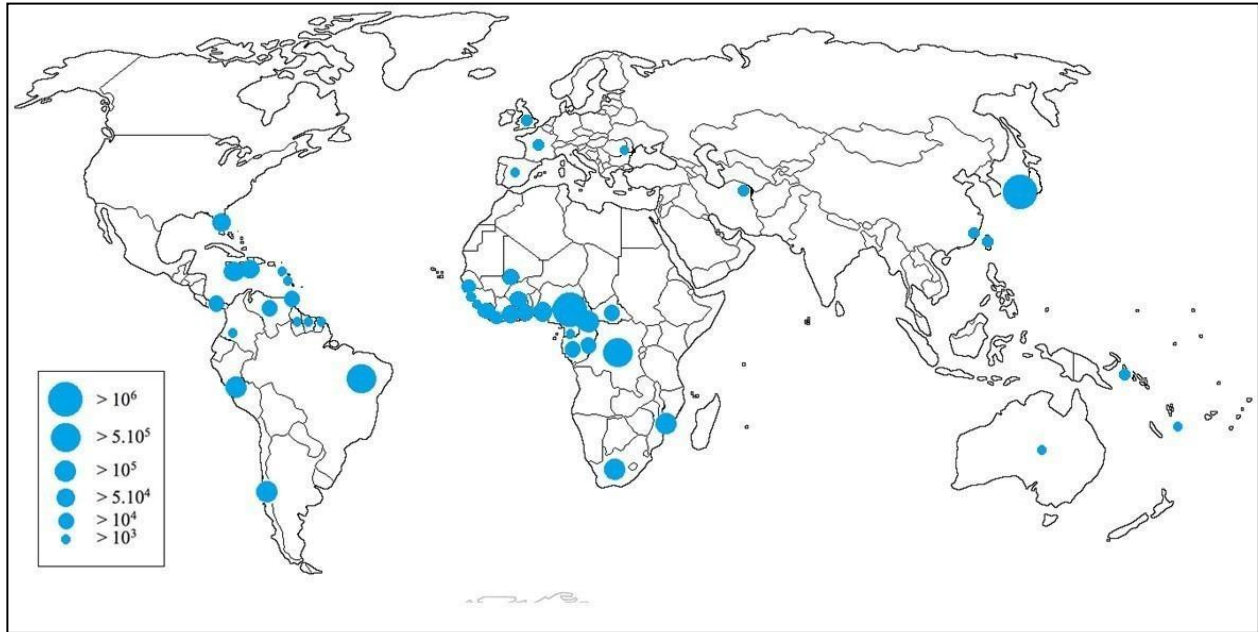


Figura 6. Distribución geográfica de los principales focos de infección por HTLV-1 a nivel mundial. Estimaciones del número de portadores infectados por HTLV-1, basadas en aproximadamente 1,5 mil millones de personas de áreas endémicas conocidas y datos epidemiológicos obtenidos de estudios en mujeres embarazadas, donantes de sangre y diferentes poblaciones adultas. En determinados países, las áreas endémicas de HTLV-1 se limitan a los residentes de ciertas regiones, como Mashad en Irán, la provincia de Fujian en China, Tumaco en Colombia y Australia Central. Imagen modificada de Gessain et al. *FrontMicrobiol*2012.⁵

Actualmente no se conoce la causa de esta particular distribución geográfica y étnica, pero de acuerdo con Gessain y cols.⁵ probablemente esté relacionada con un efecto fundador en algunos grupos, seguido de la persistencia de una alta tasa de transmisión viral. Esto podría verse facilitado por el tipo de mecanismo de transmisión mayormente utilizado por el virus (transmisión de célula a célula), que hace más efectivo el contagio a través de la lactancia materna.

Tal como se muestra en la Figura 7, el efecto fundador representa la nueva población que surge a partir de un número reducido de individuos de la población inicial. Esto muestra un modelo hipotético

de la distribución no homogénea que presenta el virus en diferentes regiones. La población inicial estaría constituida en su mayoría por individuos no portadores de HTLV-1, junto con una pequeña proporción de portadores. Posteriormente, se daría origen a otra población con una mayor proporción de portadores. Esto estaría promovido por factores que favorecieran la transmisión viral. Finalmente, surgirían dos posibles subpoblaciones: una con mayoría de individuos no portadores y/u otra con mayoría de portadores. En esta última, la elevada prevalencia de portadores estaría condicionada por la alta transmisión viral que, a su vez, dependería de factores como el tipo de población, factores de riesgo y modo de transmisión, entre otros.

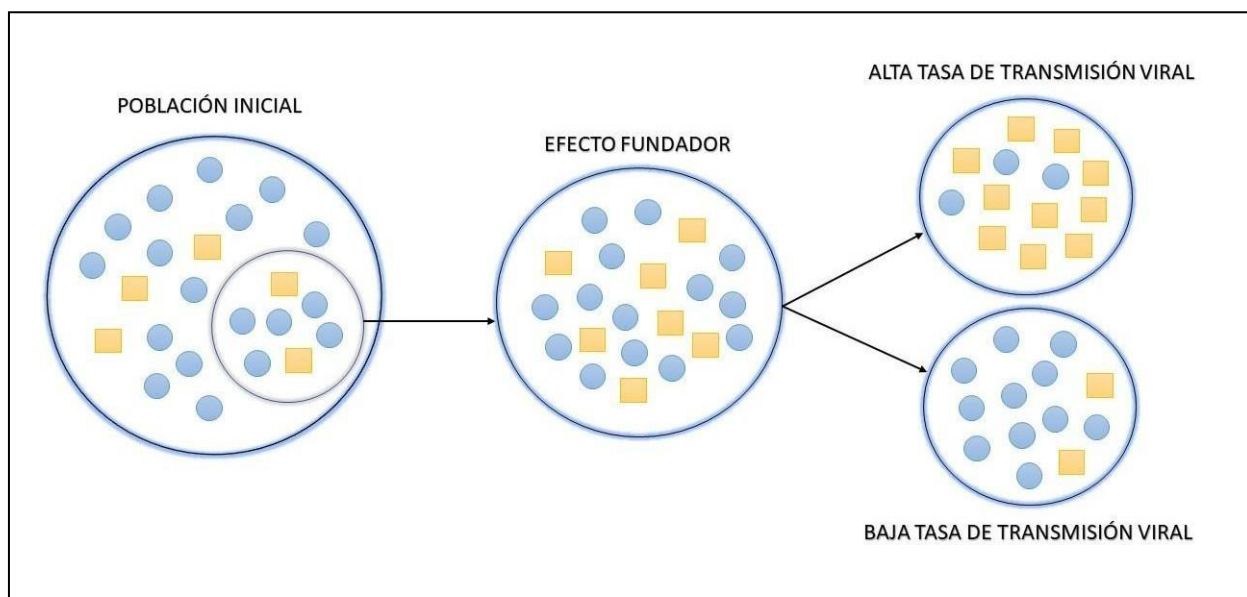


Figura 7. Modelo hipotético de distribución epidemiológica del HTLV-1: Individuos no portadores del HTLV-1, Individuos portadores. La población inicial da origen a otra población de individuos con una mayor proporción de portadores y de ésta, finalmente, surgen dos posibles subpoblaciones, una con mayoría de individuos portadores y otra con mayoría de no portadores, lo que se conoce como efectofundador.

1.9.1 Tipos de estudios epidemiológicos sobre HTLV-1

Los estudios de HTLV-1 se realizan, en su mayoría, en poblaciones de donantes de sangre, mujeres embarazadas y pacientes hospitalizados y, en menor medida, en aldeas, ciudades y regiones determinadas.

Las características epidemiológicas y demográficas de los donantes de sangre son muy variables en función del país de estudio. En determinados países pueden ser bastante representativa de la clase media; sin embargo, en otros consta en su mayoría de donantes provenientes de un estrato social más bajo. Estos, en ocasiones pueden recibir bonificación económica por donar, ser familiares o allegados de pacientes hospitalizados (donaciones por reposición) o pertenecer únicamente a determinados grupos. Por ende, la prevalencia de HTLV-1 en donantes de sangre no suele ser representativa de la prevalencia del país. Esta, probablemente, será superior a la encontrada en donantes de sangre en la mayoría de los casos.

Los pacientes hospitalizados no suelen ser, en general, de gran utilidad para estimar la prevalencia de HTLV-1, ya que estos no suelen padecer las enfermedades poco frecuentes asociadas a la infección por el virus.

Los datos basados en gestantes son más útiles para comparar la situación entre países o regiones, ya que suelen tener características comunes como, por ejemplo, pertenecer a un mismo grupo etario.

1.9.2 Origen del HTLV-1 en América Latina

Se han identificado varios subtipos geográficos de HTLV - 1: el subtipo A Cosmopolita, el subtipo B de África central, el subtipo C Australo-melanesio, el subtipo D de África central/pigmeos, y los subtipos raros (E, F, G) de África central.^{5,72}

El subtipo A Cosmopolitan comprende varios subgrupos (Transcontinental, Japonés, África Occidental, África del Norte, Afroperuano). Todos ellos han sido reportados en América Latina, lo que sugiere un origen diverso del virus.^{5,72}

De hecho, América Latina representa un escenario interesante para estudiar el HTLV-1, debido a la diversidad de origen de sus poblaciones.⁷² Estas comprenden grupos étnicos de ascendencia africana, grupos amerindios, individuos de ascendencia asiática y ascendencia europea. Todos ellos se ven afectados por HTLV-1.⁷²

Curiosamente, los diferentes orígenes étnicos se han relacionado con una variabilidad en la seroprevalencia del HTLV-1. El virus es frecuente entre las personas afrodescendientes, pero también en poblaciones indígenas.⁷² Esto podría estar relacionado con el origen del HTLV-1 en el continente americano, que actualmente se explica a través de dos hipótesis: la introducción del virus desde África a través de la trata de esclavos entre los siglos XVI y XIX, o bien hace unos 11.000 a 13.000 años durante las migraciones prehistóricas de poblaciones infectadas que cruzaron el estrecho de Bering hacia América del Norte, América Central y América del Sur.⁷² Ambas hipótesis son compatibles y podrían explicar el origen del HTLV - 1 en América Latina.

De hecho, el análisis filogenético realizado en momias andinas de alrededor de 1.500 años de antigüedad mostró que los clones de HTLV-1 eran similares a los de los amerindios actuales de América del Sur (subgrupo transcontinental), estrechamente relacionados con los Ainu del norte de Japón y algunos subgrupos asiáticos mongoloides. Esto indica que la cepa HTLV-1 de la momia andina podría haberse originado a partir de los paleo-mongoloides asiáticos, siendo transportada a América del Sur durante las migraciones humanas desde Asia a través del estrecho de Bering.⁷³

La inmigración japonesa a Sudamérica, especialmente a Perú y Brasil, podría ser un origen adicional de la infección en la zona.⁷⁴

Gessain y cols. sugieren que la variabilidad de secuencia dentro del subtipo A es muy baja, pudiendo indicar una diseminación relativamente reciente de este genotipo.⁷³ Esto es compatible con los tres orígenes de la diseminación del virus en América Latina. Un estudio de los subtipos de virus en poblaciones aisladas o consanguíneas con diferente origen étnico sería interesante para aclarar este punto.

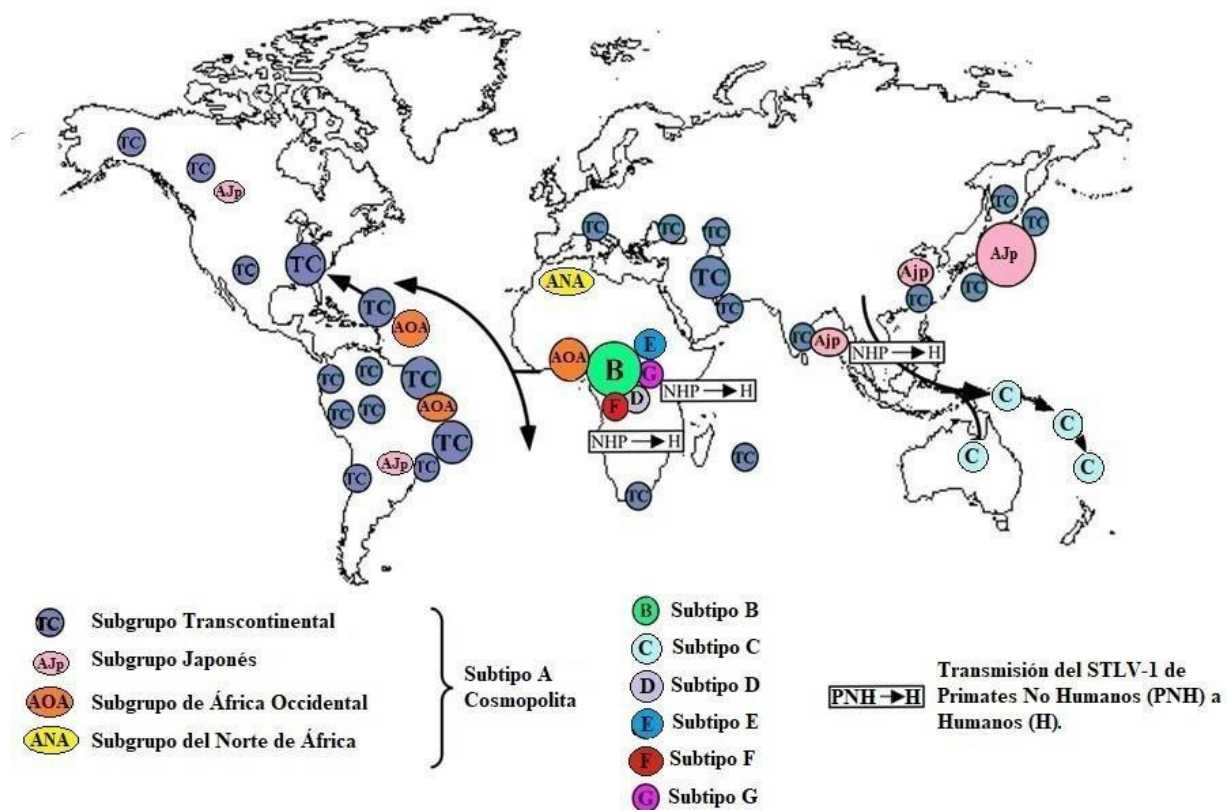


Figura 8. Mapa de distribución geográfica de los subtipos de HTLV-1 (A – G) y las principales vías de diseminación viral por movimientos de poblaciones infectadas. Las flechas pequeñas indican la muy probable transmisión entre especies de STLV-1 (Simian T Leukemia Virus type 1) de monos a humanos (H) en el origen de algunos subtipos actuales de HTLV-1. Los diferentes subtipos incluyen el subtipo A Cosmopolita con sus diferentes subgrupos: TC (Transcontinental), el más frecuente y extendido; AOA (África Occidental); ANA (África del Norte); Ajp (Japón) y el subtipo B o África Central, que son los más frecuentes en esta región

endémica. Además, el subtipo C o Australo-Melanesio; D, también de África Central y presente especialmente en ciertos grupos pigmeos; y por último, los subtipos E, F, y G, con muy pocas cepas reportadas (todas en África Central). Imagen modificada de Gessain et al. *Front Microbiol* 2012.⁵

CAPITULO II

Hipótesis, justificación y objetivos del estudio.

2.1 Hipótesis

- La recogida sistemática de la información obtenida en los estudios realizados en distintas poblaciones de América Latina permitirá identificar poblaciones de riesgo, susceptibles de aplicar programas de cribado y estrategias preventivas.
- El conocimiento de la prevalencia de HTLV-1 en los donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana permitirá determinar si constituyen un grupo de riesgo vulnerable a la infección por el virus y planificar estrategias de prevención.

2.2 Justificación

La infección por HTLV-1 se ha asociado directamente a LLTA, PET/MAH y otras entidades potencialmente tratables. No obstante, es una infección infradiagnosticada y desatendida en muchos países de América Latina, debido al desconocimiento sobre el virus y sus enfermedades asociadas.

La información epidemiológica que se puede recopilar sobre el HTLV-1 en los países de América Latina es muy variada y dispersa, por lo que se requiere realizar una revisión integradora de la literatura que sirva como punto de partida para la realización estudios epidemiológicos que justifiquen el cribado del HTLV-1 en determinados grupos de riesgo.

En particular, la región del Caribe constituye un área de alta prevalencia de HTLV-1, presentando variabilidad entre las distintas zonas afectadas. La República Dominicana, como país perteneciente a la región, se considera endémico de HTLV-1. No obstante, no se han realizado estudios recientes que estimen con exactitud la prevalencia de la infección y sus consecuencias, por lo que se requieren estudios en la población general y en grupos vulnerables, para justificar un cribado y establecer medidas preventivas.

El análisis de la triada ecológica Agente-Huésped-Ambiente del HTLV-1 en los países de América Latina y la identificación de potenciales grupos vulnerables permitirá diseñar estrategias de prevención útiles para cortar la cadena epidemiológica y evitar la transmisión viral.

2.3 Objetivos

- Recopilar y sintetizar la información sobre la epidemiología del HTLV-1 y LLTA en América Latina y en base a los resultados, fomentar futuros estudios epidemiológicos en grupos vulnerables.
- Elaborar estrategias de prevención de la transmisión viral en diferentes grupos poblacionales susceptibles (madres lactantes, y donantes de sangre).
- Determinar la prevalencia y tendencia temporal de la infección por HTLV-1 en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana.

- Comparar la prevalencia y tendencia de HTLV-1 en la población de donantes de sangre de Santo Domingo con otras infecciones transmitidas mediante transfusión que también son parte del cribado en los bancos de sangre (VIH, VHC, VHB, Sífilis).

CAPITULO III

ESTUDIO 1

“Virus Linfotrópico de células T humanas tipo 1 y enfermedades asociadas en América Latina”

Revisión integradora realizada a partir de la búsqueda sistemática de la literatura, el análisis crítico de artículos seleccionados y la elaboración de conclusiones en base a los resultados, con el fin de sintetizar la vasta información sobre la epidemiología del HTLV-1 en América Latina.

(Ver Artículo en Anexo 2)

3.1 Material y Métodos

Se realizó una revisión integradora, que incluyó las siguientes etapas:

- 3.1.1 Delimitación de los objetivos.
- 3.1.2 Definición de la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión/exclusión.
- 3.1.3 Búsqueda de los estudios en las bases de datos.
- 3.1.4 Selección de los estudios de acuerdo con los criterios de inclusión.
- 3.1.5 Evaluación crítica de los estudios seleccionados.
- 3.1.6 Análisis de los datos.

3.1.1 Delimitación de objetivos

Los objetivos principales del estudio son sintetizar la vasta información sobre la epidemiología del HTLV-1 en América Latina, en los distintos grupos poblacionales comúnmente estudiados (donantes de sangre, gestantes, grupos étnicos, etc) y, en base a los estudios seleccionados, conocer la distribución del virus en América Latina.

Los objetivos secundarios son: identificar grupos poblacionales susceptibles de cribado de HTLV-1 y promover estudios para desarrollar estrategias preventivas.

3.1.2 Definición de la estrategia de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión

Para definir la estrategia de búsqueda se utilizó la estrategia PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultado/*Outcome*), definiendo Población como individuos de diferentes países de América Latina (Brasil, Perú, Colombia, Venezuela, Chile, Bolivia, Uruguay,

Paraguay, Argentina, El Salvador, Costa Rica, Ecuador, Nicaragua, Belice, Honduras, Panamá, México, Cuba, Jamaica, Haití, República Dominicana y Puerto Rico); Intervención como Infección por HTLV-1 (diagnóstico/detección); Comparación, como individuos no infectados de América Latina; y Resultado, como la prevalencia de HTLV-1 en estos países. La pregunta principal a raíz de esta estrategia fue: ¿En (individuos de los países de América Latina) la (infección por HTLV-1) tiene una (mayor prevalencia) en comparación con (personas de otros países)?

En base a esta interrogante y considerando los estudios epidemiológicos previos en los grupos poblacionales comúnmente estudiados se realizó una búsqueda en las principales bases de datos.

Se incluyeron estudios de diferentes grupos poblacionales de los países de América Latina, que por lo general tenían una prueba de confirmación (Western Blot /INNO-LIA/PCR). Se excluyeron los estudios en individuos latinoamericanos que se encontraban fuera de su país de nacimiento. Se eliminaron los títulos duplicados. Los estudios elegibles incluyeron informes originales de estudios transversales y longitudinales. También se examinaron los títulos y resúmenes, centrándonos en las palabras clave. Además, en la búsqueda se incluyeron los casos clínicos de LLTA y PET/MAH.

3.1.3 Búsqueda de los estudios en las bases de datos

Se realizó una búsqueda sistemática basada en el esquema PRISMA. Se realizó una búsqueda simple en las bases de datos PubMed, Embase, SciELO y Google Scholar utilizando las palabras clave "HTLV" y "Prevalence", "Preventive", "Latin America", "Brazil", "Peru", "Colombia", "Venezuela", "Paraguay", "Uruguay", "México", "Panama", "Nicaragua", "El Salvador", "Argentina", "Chile", "Honduras", "Costa Rica", "Ecuador", "Bolivia", "República Dominicana", "Cuba",

“Jamaica”, “Puerto Rico”, “Haití”. La selección incluyó estudios de población general, donantes de sangre, mujeres embarazadas, grupos de alto riesgo y grupos indígenas. Se realizaron búsquedas en la literatura desde el inicio de la base de datos hasta diciembre de 2018.

Para la compilación del estudio de infección por HTLV-1 en mujeres embarazadas, donantes de sangre, población general, grupos de riesgo y población indígena presentada en la Tabla 1, se utilizaron términos MeSH y operadores booleanos: Brasil OR Brasil, Perú, Colombia, Venezuela, Chile, Paraguay, Costa Rica, Honduras, Nicaragua, El Salvador, Jamaica, Haití, Puerto Rico, República Dominicana, Cuba, México, Argentina, Panamá, Uruguay, Bolivia, Ecuador, Blood donors/Donantes de Sangre, Pregnant Women/ Mujeres Embarazadas, Prostitutes/Prostitutas, Commercial Sex Workers/ Trabajadores Sexuales, Indigenous/Indígenas, HTLV, HTLV-1. También se realizaron búsquedas en resúmenes de conferencias, sitios web de organizaciones y listas de referencias de artículos seleccionados. Se eliminaron los títulos duplicados. Los estudios elegibles incluyeron informes originales de estudios de prevalencia, estudios de casos y estudios observacionales. También se examinaron los títulos y resúmenes recuperados en la búsqueda.

3.1.4 Selección de los estudios de acuerdo con los criterios de inclusión

Extracción de datos: La selección de artículos incluyó estudios de donantes de sangre, mujeres embarazadas, población en general, grupos de alto riesgo y grupos indígenas. La revisión de la literatura se realizó desde el inicio de la base de datos hasta noviembre de 2018.

Se excluyeron los estudios en individuos latinoamericanos que se encontraban fuera de su país. Los estudios incluidos en su mayoría tenían una prueba confirmatoria (Western Blot /INNO-LIA/PCR). Los artículos duplicados fueron eliminados. Los artículos seleccionados incluyeron estudios originales de corte transversal y estudios longitudinales.

Se utilizó el esquema PRISMA en el proceso de selección de estudios (Figura 9).

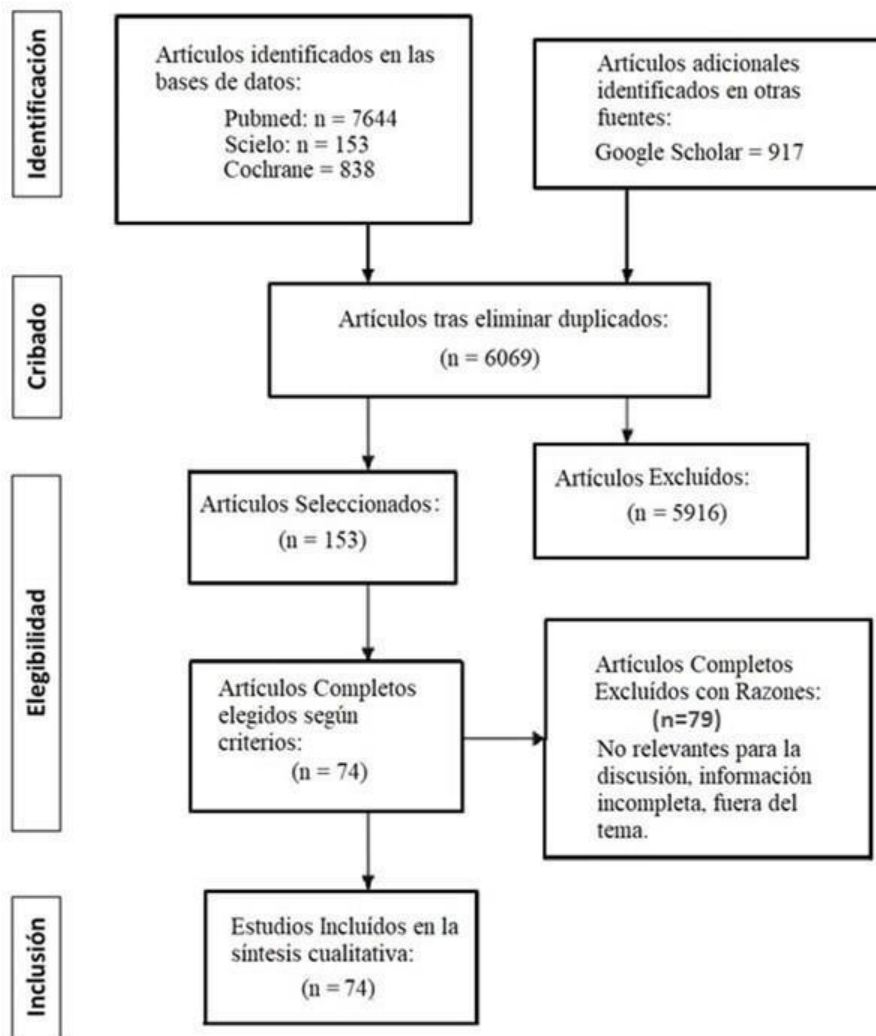


Figura 9. Diagrama de flujo de los artículos incluidos basado en el esquema PRISMA. Se muestran los artículos excluidos con motivos: no relevantes para la discusión, información incompleta y fuera de tema. Se incluyeron un total de 74 estudios en gestantes, donantes de sangre, población general, grupos de riesgo y población indígena. Las otras 88 referencias se obtuvieron de casos clínicos de LLTA y PET/ HAM e información general sobre HTLV-1 y enfermedades asociadas en América Latina.

3.1.5 Evaluación crítica de los estudios seleccionados

Para evaluar los estudios seleccionados se utilizó la herramienta de evaluación de calidad de estudios transversales (AXIS) que consta de un cuestionario que evalúa en 20 puntos los siguientes aspectos: Diseño del estudio, justificación del tamaño de la muestra, población objetivo, marco de muestreo, muestra, selección, validez y confiabilidad de la medición y métodos generales (ver Anexo).

3.1.6 Análisis de los Datos

Se recopilaron y sintetizaron datos de prevalencia en los distintos grupos poblacionales de América Latina, con los que se elaboraron tablas y mapas para una mejor visualización de la información. Se describió la prevalencia por región (América del Sur, América del Norte (México), América Central y la Región del Caribe). Posteriormente se compararon los datos de las regiones y grupos étnicos, elaborando conclusiones y recomendaciones al respecto.

3.2 Resultados

Los estudios seleccionados fueron agrupados en función de la zona geográfica afectada por el virus. Son presentados a continuación:

3.2.1 HTLV-1 en América del Sur

Esta se considera un área endémica de HTLV-1. El virus suele estar presente en focos endémicos dentro de los países.⁵

-Brasil: Se han realizado diversos estudios del HTLV-1 en diferentes grupos, tales como donantes de sangre, embarazadas, pacientes hospitalizados, pacientes coinfectados y grupos de riesgo. Es considerada un área endémica para el HTLV-1 y sus enfermedades asociadas.⁵ En donantes de sangre,

la prevalencia de HTLV-1 es heterogénea dependiendo del área, y varía de 0,04 a 1%⁷⁵⁻⁸¹. La prevalencia parece ser mayor en el norte y noreste que en el sur.⁵ No obstante, Salvador de Bahía, con la mayoría de las habitantes de ascendencia africana, es considerada la ciudad con mayor prevalencia en Brasil.⁵

En gestantes, la prevalencia de HTLV-1 puede variar de 0 a 1,3%, dependiendo de la región (Tabla 1)⁸²⁻⁹³. En la población general, diversos estudios sugieren una prevalencia entre 0,1 y 1,76%.⁹⁴⁻⁹⁶

Los inmigrantes japoneses parecen tener una alta prevalencia, de acuerdo con un estudio realizado en esta población, que reportó una seroprevalencia de 6,4% (14/219).⁹⁷

Estudios en determinados grupos de riesgo (trabajadoras sexuales) sugieren una mayor prevalencia, con cifras entre 1,05 y 2,8%.^{80,98}

Además, se han realizado estudios en comunidades de grupos étnicos como los Quilombo (afrodescendientes), mostrando una prevalencia de 0,5%.¹⁰⁰

La población indígena presenta una enorme variabilidad entre diferentes grupos del norte, con pocos estudios que muestran una prevalencia que va desde el 0,67% en la comunidad de Galibi a 13,9% en la comunidad de Xicrin (Tabla 1).^{102,103}

-Perú: En donantes de sangre, la seroprevalencia es de aproximadamente de 1%, según la región, por ejemplo, un 0,9% en Arequipa.^{5,104} Diversos estudios realizados en gestantes indican una seroprevalencia de 1,68% en Lima y de 2,3% en la región de Quillabamba, Cuzco.^{105,106}

En los grupos de riesgo la seroprevalencia es aún mayor, como indica un estudio realizado en las trabajadoras sexuales de Lima, presentando una seroprevalencia del 3,8%.¹⁰⁸ Además, se han realizado diversos estudios en las trabajadoras sexuales de Callao, que indican una muy alta prevalencia a principios de los 90, observándose una seropositividad del 21,8% para HTLV-1.¹⁰⁹ No obstante, en

otro estudio realizado en la ciudad se evidenció una prevalencia de HTLV-1 que osciló entre 14,5 y 3,1% en el período comprendido entre 1993-2010, mostrando una disminución significativa, probablemente debido al creciente uso de preservativos en este grupo.¹¹⁰ Otros estudios que se han realizado en distintas poblaciones de riesgo se muestran en la tabla 1.

En la población indígena Aymara se evidenció una seroprevalencia de 1,6%¹¹¹. En los grupos indígenas Shipibo-Konibo se objetivó una prevalencia de hasta 4,1%.¹¹² En las comunidades rurales de la población Quechua de Ayacucho se estimó una prevalencia de 2,82%.¹¹³

-Colombia: Los datos disponibles sobre el HTLV-1 sugieren una baja y muy baja prevalencia en la población de donantes de sangre de Cali y Medellín (0,24 y 0,05% respectivamente).^{118,119}

Con relación a la población indígena, la seroprevalencia entre las tribus va desde 0,1 a 8,5% (Tabla 1).¹²⁰⁻¹²⁵

-Venezuela: Los datos de donantes de sangre de Caracas muestran una seroprevalencia de 0,09%.¹²⁶ No obstante, un estudio en el que se analizaron muestras de suero de 769 donantes venezolanos sanos, la prevalencia fue del 6,8%, con variación del 1% en Caracas al 13,7% en la región de Amazonas y el estado de Zulia.¹²⁷

-Chile: En donantes de sangre se estima una seroprevalencia del 0,10%.¹²⁸ En la población indígena diversos estudios sugieren una prevalencia que va desde 0,5 a 4,1% en función del grupo étnico (Tabla 1).^{111,129,130}

-Paraguay: Se ha evidenciado una alta prevalencia en población indígena de Sanapaná, con una prevalencia de HTLV-1 de 6,7%.¹³¹

-Uruguay: Se estima una prevalencia de 0,75% en donantes de sangre.¹³²

Figura 10. Mapa de prevalencia de HTLV-1 en América del Sur, basado en datos epidemiológicos obtenidos de estudios en mujeres embarazadas, donantes de sangre, población general y grupos indígenas. D, donantes de sangre; PG, Población General; PI, Población Indígena; PR, Población Rural; G, Gestantes; PF, Población Femenina. Los puntos indican focos de HTLV-1 en grupos indígenas (para obtener más detalles, consulte la Tabla 1).⁷⁵⁻¹⁴¹

3.2.2 HTLV-1 en Norteamérica (Latinoamérica)

En México se han realizado algunos estudios en este campo, evidenciando una nula seropositividad de HTLV-1 en la población de gestantes.¹⁴³ Además, otro estudio en población de alto riesgo (individuos con múltiples transfusiones de sangre, Hombres que tienen Sexo con Hombres y trabajadores sexuales) también evidenció una nula seropositividad del virus en las muestras analizadas.¹⁴⁴

3.2.3 HTLV-1 en Centroamérica

América Central, como subregión de América Latina, comprende seis países: Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá.

Se han realizado pocos estudios en estos países, a pesar de tener una fuerte relación comercial y cultural con las islas del Caribe altamente endémicas de HTLV-1.

-Honduras: Podemos encontrar una prevalencia de HTLV-1 en la población de donantes de sangre de 0.02%.¹⁴⁵ Un estudio realizado en comunidades de la costa atlántica del país indica una seroprevalencia de 0,5% en la población mestiza y de hasta 8,1 en la población no mestiza originaria de África o de las islas del Caribe.¹⁴⁶

-Panamá: Se ha observado una prevalencia de hasta 9% en la población indígena y 5,3% en pacientes con enfermedades neurológicas.^{142,147}

-Costa Rica: En la escasa información disponible, se observa una muy baja prevalencia de 0,008% en donantes de sangre.¹⁴⁸

No se encontraron estudios sobre la prevalencia de HTLV-1 en Nicaragua, Guatemala ni El Salvador.

3.2.4 HTLV-1 en la región del Caribe

El Caribe está compuesto por más de 7.000 islas, la mayoría de estas con muy pequeña población. En esta región se han realizado pocos estudios sobre la prevalencia de HTLV-1, principalmente en las islas más densamente pobladas.

-Jamaica: Presenta diversos estudios que sugieren una alta prevalencia en determinados grupos. Los estudios en donantes de sangre evidencian una seroprevalencia del HTLV-1 de 2,5%.¹⁴⁹ En gestantes se han realizado estudios que indican una prevalencia en torno a 2 y 3,5%.^{150,151} Además, se realizó un estudio en una cohorte de 13.260 jamaicanos, provenientes de toda la isla, que solicitaban la licencia de manipulación de alimentos y en el cual se evidenció un 6,1% de seropositividad para HTLV-1.¹⁵³

-Haití: Un estudio de prevalencia del HTLV-1 en la población rural evidenció una seroprevalencia entre 2,2 y 5,3%.¹⁵⁰ En gestantes, diversos estudios sugieren una prevalencia en torno al 4%.¹⁵⁴

-República Dominicana: Los escasos datos disponibles sugieren una mayor prevalencia en población de riesgo, entre un 2 y 5% en población de alto riesgo (trabajadores sexuales, Usuarios de Drogas por Vía Parenteral) en comparación con 1 a 2% en la población de bajo riesgo.¹⁵⁵ Otro estudio más reciente en pacientes de alto riesgo co-infectados con VIH evidencian una seroprevalencia del virus de hasta 13,91%.¹⁵⁶

-Puerto Rico: Apenas hay información sobre el virus en la isla. En esta revisión solo se incluyó un estudio en individuos que participaron en el Programa de Vigilancia del Dengue, mostrando una prevalencia de 0,2%.¹⁵⁷

-Cuba: Los datos disponibles indican una seroprevalencia muy baja, con aproximadamente un 0,05% de seropositividad en sangre donantes y grupos de riesgo.¹⁵⁸

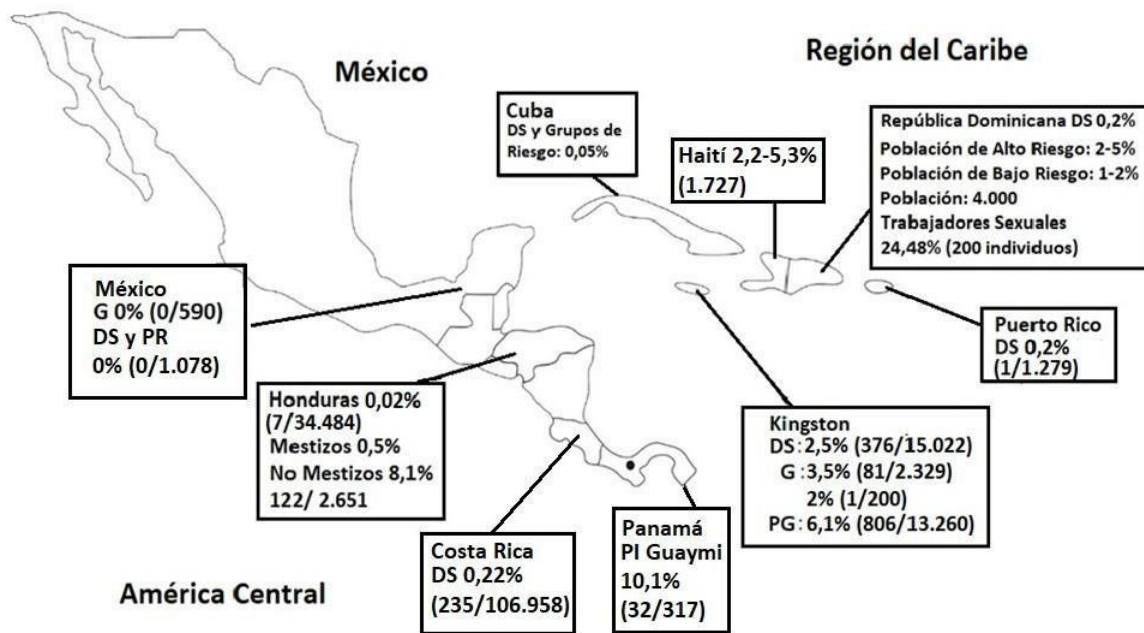


Figura 11. Mapa de prevalencia de HTLV - 1 en la región de México, Centroamérica y el Caribe, basado en datos epidemiológicos obtenidos de estudios en gestantes, donantes de sangre y otras poblaciones (grupos de riesgo, indígenas). Jamaica es el país más estudiado de la región del Caribe y presenta la prevalencia más alta conocida. No obstante, se necesitan más estudios epidemiológicos. DS: donantes de sangre, G: Gestantes, PG: Población General, PI: Población Indígena y Población de Riesgo (PR). Los puntos indican focos de HTLV-1 en los grupos indígenas.¹⁴²⁻¹⁵⁸

Región/ País	Tipo de Población	Prevalencia HTLV-1 (positivos/total)	Ciudad	Diseño de Estudio	Pruebas	Fuente de Referencia/ Enlace	Año de Publicación
América del Sur							
Argentina	Donantes de Sangre	0,04% (3/6.912)	Misiones	Transversal	ELISA/ AP/WB	<u>Malan R et al.</u>	2010
	Gestantes	0,12% (3/2.403)	Buenos Aires Neuquen Ushuaia San Juan	Transversal	ELISA/ WB/PCR	<u>Berini C et al.</u>	2012
	Población de Alto Riesgo	21,7% (38/175)	Buenos Aires	Transversal	ELISA/ PCR	<u>Lombardi V et al.</u>	1991
	Población Indígena (Toba)	0,45% (1/222)	San Luis/Salta	Transversal	AP/IFA	<u>Bouzas et al.</u>	1994
	Población Indígena (Mataco/ Toba)	0,5% (1/205)	Formosa	Transversal	AP/IFA	<u>Biglione et al.</u>	1999
	Población Indígena (Toba)	2,78% (2/72)	Región Norte (Comunidad Tobas)	Transversal	AP/IFA	<u>Medeot S et al.</u>	1999
	Población Indígena (Puna Jujeña)	2,32% (2/86)	Susques (Jujuy)	Transversal	AP/IFA/ WB	<u>Dipierri et al.</u>	1999
	Población Indígena (Kolla)	9,8% (11/112)	Abra Pampa (Jujuy)	Transversal	ELISA/ PCR	<u>Eirin M et al.</u>	2010
Bolivia	Población Indígena Aymara Quechua	Aymara 5,3% (8/151) Quechua 4,5% (4/96)	Región Andina	Transversal	ELISA/W B/PCR	<u>Fujiyoshi T et al.</u>	1999
Brasil	Donantes de Sangre (HTLV- 1/2)	0,04-0,1%	Sao Paulo (Oeste)	Transversal	EIA	<u>Pinto M et al.</u>	2016
	Donantes de Sangre	0,1% (126/125.182) 0,2% (184/89.371) 0,07% (53/67.207)	Sao Paulo Recife Minas	Transversal	EIA/WB	<u>Carneiro- Proietti A et al.</u>	2012
	Donantes de Sangre (HTLV- 1/2)	0,13% (116/87.402)	Manaus	Transversal	ELISA/ WB	<u>De Moraes M et al.</u>	2017

	Donantes de Sangre	0,46% (1/219)	Rio Branco-Acre (Amazonas)	Transversal	ELISA/PCR	<u>Mota-Miranda A et al.</u>	2008
	Donantes de Sangre	0,12% (1/814)	Fortaleza (Estado Ceara)	Transversal	ELISA/WB	<u>Broutet N et al.</u>	1996
	Donantes de Sangre (HTLV-1/2)	0,15% (561/365.564)	Sao Luis (Maranhao)	Transversal	ELISA/WB	<u>De Castro Viana G et al.</u>	2014
	Gestantes (HTLV-1/2)	0,1% (37/32.512)	Mato Grosso do Sul	Transversal	ELISA/PCR	<u>Figueiró-Filho EA et al.</u>	2007
	Gestantes	0,1% (133/116.689)	Mato Grosso do Sul	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>Dal Fabbro M M et al.</u>	2008
	Gestantes	0,8% (57/6.754)	Salvador, (Bahía)	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>Bittencourt AL</u>	2001
	Gestantes	1,05% (29/2.766)	Bahía (Sur)	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>Mello MA et al.</u>	2014
	Gestantes (HTLV-1/2)	0,1% (1/913)	Sao Paulo	Transversal	ELISA	<u>Neto JO et al.</u>	2004
	Gestantes	0,2% (4/2.044)	Sao Luis, (Maranhao)	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>Guimarães de Souza V. et al.</u>	2012
	Gestantes	0,58% (7/1.204)	Rio de Janeiro	Transversal	CMIA/WB	<u>Monteiro DL et</u>	2014
	Gestantes	0,30% (43/13.382)	Estado de Para	Transversal	ELISA/WB	<u>Guilhon Sequeira C et al.</u>	2012
	Gestantes	0% (0/674)	Amazonas	Transversal	ELISA	<u>Machado Filho AC et al.</u>	2010
	Gestantes	1,3% (7/534)	Vitoria, (Estado de Espirito Santo)	Transversal	EIA	<u>Mello de Lima L et al.</u>	2009
	Gestantes (HTLV-1/2)	0% (0/317)	Oiapoque y Santa Cruz do Arari, (Isla Marajó)	Transversal	ELISA/WB	<u>Mata EC et al.</u>	2018
	Puérperas (HTLV-1/2)	0,2% (7/2.965)	Cuiabá, (Mato Grosso)	Transversal	ELISA/WB	<u>Ydy RR et al.</u>	2009
	Población General	1,76% (23/1.385)	Salvador, (Bahía)	Transversal	ELISA/WB	<u>Dourado I et al.</u>	2003
	Población General	1,48% (51/3.451)	Salvador, (Bahía)	Transversal	ELISA/WB	<u>Nunes D et al.</u>	2017

	Población General	0,1% (2/1.899)	Isla de Marajó (Municipios de Anajas, Chaves, Sao Sebastian da Boa Vista y Portel)	Transversal	ELISA/PCR	<u>Assis de Aguiar S, et al.</u>	2017
	Inmigrantes Japoneses	6,4% (14/219)	Campo Grande-MS	Transversal	ELISA/WB	<u>Bandeira, LM et al.</u>	2015
	Población de Riesgo (TS)	1,21% (6/496)	Fortaleza, (Estado de Ceara)	Transversal	ELISA/WB	<u>Broutet A. et al.</u>	1996
	Población de Riesgo (TS)	2,8% (18/653)	Sao Paulo	Transversal	ELISA	<u>Bellei NC et al.</u>	1996
	Población Sana/ Pacientes sometidos a trasplante renal.	1,05% (6/570) / 11,1% (6/54)	Recife	Transversal	ELISA	<u>Siqueira Linhares MI et al.</u>	1994
	Quilombo	0,5% (9/1.837)	Goiás (Mato Grosso do Sul)	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>do Nascimento et al.</u>	2009
	Indígenas del Amazonas	0,2% (1/487)	Wayampi (Noreste de Brasil)	Transversal	AP/ELISA/WB	<u>Barros Kanzaki LI et al.</u>	2007
	Población Indígena Amapá: Galibi / Wayampi	0,67% (1/148) / 0,62% (2/321)	Región Amazonas	Transversal	ELISA/WB	<u>Paiva A et al.</u>	1995
	Población Indígena Pará: Tiriyo Kayapo Xicrin Mekranoití	3,6% (2/55) 0,48% (1/207) 13,9% (10/721) 12,2% (10/82)	Región Amazonas	Transversal	ELISA/WB	<u>Paiva A et al.</u>	1992 1995 1992 1992
	Población Indígena Roraima: Yanomami	2,94% (3/102)	Región Amazonas	Transversal	ELISA/WB	<u>Paiva A et al.</u>	1995

Chile	Donantes de Sangre	0,10% (706/694.016)	Santiago y Norte de Chile	Transversal	EIA/IFA Inmunobl ot	<u>San Martín H et al.</u>	2015
	Población Indígena (HTLV-1/2)	Huilliches/Mapuches HTLV-1: 0% (0/199) HTLV-2: 1,5% (3/199)	Isla de Chiloé y pueblo de Pitrufrquen (Sur de Chile)	Transversal	ELISA/ PCR	<u>Cartier et al.</u>	1993
	Población Indígena	Mapuches 0,7% (3/405)	Sur de Chile	Transversal	ELISA/ WB/RIPA	<u>Inostroza et al.</u>	2009
	Población Indígena	4,1% (9/217)	Atacama	Transversal	ELISA	<u>Fujiyoshi et al.</u>	1999
Colombia	Donantes de Sangre	0,24% (186/77,119)	Cali	Transversal	ELISA	<u>Macía C et al.</u>	2016
	Donantes de Sangre	0,05% (8/14,423)	Medellín	Transversal	ELISA/ WB	<u>Muñoz M et al.</u>	2018
	Población General	2,8% (30/1,077)	Tumaco	Transversal	ELISA/ WB	<u>Trujillo J et al.</u>	2009
	Población Indígena	Inga 1,6% (1/62) Kamsa 8,5% (5/59)	Altiplano andino, costa Atlántica y Orinoco de Colombia	Transversal	ELISA	<u>Zaninovic V et al.</u>	2009
	Población Indígena	Waunana/Noana ma 2,1% (3/143)	Región de La Guajira	Transversal	ELISA/ WB	<u>Dueñas-Barajas et al.</u>	1993
	Población Indígena	Paez 6,3% (2/32)	Amazonas	Transversal	ELISA/ WB	<u>Zamora et al.</u>	1990
	Población Indígena	Wayuu 0,2% (1/523)	La Guajira	Transversal	PA/IF/ WB	<u>Dueñas-Barajas et al.</u>	1992
	Población Indígena	Embera 0,1% (10/1014) Inga 1,2% (2/155)	Región Sur	Transversal	ELISA/ WB	<u>Arango et al.</u>	1999
Ecuador	Población Negra y Amerindia,	2,8% (4/142)	Rio Santiago, (Esmeraldas)	Transversal	ELISA/ WB	<u>Guderian R et al.</u>	1994
Paraguay	Población Indígena Grupos Sanapaná, Angaité y Lengua	4,2% (3/71)	Reserva Corai y Salazar	Transversal	ELISA/ WB/RIPA	<u>De Cabral M et al.</u>	1998
Perú	Donantes de Sangre	0,9% (25/2.732)	Arequipa	Transversal	ELISA/ WB	<u>Santos Quispe N et al.</u>	2009

	Gestantes	1,68% (42/2.492)	Lima	Transversal	ELISA/ WB	<u>Alarcón J et al.</u>	2009
	Gestantes	2,3% (5/211)	Quillabamba, (Cusco)	Transversal	ELISA/ WB	<u>Zurita S et al.</u>	1997
	Gestantes (alto riesgo)	3,1% (16/510)	Lima	Transversal	ELISA/ WB	<u>Wignall FS et al.</u>	1992
	Gestantes	0,5% (3/602)	Ayacucho	Transversal	ELISA/ INNO- LIA	<u>Juscamaita Z et al.</u>	2004
	Población General (Mujeres)	(14/568) Total Seropositivas HTLV-1 Huanta 1,3% El Carmen 3,8% Lima 3,8%	Huanta El Carmen Lima	Transversal	ELISA/ WB/PCR	<u>Sánchez- Palacios C et al.</u>	2003
	Zonas Rurales (Voluntarios)	2,7% (11/397) Total 0% (0/164) 1,9% (3/154) 10,1% (8/79)	Ayacucho: Cangallo Vilcassuamán Parinacocha	Transversal	ELISA/ INNO- LIA/WB	<u>Ita F et al.</u>	2014
	Población General (Origen Quechua)	5,1%(19/370)	Quillabamba, (Cusco)	Transversal	ELISA/ WB	<u>Zurita S et al.</u>	1997
	Población de Riesgo (TS)	3,8% (6/158)	Lima	Transversal	ELISA/ WB	<u>Trujillo L. et al.</u>	1999
	Población de Riesgo (TS)	21,8% (102/467)	Callao, Iquitos	Transversal	ELISA/ WB	<u>Wignall FS et al.</u>	1992
	Población de Riesgo (TS)	Total: 1.938 14,5% (1993) 3,1% (2010)	Lima-Callao	Transversal	EIA/WB	<u>Stewart J et al.</u>	2017
	Población de Riesgo (TS)	9,4% (3/32)	Ica, Pisco	Transversal	ELISA/ WB	<u>Garrido P et al.</u>	1997
	Hombres que tienen Sexo con Hombres	1,9% (1/54)	Ica, Pisco	Transversal	ELISA/ WB	<u>Garrido P et al.</u>	1997
	Población de Riesgo Bisexual	0% (0/55)	Ica, Pisco	Transversal	ELISA/ WB	<u>Garrido P et al.</u>	1997
	Hombres que tienen Sexo con Hombres	1,8% (48/2655)	Arequipa, Lima, Loreto, Piura, Ucayali	Transversal	ELISA/ WB	<u>La Rosa A et al.</u>	2009

	Drogadictos No Endovenosos	2,3% (7/298)	Lima	Transversal	ELISA/WB	<u>Muñoz D et al.</u>	1997
	Población de Riesgo (TS)	0% (0/85)	Ayacucho	Transversal	ELISA/INNO-LIA	<u>Juscamaita Z et al.</u>	2004
	Hombres que tienen Sexo con Hombres	0% (0/74)	Ayacucho	Transversal	ELISA/INNO-LIA	<u>Juscamaita Z et al.</u>	2004
	Hombres que tienen Sexo con Hombres	6,2% (3/48)	Cusco	Transversal	ELISA/WB	<u>Zurita S et al.</u>	1997
	TS	13,7% (7/51)	Cusco	Transversal	ELISA/WB	<u>Zurita S et al.</u>	1997
	Co-infectados (ETS)	8,5% (4/47)	Cusco	Transversal	ELISA/WB	<u>Zurita S et al.</u>	1997
	Población Indígena	Aymara (1/62) 1,6%	Zona Aymara	Transversal	ELISA	<u>Fujiyoshi T et al.</u>	1999
	Población Indígena	Quechua 2.82% (11/389) 0/164 (0%) Cangallo 3/154 (2%) Vilcashuaman 8/79 (10%) Parinacochas	Ayacucho	Transversal	ELISA/INNO-LIA/WB	<u>Ita F et al.</u>	2013
	Población Indígena	Población Shipibo-Konibo 4.1% (12/290)	Selva Peruana (Sureste, río Ucayali)	Transversal	ELISA/WB	<u>Alva I et al.</u>	2012
	Población Indígena	0,4% (2/456)	Madre de Dios, Cusco, Ucayali, San Martín, Loreto y Amazonas	Transversal	ELISA/WB	<u>Medeot S et al.</u>	1999
Uruguay	Donantes de Sangre Pacientes con Hemofilia VIH + UDVP	0,75% (2/266) 0% (0/87) 0% (0/44) 5% (1/20)		Transversal	AP/WB/RIPA	<u>Muchinik G et al.</u>	1988
Venezuela	Donantes de Sangre	0,098%(23/23.413)	Caracas	Transversal	ELISA/WB	<u>Leon G et al.</u>	2003
	Donantes de Sangre	6,8% (52/769)	Caracas, (Estado de Zulia)	Transversal	ELISA	<u>Merino F et al.</u>	1984
América Central							

Costa Rica	Donantes de Sangre	0,22% (235/106.958) (HTLV-1/2)	Bancos de Sangre de todo el territorio	Transversal	EIA/WB/PCR	<u>Garcia Z et al.</u>	2006
Honduras	Donantes de Sangre	0.02% (7/34,484)	Tegucigalpa San Pedro Sula	Transversal	ELISA/WB/PCR	<u>De Rivera I et al.</u>	2004
	Población General	Total: 122/2,651 Población No Mestiza 8.1%, Población Mestiza 0.5%.	Costa Atlántica	Transversal	EIA/WB/PCR	<u>De Rivera II et al.</u>	1995
Panamá	Pacientes con Enfermedades Neurológicas	5,3% (17/322)	Ciudad de Panamá	Transversal	ELISA/RIA/WB	<u>Gracia F et al.</u>	1990
	Población Indígena	Población Guaymi 10,1% (32/317)	Provincia Bocas del Toro	Transversal	ELISA	<u>Reeves WC et al.</u>	1990
América del Norte							
México	Gestantes	0% (0/590)	Península de Yucatán	Transversal	AP/ELISA	<u>Góngora-Biachi RA</u>	1996
	Población de Riesgo y Donantes de Sangre	0% (0/1.078)	Región Noreste	Transversal	AP/WB/PCR	<u>Zapata-Benavides P et al.</u>	1996
El Caribe							
Cuba	Población de Riesgo y Donantes de Sangre	0,05% (2/3.774) Donantes de sangre: 1.409 Población de Riesgo: 2.365	La Habana	Transversal	ELISA/WB	<u>Silva Cabrera E et al.</u>	1997
Haití	-Pacientes Quirúrgicos -Pacientes con sospecha de VIH -Gestantes	2,2-5,3% (1.727) 5,3% 11,2% 2,2%	Region Norte (Zonas Rurales)	Transversal	EIA/WB/RIPA	<u>Allain JP et al.</u>	1988
	Donantes de Sangre	2,5% (376/15.022) (HTLV-1/2)	Kingston	Transversal	ELISA	<u>Brady-West DC et al.</u>	2000
	Gestantes	3,5% (81/2.329)	Kingston	Transversal	EIA/Inmunoblot	<u>Wiktor SZ et al.</u>	1993
	Gestantes	2%(4/200)	Kingston	Transversal	ELISA	<u>Dowe G et al.</u>	1998
	Jamaicanos que aplicaron para obtener licencia de	6.1% (806/13,260)	Aplicantes Jamaicanos de toda la isla.	Transversal	ELISA	<u>Murphy E et al.</u>	1991

	manipulación de alimentos						
Puerto Rico	Población General (Programa de Vigilancia del Dengue)	0.1% (2/1.279)	Población de toda la isla.	Transversal	EIA/WB/RIPA	<u>Kaplan JE et al.</u>	1989
República Dominicana	Población General que incluye pacientes con LLTA y PET/MAH: Población de Bajo Riesgo 2-5% Población de Alto Riesgo	(n: 4.000) 1-2% Población de Bajo Riesgo 2-5% Población de Alto Riesgo	Santo Domingo	Transversal	ELISA/WB/RIPA	<u>Koenig E et al.</u>	1992
	Pacientes de Alto Riesgo (TS) Coinfectados con VIH	Trabajadores Sexuales (n: 200) 13.91% (Hombres) 10.59% (Mujeres)	Santo Domingo	Transversal	ELISA	<u>Paulino-Ramírez R et al.</u>	2019

Tabla 1. Datos epidemiológicos de prevalencia de HTLV-1 en América Latina. Datos obtenidos de estudios en gestantes, donantes de sangre, población general, grupos de riesgo y población indígena. Según estos hallazgos, el virus suele estar presente en focos altamente endémicos dentro de los países con una distribución heterogénea. La prevalencia es mayor en personas con ascendencia africana, pero también hay áreas endémicas de grupos indígenas. Además, podemos ver una mayor prevalencia en grupos de alto riesgo, como las trabajadoras sexuales. Sin embargo, existe una importante escasez de información sobre la prevalencia del HTLV-1, con muy pocos datos en algunos países. La mayoría de los informes se realizaron en Brasil, Perú y Jamaica; todas ellas se consideran regiones endémicas.

75-158

Además, se han publicado casos de LLTA (tabla 2).¹⁶⁰⁻¹⁸³

Región/País	Casos de LLTA	Referencia
América del Sur		
Argentina	5 (1 Origen Chileno)	<u>Gioseffi ON et al (1995)</u>
Bolivia	NCP	
Brasil	31 (Búsqueda Sistemática)	<u>Oliveira PD. et al. (2018)</u>
	52	<u>Bittencourt AL et al.(2009)</u>
	1 (Afectación gástrica)	<u>Dos Santos VM et al. (2016)</u>
	1 (Afectación Cutánea)	<u>Oliveira PD et al. (2013)</u>
	31	<u>Farre L et al. (2007)</u>
	1 (Afectación Ósea)	<u>Albuquerque MA et al. (2005)</u>
	1 (Inmunofenotipo Inusual)	<u>Lorand-Metze I et al. (1996)</u>
	1 (Pseudoginecomastia)	<u>Loureiro P. et al.(2000)</u>
	24 (Tipo Crónico/Quiescente)	<u>Magalhães M. et al. (2015)</u>
	13 (Región Bahía)	<u>Borduchi DM et al. (1998)</u>
	70 (Región Bahía)	<u>Bittencourt AL et al. (2015)</u>
	83 (Región Bahía)	<u>Oliveira PD et al. (2017)</u>
Chile	26	<u>Cabrera ME et al. (1999)</u>
	9	<u>Cabrera ME et al. (1994)</u>
Colombia	6	<u>Blank A et al.(1993)</u>
	2	<u>Medina EA et al. (2013)</u>
Ecuador	NCP	
Paraguay	NCP	
Perú	3	<u>Rodríguez-Zúñiga MJ et al (2017)</u>
	95 (Periodo 1987-2008)	<u>Beltran B et al. (2017)</u>

	120 (Periodo 1997-2012)	<u>Beltran B et al. (2012)</u>
Uruguay	1 (Inmigrantes Peruanos)	<u>Boada M et al. (2017)</u>
Venezuela	NCP	
América Central		
Costa Rica	NCP	
Honduras	NCP	
Panamá	NCP	
América del Norte		
México	NCP	
El Caribe		
Cuba	NCP	
República Dominicana	NCP	
Haití	NCP	
Jamaica	90 (Periodo 1984-2006)	<u>Enose-Akahata Y et al. (2012)</u>
	32	<u>Gibbs WN et al. (1984)</u>
Puerto Rico	NCP	

Tabla 2. Casos de LLTA reportados en América Latina. NCP: No se encontraron Casos Publicados.¹⁶⁰⁻

183

La prevalencia e incidencia de la PET/MAH en los países de América del Sur no está bien definida, probablemente debido a la dificultad de diagnosticar casos leves y a la falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas confirmatorias como el WB y la PCR del HTLV-1 en algunos países. No obstante, varios estudios sugieren una mayor prevalencia e incidencia en Brasil.^{160,184} Se han descrito casos de PET/MAH en muchos otros países (Tabla 3), la mayoría de ellos presentando una mayor prevalencia en personas de ascendencia africana y mixta.

País	Casos PET/MAH	Etnia	Referencias
América del Sur			
Argentina	11 (Jujuy)	Aymara (aborígenes)	Biglione MM et al.(2003)
Bolivia	NCP		
Brasil	11 (Manaus, Amazonas State)	NE	Takatani M. et al.(2017)
	1 (Porto Alegre)	Afrodescendiente	Steglich RB et al. (2015)
	1 (Salvador)	Afrodescendiente	Zorzi G. et al. (2010)
	1 (Salvador)	Afrodescendiente	Farre L. et al. (2008)
	9 (Bahía)	Afrodescendiente	Primo JRL et al. (2005)
	5 (Rio de Janeiro)	Caucásica	Araujo AP. et al. (2002)
Chile	30 (Santiago)	NE	Cervilla J et al. (2006)
	49 (Santiago)	NE	Ramirez E et al. (2003)
	12 (Santiago)	NE	Valenzuela MA et al. (2000)
	43 (Santiago)	NE	Cartier L et al. (1999)
	8 (Santiago)	NE	Cartier L et al. (1998)
	22 (Santiago)	NE	Alberti C et al. (2011)
	46 (Santiago)	NE	Cartier L et al. (1996)
Colombia	1 (Tumaco)	Afrodescendiente	McKhann G et al. (1989)
	5 (Cali)	Afrodescendiente	Zaninovic V et al. (1997)

	3 (Nariño)	Afrodescendiente	Ruiz-Perea A et al. (2013)
	4 (Northern Coast)	Mixta	Dangond F et al. (1995)
	22	NE	Dominguez MC et al. (2008)
Ecuador	4 (Esmeraldas)	Afrodescendiente	Guderian R et al. (1994)
Paraguay	2 (Itagua)	NE	Arbo-Oze de Morvil Ca et al. (2002)
Perú	5(Lima)	Afrodescendiente	Alvarez C et al. (2015)
	164 (Lima)	Afrodescendiente(4) Mixto (105) Quechua (50) Descendiente Asiático (1)	Gotuzzo E et al. (2004)
Uruguay	NCP		
Venezuela	6 (Caracas)	Afrodescendiente (5) Caucásico (1)	Zabaleta M et al. (1994)
América Central			
Costa Rica	NCP		
Honduras	NCP		
Panamá	5 (Calidonia)	NE	Gracia F et al. (1990)
América del Norte			
México	NCP		
El Caribe			
Cuba	NCP		

República Dominicana	54	Afrodescendiente	Koenig E et al. (1992)
Haití	NCP		
Jamaica	2(Kingston)	Afrodescendiente	LaGrenade L et al. (1995)
	128(Kingston)	Afrodescendiente	Smikle MF et al. (1994)
	49 (Kingston)	Afrodescendiente (42)	Enose-Akahata Y et al. (2012)
		Caucasico(1)	
	Otros (4)		
Puerto Rico	2 (San Juan)	Mixta	Reyes-Iglesias Y et al.(1991)

NE: No Especificado. NPC: No se encontraron Casos Publicados

Tabla 3: Casos de PET/MAH reportados en países de América Latina.^{160, 182-210}

CAPITULO IV

“Seroprevalencia y tendencia temporal del HTLV-1/2 y otras infecciones de transmisión sanguínea en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana”

Estudio transversal descriptivo del HTLV-1/2 en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana.

(Ver Artículo en Anexo 3)

4.1 Material y Métodos

El presente estudio “Seroprevalencia y tendencia temporal del HTLV-1/2 y otras infecciones de transmisión sanguínea entre donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana” es de tipo transversal descriptivo basado en los datos obtenidos del Directorio Nacional de Bancos de Sangre (Ministerio de Salud Pública) de Santo Domingo, República Dominicana. Se han incluido datos recolectados de 10 centros de transfusión de Santo Domingo (Cruz Roja Dominicana, Hospital Salvador B. Gautier, Padre Hospital Billini, Maternidad La Altagracia, Hospital Infantil Robert Read Cabral, Centro de Sangre y Especialidades, Centro Médico Dominicano, CEDIMAT, Laboratorio Clínico Referencia y Hospital Marcelino Vélez Santana) durante el período 2012-2017.

Los bancos de sangre de la República Dominicana reportan anualmente los datos de prevalencia de infecciones transmitidas a través de las transfusiones sanguíneas que se realizan como parte del cribado (HTLV-1/2, VIH, VHC, VHB y Sífilis), sin embargo, la recolección de los mismos en el país es limitada, ya que no todos los bancos de sangre aportan sus datos, debido a razones específicas que afectan a cada centro y a que no hay una rigurosa regulación que les obligue a suministrarlos completamente cada año.

En Santo Domingo, aproximadamente 25 bancos de sangre reportan sus datos anualmente. No obstante, para el período 2012-2017, solo 10 de ellos aportaron sus resultados de forma completa. Seleccionamos estos 10 centros para analizar la prevalencia y tendencia temporal en este período, evitando así información incompleta que pudiera introducir un sesgo en nuestro estudio. Todos están ubicados en Santo Domingo, Distrito Nacional y representan más del 40% de las donaciones de sangre de la provincia.

Los datos recolectados proceden de donantes de sangre que cumplieron con los criterios establecidos por el Ministerio de Salud Pública de República Dominicana: tener entre 18 y 65 años, o ser mayor de 16 años con el consentimiento de los padres, un peso mínimo de 110 libras (50 Kg), sin antecedentes previos de VIH, VHB, HVC, tuberculosis, trasplante de órganos, enfermedades o afecciones graves como neoplasias, insuficiencia cardíaca u otras enfermedades crónicas graves, no presentar embarazo actual o lactancia, no tener antecedentes de tatuajes, *piercings* o acupuntura en los últimos 12 meses, no haber consumido bebidas alcohólicas en las últimas 24 horas y no haber sido sometido a ninguna cirugía mayor en los últimos 6 meses antes de donar sangre.²¹¹

Las pruebas serológicas realizadas fueron Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) e Inmunoensayo de Quimioluminiscencia (CLIA). Las pruebas de confirmación no estaban disponibles en todos los centros de transfusión sanguínea.

El tamaño muestral mínimo fue estimado a partir de una proporción muestral del 50%, siguiendo la fórmula utilizada para las variables cualitativas de los estudios transversales.²¹²

Se determinó la seroprevalencia anual de HTLV-1/2, VIH, VHC, VHB y sífilis, prevalencia de período (2012-2017) y la tendencia temporal. Para ello, utilizamos un análisis de series temporales ajustado a un modelo de media móvil de primer orden. También se utilizó el método de mínimos cuadrados para estimar la tendencia secular.

La presente investigación fue aprobada por la junta de ética del Instituto de Medicina Tropical y Salud Global de la Universidad Iberoamericana (UNIBE), Los Ríos, Santo Domingo, con la referencia CEI-2019-03.

4.2 Resultados

Un total de 352.960 donaciones de sangre fueron evaluadas por ELISA y CLIA en 10 centros de donación de sangre de Santo Domingo durante el período 2012-2017 (ver Tabla 4 y Figura 12).

El total de muestras positivas fue de 929. La prevalencia de HTLV-1/2 fue de 263 por 100.000 donaciones durante estos 6 años. La prevalencia de período fue del 0,26% (929/352,960) (IC del 95%: 0,24–0,28%).

La prevalencia anual de HTLV-1/2 fue de 0,30% en 2012; 0,30% en 2013; 0,18% en 2014; 0,21% en 2015; 0,22% en 2016 y 0,36% en 2017, lo que indica que no hubo una tendencia secular significativa durante el periodo 2012–2017 (valor p de tendencia = 0,5596).

Todas las muestras de sangre se evaluaron con ELISA y CLIA. Las muestras evaluadas presentaron los siguientes datos de prevalencia individualizados: 0,83%, 0,59%, 0,58%, 0,38%, 0,35%, 0,33%, 0,32%, 0,28%, 0,24%, 0,017%, correspondientes a CEDIMAT, Hospital Marcelino Vélez Santana, Laboratorio Referencia, Hospital Infantil Robert Read Cabral, Maternidad La Altagracia, Salvador Hospital B. Gautier, Centro Médico Dominicano, Hospital Padre Billini, Cruz Roja, Centro de Sangre y Especialidades respectivamente. Para conocer si el comportamiento de la prevalencia de HTLV es consistente con el de otras infecciones de transmisión sanguínea, se estudió la seroprevalencia y tendencia temporal de VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), VHC (Virus de la Hepatitis C), VHB (Virus de la Hepatitis B) y Sífilis en el período 2012-2017. Para el VIH, el VHC, el VHB y la sífilis, la prevalencia del período fue de 0,20%, 0,21%, 1,20% y 0,65%, respectivamente (ver Tabla 5 y Figura 12).

La prevalencia anual del VIH fue de 0,24% en 2012; 0,18% en 2013; 0,24% en 2014; 0,21% en 2015; 0,20% en 2016 y 0,17% en 2017, lo que indica que no hubo una tendencia secular significativa durante el período 2012-2017 (p de tendencia = 0,352967).

La prevalencia anual del VHC fue de 0,22% en 2012; 0,26% en 2013; 0,22% en 2014; 0,16% en 2015; 0,19% en 2016 y 0,20% en 2017, lo que indica que no hubo una tendencia secular significativa durante el período 2012-2017 (p de tendencia = 0,22101).

La prevalencia anual del VHB fue del 1,20% en 2012; 1,11% en 2013; 1,13% en 2014; 1,14% en 2015; 1,46% en 2016 y 0,98% en 2017, lo que indica que no hubo una tendencia secular significativa durante el período 2012-2017 (p para tendencia = 0,97989).

La prevalencia anual de Sífilis fue de 0,69% en 2012; 0,67% en 2013; 0,78% en 2014; 0,66% en 2015; 0,74% en 2016 y 0,39% en 2017, lo que indica que no hubo una tendencia secular significativa durante el período 2012-2017 (p para la tendencia = 0,26021).

El tipo de donación (voluntaria y de reposición) podría ser determinante en el porcentaje de individuos infectados. Como se detalla en la Tabla 1, las donaciones voluntarias representaron el 9,6% (34.001 / 353.060) y la donación de reposición el 90,4% (319.059/353.060).

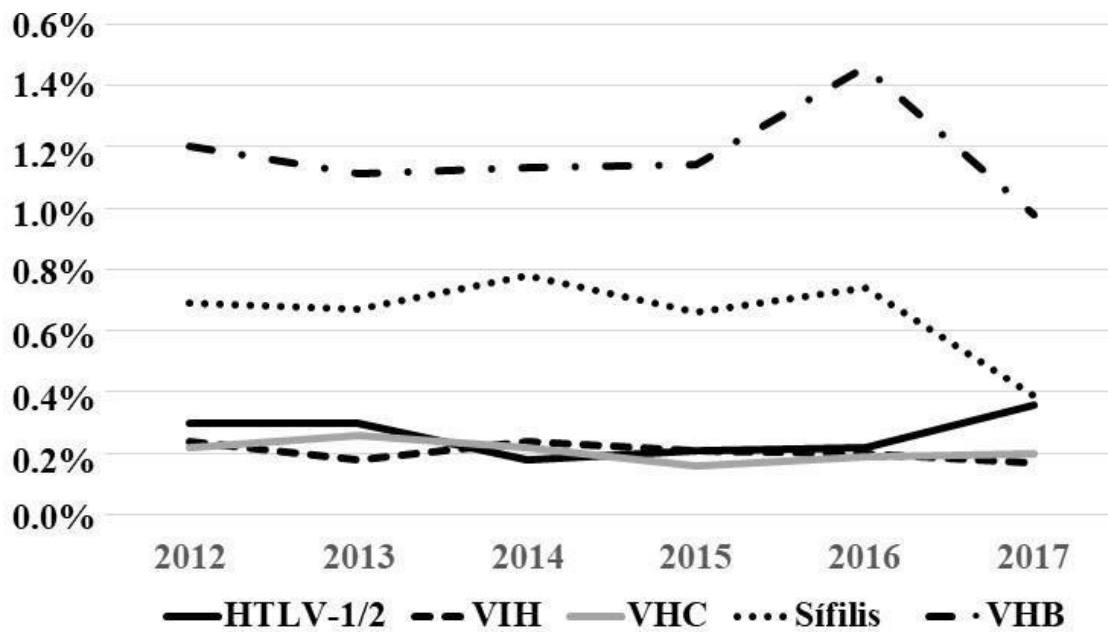


Figura 12. Seroprevalencia de VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), VHC (Virus de Hepatitis C), VHB (Virus de Hepatitis B) y Sífilis en el periodo 2012-2017.

Año	HTLV I/II			Tipo de Donación	
	Total de Muestras	Muestras Positivas	Seroprevalencia	Voluntaria (%)	Reposición (%)
2012	51.593	154	0,30%	7.634 (17%)	43,914 (86%)
2013	54.510	163	0,30%	6.157 (13%)	47,643 (87%)
2014	56.155	99	0,18%	4.993 (10%)	51,288 (90%)
2015	57.059	123	0,21%	5.348 (10%)	52,393 (90%)
2016	67.294	148	0,22%	4.332 (7%)	62,941 (93%)
2017	66.349	242	0,36%	5.537 (9%)	60,880 (91%)

Tabla 4: Seroprevalencia HTLV I/II en el periodo 2012-2017 y tipos de donación (voluntaria y por reposición) en Santo Domingo.

Año	Muestras Positivas (Seroprevalencia)				Total de Muestras
	VIH	VHC	VHB	Sífilis	
2012	125 (0.24%)	116 (0,22%)	621 (1.20%)	354 (0.69%)	51,593
2013	101 (0.18%)	140 (0,26%)	596 (1.11%)	368 (0.67%)	54,510
2014	135 (0.24%)	125 (0,22%)	720 (1.13%)	437 (0.78%)	56,155
2015	118 (0.21%)	92 (0,16%)	652 (1.14%)	379 (0.66%)	57,023
2016	136 (0.20%)	128 (0,19%)	985 (1.46%)	498 (0.74%)	67,294
2017	110 (0.17%)	129 (0,20%)	649 (0.98%)	260 (0.39%)	65,685

Tabla 5: Seroprevalencia de VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), VHC (Virus de Hepatitis C), VHB (Virus de Hepatitis B) y Sífilis en el periodo 2012-2017.

CAPITULO V

Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA) en Santo Domingo, República Dominicana: Diagnóstico Diferencial y Cribado de HTLV-1 en Linfomas T

5.1 Introducción y Métodos:

Hasta el momento no existe un registro nacional de neoplasias que aporte datos sobre la prevalencia de la LLTA en el país. Aunque algunos centros oncológicos reportan sus datos anualmente, no se registran datos específicos de la LLTA.

Se realizó una revisión retrospectiva en uno de los centros oncológicos de mayor capacidad de Santo Domingo: el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo 2014-2017.

Para recolectar los datos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter recibimos la autorización de la Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana Contra el Cáncer (LDCC).

En una primera búsqueda, a cargo del encargado del Registro Hospitalario de Tumores de la institución, se seleccionaron 22 casos que aparecían en la categoría “Leucemias/Linfomas de Células T del Adulto”. Tras la búsqueda por diagnósticos definitivos, se localizaron dos casos formalmente diagnosticados de LLTA.

El acceso a los datos fue limitado, debido a que algunos expedientes no se encontraban digitalizados o no estaban disponibles en físico al momento de la recolección de datos.

5.2 Resultados:

Un total de 10.122 casos de leucemias y linfomas fueron diagnosticados en el Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter durante el periodo comprendido entre enero 2014 y diciembre 2017. Del total de casos, 164 (1,62%) correspondieron a Leucemias de células T y 319 (3,15%) correspondieron a Linfomas de células T.

En una búsqueda inicial en la base de datos del centro se seleccionaron 22 casos en la categoría genérica de “Leucemias/Linfomas de Células T del Adulto”, de los cuales 10 correspondieron a Linfoma de Células T Periféricas, 4 Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras, 1 Leucemia Linfoblástica de Células T Precursoras, 2 Linfoma de Células T, 2 Linfoma Cutáneo de Células T, 1 Leucemia Linfoblástica Aguda Pre-T y 2 Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA). Los casos por edad y sexo se detallan en la Tabla 6.

Caso	Sexo	Edad	Localización/Afectación Primaria	Tipo Histológico
1	M	70	Párpado	Linfoma de Células T Periféricas
2	F	19	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
3	F	25	Ganglio Linfático Pélvico	Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
4	M	39	Medula Ósea	Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto
5	M	35	Medula Ósea	Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto
6	M	52	Medula Ósea	Leucemia Linfoblástica de Células T Precursoras
7	M	75	Muslo (Cutáneo)	Linfoma de Células T Periféricas
8	F	79	Ganglio Linfático Gástrico	Linfoma de Células T Periféricas
9	F	60	Ganglio Linfático Inguinal	Linfoma de Células T

10	M	33	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma de Células T Periférico
11	F	14	Nasal	Linfoma Cutáneo de Células T
12	F	53	Ganglio Linfático Pulmonar	Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
13	F	9	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras
14	M	74	Cutáneo	Linfoma de Células T
15	M	48	Ganglio Linfático Inguinal	Linfoma de Células T Periférico
16	M	79	Ganglio Linfático Axilar	Linfoma de Células T Periférico
17	M	29	Medula Ósea	Leucemia Linfoblástica Aguda Pre-T
18	M	60	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma de Células T Periférico
19	M	36	Amígdala	Linfoma de Células T
20	M	52	Ganglio Linfático Supraclavicular	Linfoma de Células T Periférico
21	F	53	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma de Células T Periférico
22	M	65	Ganglio Linfático Cervical	Linfoma de Células T Periférico

Tabla 6. Serie de Casos de Leucemia/Linfoma T del Hospital Oncológico Dr. Heriberto Pieter, periodo 2014-2017.

Por tanto, solo 2 casos fueron formalmente diagnosticados de LLTA durante el periodo 2014-2017 entre 483 neoplasias linfoides de células T diagnosticadas en este centro (0.4%). Este diagnóstico supuso un 0,01% del total de leucemias y linfomas detectados en Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter en ese intervalo de tiempo. Dado que no existen características clínicas, citológicas, inmunofenóticas o de genética molecular específicas que definan la LLTA, su diagnóstico puede ser

difícil en algunos casos. La identificación del HTLV-1 integrado en células de linfoma aisladas y anticuerpos anti-HTLV-1 en el suero del paciente puede ser muy útil en estos casos.

En la República Dominicana, la serología del HTLV-1 y la comprobación molecular en las muestras celulares no se realiza de manera sistemática en todos los centros y el perfil inmunohistoquímico depende de la disponibilidad de material y complejidad de los laboratorios. A continuación, se propone un algoritmo de diagnóstico aplicable en países de zonas endémicas de HTLV-1 (como la República Dominicana) y a países no endémicos.

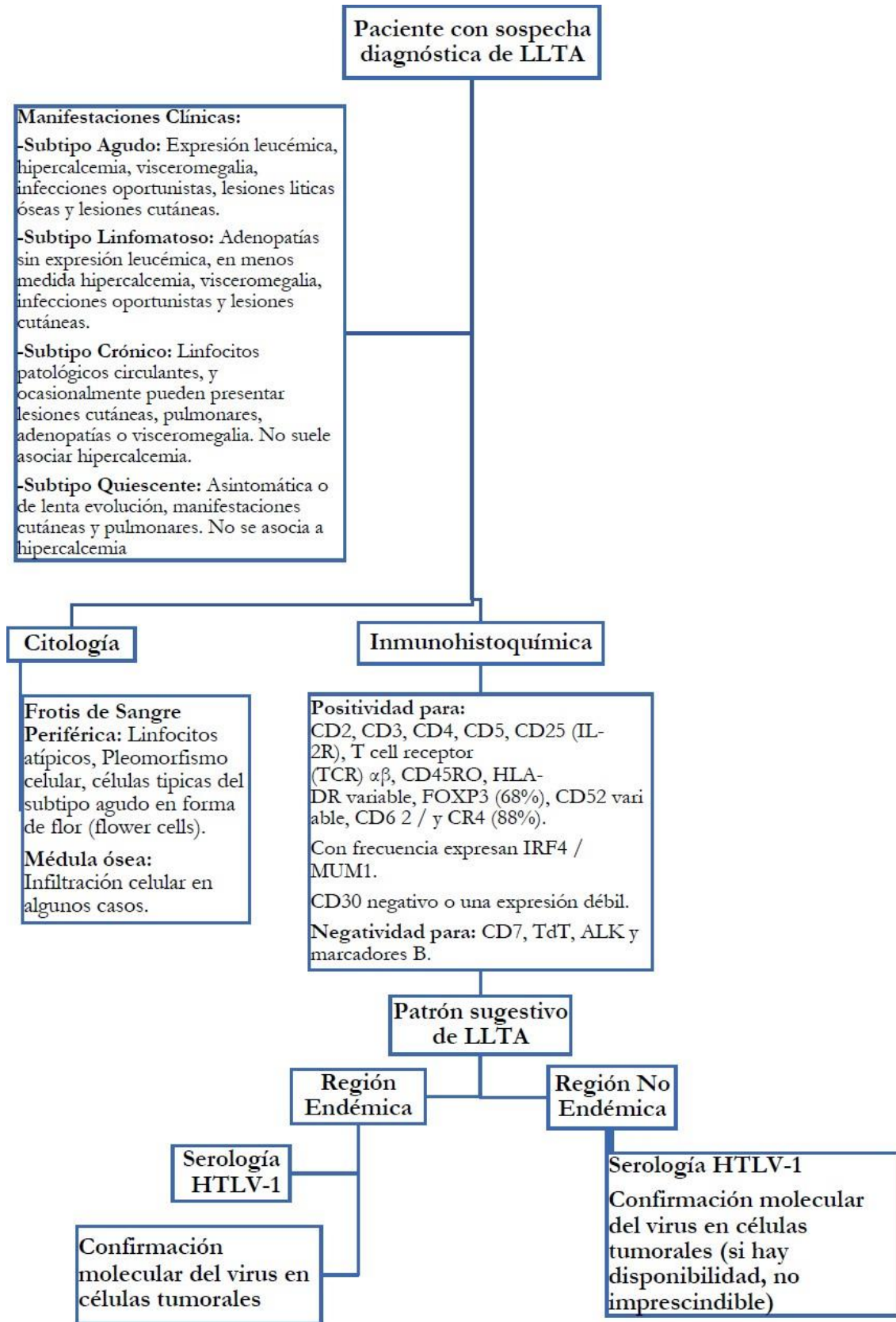


Figura 13. Algoritmo diagnóstico de la LLTA: se realiza en base a las manifestaciones clínicas, los hallazgos citológicos, la inmunohistoquímica, la confirmación molecular del provirus en las células tumorales y la serología de HTLV-1. La confirmación molecular del virus se recomienda junto a la serología en las zonas endémicas; sin embargo, en zonas no endémicas, la serología en conjunto con el resto de los hallazgos podría ser suficiente.

CAPITULO VI

Prevención del HTLV-1 en América Latina

Diseño de estrategias preventivas para evitar la transmisión viral en función del tipo de población y las vías de transmisión adaptado a América Latina.

6.1 Estrategias de Prevención

Con el objetivo de cortar la cadena epidemiológica y evitar la transmisión del HTLV-1 hemos diseñado estrategias de prevención basadas en el análisis de la triada ecológica Agente-Huésped-Ambiente en los países de América Latina y en la revisión de la literatura existente.

En una infección viral intervienen tres factores que interactúan entre sí: Agente (en este caso HTLV-1), Huésped (Individuo infectado), Ambiente (Entorno en el que ocurre la infección).

En la interacción entre el agente (HTLV-1) y el huésped influyen dos factores: la vía de transmisión y el propio ambiente en el que ocurre la infección, que incluye factores biológicos, físicos y socioculturales.

Como se indicó anteriormente, el HTLV - 1 se puede transmitir de madre a hijo, por vía sexual o a través de la sangre. En los países de América Latina, el Ambiente resulta crucial para la diseminación de las infecciones víricas, ya que los factores socioculturales son determinantes para el cumplimiento de las medidas de prevención.

Las estrategias preventivas que se plantean a continuación han tenido en cuenta estos factores y se han adaptado a los diversos grupos poblacionales de América Latina en función de las vías de transmisión del HTLV-1.

6.1.1 Estrategia de Prevención de Transmisión Materno-Infantil en Japón

La Transmisión Materno-Infantil (TMI) se puede producir a través de la placenta, por vía perinatal o por lactancia, sin embargo, como se indicó anteriormente, las transmisiones transplacentarias y

perinatales son poco frecuentes y la mayoría de los casos de TMI se producen por la ingesta de leche materna. Como la mayoría de los casos de LLTA ocurren en personas infectadas con HTLV-1 en la primera infancia a través de la lactancia materna,²¹³ los métodos de prevención de esta neoplasia maligna deben centrarse en esta vía.

Uno de los primeros estudios sobre la TMI del HTLV-1 se realizó en 1987 con el Programa de Prevención LLTA de Nagasaki, en el que se realizaron pruebas de HTLV-1 a la población gestante con el propósito de convencer a las embarazadas seropositivas de que no amamantaran. En este estudio, participaron 255.000 gestantes, de las cuales 8.500 resultaron seropositivas. Más del 90% de las madres infectadas aceptaron renunciar a la lactancia materna. El riesgo de TMI a largo plazo fue del 26% con lactancia materna frente al 2,7% de riesgo de infección por la alimentación con lactancia artificial. Hasta la actualidad, se ha calculado que este programa ha prevenido hasta 1.770 casos de HTLV - 1. Como el 5% de ellos desarrollarían LLTA en el futuro, se puede decir que este proyecto ha prevenido hasta ahora 88 casos de LLTA²¹⁴. Desde 2011, se recomienda la detección y confirmación del HTLV - 1 a todas las embarazadas en Japón.²¹⁵

Actualmente, las gestantes seropositivas para HTLV - 1 reciben información detallada sobre el virus, la TMI y las estrategias de alimentación del lactante. Se les aconseja que utilicen alimentación exclusiva con fórmula, congelación-descongelación de la leche materna extraída o que amamanten durante un máximo de 3 meses, y que analicen a sus hijos para detectar anticuerpos contra el HTLV-1 a los tres años, a menos que den a luz a niños de alto riesgo, como los prematuros, para quienes la lactancia materna está justificada.²¹⁵

6.1.2 Cribado y supresión de la lactancia materna para prevenir la infección por HTLV - 1 en América Latina

El cribado del HTLV-1 durante el embarazo se ha introducido en algunas áreas endémicas de América Latina. Es necesario, sin embargo, mejorar los estudios epidemiológicos para evaluar si ciertas regiones son endémicas y promover el cribado viral y el asesoramiento de las madres seropositivas.

La leche materna se considera el mejor alimento para los recién nacidos y está recomendada por la Academia Estadounidense de Pediatría y la OMS.²¹⁶ Es una fuente de alimento de valor inculculable para los recién nacidos, ya que contiene, no solo numerosos nutrientes, sino también proteínas biológicamente activas y factores inmunes, como inmunoglobulina A (sIgA), lisozima, lactoferrina y leptina, tiene, por tanto, propiedades antiinfecciosas, inmunes y neuroendocrinas.^{217, 218}

Aunque se pierden muchas de las ventajas de la lactancia materna, la alimentación con fórmula exclusiva es el método más eficaz para prevenir la infección por esta vía y reduce la incidencia de pacientes con LLTA entre las personas nacidas de madres portadoras de HTLV-1.²¹¹ Aun así, la lactancia materna puede reducir las tasas de mortalidad infantil en más del 20% en algunos países en desarrollo.²¹⁹

Con respecto a su economía, la población de la mayor parte de América Latina tiene ingresos medios, con una alta tasa de desigualdad.²²⁰ Por tanto, los países de América Latina y Japón presentan un escenario diferente debido a las condiciones socioeconómicas de su población. En América Latina, la leche materna sigue teniendo una importancia vital para la nutrición y la protección contra agentes infecciosos, de esta manera la estrategia preventiva, justificada en países desarrollados como Japón, puede no ser del todo adecuada para el escenario latinoamericano.^{218,219}

6.1.3 Métodos alternativos de alimentación infantil

Se pueden utilizar varios métodos para evitar la transmisión viral mientras se mantiene la lactancia, como la pasteurización por lotes o la congelación y descongelación. En la pasteurización por lotes la leche se calienta a 62,5 ° C durante 30 mins²²¹, suficientes para destruir el HTLV-1, que se inactiva en 30 minutos a 56 ° C.²²² Sin embargo, algunos estudios sobre el efecto de la pasteurización en moléculas biológicamente activas en la leche materna muestran que la pasteurización reduce significativamente la concentración de varios compuestos inmunoactivos presentes en la leche, como IFN - γ , TNF - α - 1 β , IL - 10 y HGF, sin tener impacto en otros, como los gangliósidos.²²³

Un método alternativo para tratar la leche materna es la congelación-descongelación: la leche materna extraída se congela a -20 ° C o menos durante más de 12 h. Esta congelación destruye eficazmente las células infectadas con HTLV-1. Los estudios de campo *in vitro* que se han realizado al respecto mostraron una reducción significativa en la TMI.²²⁴ Sin embargo, este método es laborioso y puede resultar poco práctico para muchas madres.

Tanto los procesos de pasteurización, como los de congelación y descongelación, son buenas opciones para la prevención de la TMI del HTLV-1. Aun así, se debe tener en cuenta que estos métodos pueden disminuir las propiedades nutricionales y el valor protector inmunológico de la leche materna. Esto podría ser perjudicial en los países en vías de desarrollo, donde los riesgos de desnutrición y exposición a agentes infecciosos son mayores que en los desarrollados. Además, la extracción de la leche y su tratamiento físico son procedimientos que requieren tanto de los recursos, como de las condiciones higiénicas necesarias para evitar su contaminación.

Otro método consiste en reducir la duración de la lactancia. Un estudio prospectivo en Jamaica mostró que el 32% de los niños amamantados durante más de 12 meses resultaron infectados, frente al 9%

de los amamantados durante períodos más cortos. El tiempo medio estimado de infección por HTLV- 1 en esos niños fue de 11,9 meses.²²⁵

La interrupción de la lactancia materna en los países en vías de desarrollo, sin una alternativa de alimentación y sin acceso a la atención primaria de salud puede provocar un aumento de la desnutrición, la tasa de coinfecciones y la mortalidad infantil. Se podrían considerar fórmulas o métodos de alimentación alternativos para evitar la transmisión del HTLV-1 a partir de la leche materna, como la congelación-descongelación, la pasteurización de la leche, o la reducción de la duración de la lactancia materna para los niños con riesgo de infección. Esto debería complementarse con un asesoramiento adecuado para evitar problemas psicosociales como el miedo o la culpa por el embarazo, así como la depresión y la ansiedad que bien pueden estar asociadas a la infección por HTLV - 1 diagnosticada durante el embarazo.

6.2 Modelo de prevención de la transmisión de madre a hijo a través de la lactancia del HTLV - 1

Como se indicó anteriormente, al diseñar estrategias preventivas para una enfermedad, es necesario considerar el entorno de las personas potencialmente infectadas, su situación socioeconómica y su nivel de educación. Por ello, hemos diseñado un modelo de prevención que tienen en cuenta estos factores con el fin de generar medidas efectivas para prevenir la transmisión del HTLV-1 a través de la lactancia materna en América Latina. En primer lugar, consideramos que se deben fomentar los estudios epidemiológicos sobre HTLV-1 en estos países para justificar el cribado en embarazadas. Una vez realizado el cribado, deben darse alternativas individualizadas a los casos positivos.

Independientemente de su estado socioeconómico, la madre debe estar adecuadamente informada sobre el HTLV-1, la transmisión viral y el modelo de prevención.

Las gestantes con un nivel socioeconómico alto podrían tener un escenario similar al de las mujeres en países desarrollados como Japón, donde, a menos que den a luz a bebés de alto riesgo, como bebés prematuros, se les recomienda que realicen alimentación exclusiva con fórmula, congelación-descongelación de leche materna extraída o amamantando durante un máximo de 3 meses. La pasteurización también podría ser una opción en estos casos.

En el caso de gestantes de nivel socioeconómico medio, debemos individualizar los casos, ofreciéndoles varias alternativas, como la lactancia materna durante 3-6 meses y la posterior alimentación exclusiva con fórmula, la pasteurización, o la congelación/descongelación de la leche extraída. En algunos casos se podría considerar la opción de amamantar durante un año, así como el uso de métodos alternativos (congelación-descongelación/pasteurización) durante los últimos meses.

Se deben considerar también las implicaciones psicológicas de interferir o recomendar a una mujer que reduzca la lactancia, como, por ejemplo, los trastornos del estado de ánimo, brindando el apoyo y la orientación adecuados en cada caso.

En el caso de las mujeres embarazadas con un nivel socioeconómico bajo o muy bajo, la prioridad debe ser evitar el riesgo de desnutrición y la mortalidad infantil, por lo que debemos promover la lactancia materna durante los primeros 6-12 meses y dar la opción de alimentación exclusiva con fórmula o congelación-descongelación/pasteurización de la leche materna extraída después de este período. Debemos, sobre todo, individualizar la atención al paciente, garantizando una nutrición adecuada para el niño.

Nuestro modelo de prevención de la TMI del HTLV-1 a través de la lactancia materna en América Latina, basado en el estatus socioeconómico de las gestantes, se resume en la Figura 14.

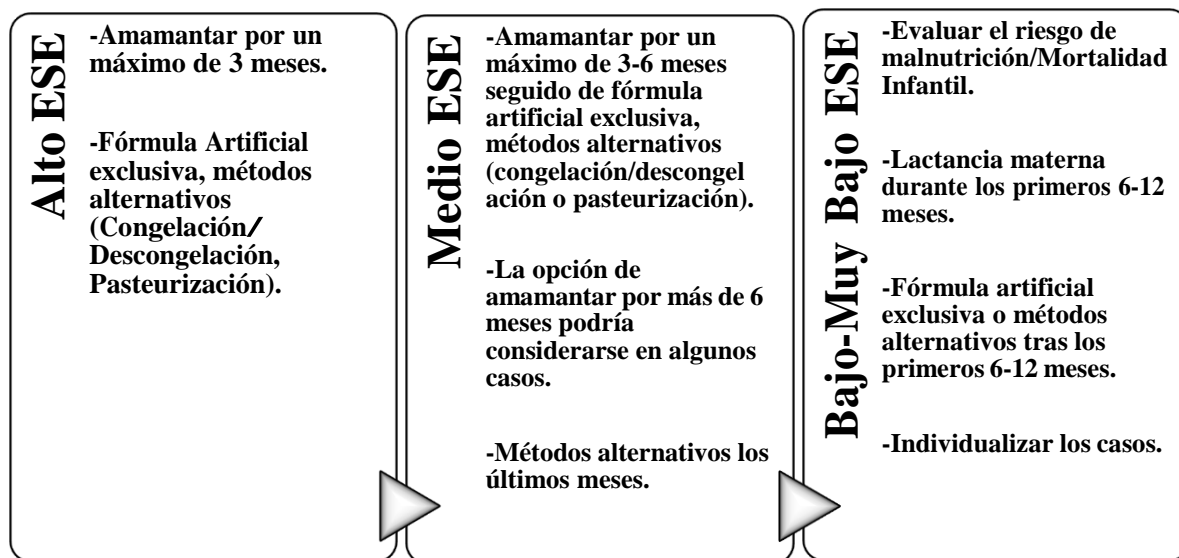


Figura 14. Modelo de prevención de la Transmisión Materno Infantil del HTLV-1 a través de la lactancia materna en América Latina basado en el estado socioeconómico de las mujeres embarazadas. ESE: Estatus Socioeconómico.

6.3 Estrategias de prevención de la Transmisión Sanguínea en América Latina

Como se mencionó anteriormente, hay evidencias de que la mayoría de los casos de LLTA ocurren en personas infectadas por TMI durante la lactancia.²¹³ Sin embargo, la transfusión de sangre y hemoderivados es otra posible vía de transmisión para el desarrollo de PET/MAH. En consecuencia, para disminuir, tanto la incidencia de LLTA, como de y PET/MAH, también debemos considerar

métodos de prevención para evitar la transmisión viral por esta vía.

Por razones históricas, muchos países latinoamericanos comparten características comunes, aun teniendo cada uno su propio sistema de salud, por tanto, la seguridad de las transfusiones, la hemovigilancia y los protocolos de detección son bastante diversos. En particular, existen importantes disparidades en la detección del HTLV en estos países. Algunos tienen una cobertura de detección del 100%, como Brasil y Argentina, mientras que otros, como Ecuador, Bolivia, El Salvador y Guatemala tienen menos del 10%.¹⁵⁹

Debido a los diversos niveles de endemidad en las diferentes áreas geográficas, es apropiado realizar estudios de prevalencia en donantes de sangre en diferentes áreas del país para estimar mejor el riesgo de transmisión y el coste-efectividad del cribado en una población particular.

6.4 Estrategias de prevención de la transmisión sexual

Al igual que con otras infecciones de transmisión sexual, algunos factores están asociados a la transmisión sexual del HTLV-1, como las relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales, el contacto con una pareja infectada, el pago o la recepción de dinero por sexo y la presencia de úlceras u otras lesiones genitales.^{47,228} Las recomendaciones para prevenir la transmisión sexual del HTLV - 1 incluyen el uso de preservativos y evitar estos factores asociados.

El acceso a información correcta sobre el virus también es muy importante. El asesoramiento debe incluir orientación sobre el virus, enfatizando las diferencias con el VIH, ya que muchas personas tienden a confundirlos. Las personas infectadas también deben recibir orientación sobre la transmisión del virus y la posible fuente de la infección. También se debe ofrecer la prueba de HTLV-1 a sus parejas e hijos.^{47,228}

El desarrollo de estrategias de prevención puede conducir a una reducción de la seroprevalencia del HTLV-1 y la incidencia de enfermedades asociadas, como ocurrió en Martinica, donde hubo una rápida disminución en la incidencia de PET/HAM desde 2001, en comparación con el período 1986-2000, debido a los programas preventivos implementados a principios del decenio de 1990.²²⁶

CAPITULO VII

Discusión

7.1 Discusión

El panorama del HTLV-1 que hoy puede observarse en muchos países de América Latina, incluyendo en la República Dominicana, es el de una infección desatendida y poco conocida, que afecta a un número considerable de individuos, incluyendo grupos vulnerables de alto riesgo y determinados grupos étnicos (afrodescendientes e indígenas).

Además, en América Latina, puede resultar complicado estimar con precisión la prevalencia de HTLV-1 y sus enfermedades asociadas en un país determinado, debido a que la distribución viral no suele ser homogénea, la escasez de estudios epidemiológicos y la realidad socioeconómica, que en muchos casos suele ser adversa.

7.2 Revisión Integradora:

“Virus Linfotrópico de células T humanas tipo 1 y enfermedades asociadas en América Latina”

Tras realizar una revisión general del “estado del arte” en HTLV-1, recientemente publicada,⁵⁴ (ver anexo 1), se ha realizado una revisión integradora, con el objetivo de recopilar y sintetizar la información sobre la epidemiología del HTLV-1 y LLTA (ver anexo 2).⁵⁴ Para ello, hemos llevado a cabo una búsqueda sistemática siguiendo el diagrama PRISMA, se han seleccionado los estudios que cumplían con los criterios de inclusión y, posteriormente, se ha aplicado la herramienta de evaluación de calidad AXIS. Estos estudios han sido agrupados según la región (América del Sur, América Central, América del Norte y el Caribe).

América del Sur ha sido la región en la que se ha encontrado el mayor número de estudios de prevalencia de HTLV-1 en los diversos grupos poblacionales: donantes de sangre, gestantes, pacientes hospitalizados y grupos étnicos (afrodescendientes, indígenas). Esta región comprende 10 países, incluidos Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. Se han realizado numerosos estudios sobre la prevalencia del HTLV-1 en muchos de estos países, especialmente en Brasil, Perú, Colombia, Chile y Argentina. El subcontinente se considera un área endémica importante para la infección por HTLV-1 y enfermedades asociadas. Sin embargo, resulta muy difícil apreciar la prevalencia general del HTLV-1 en un país determinado, ya que se han reportado con frecuencia focos endémicos específicos en varios países. Esto se ejemplifica en Perú, en algunos grupos de la población quechua¹¹³, también en grupos indígenas de Colombia¹²¹⁻¹²⁵ y en Brasil, donde algunos grupos específicos de origen africano e indígena son altamente endémicos para la infección por HTLV-I y enfermedades asociadas^{5,102,103}.

Brasil se considera una de las mayores áreas endémicas de HTLV-1 y enfermedades asociadas de América Latina. En este país de más de 210 millones de habitantes⁷⁹, se ha observado en los diversos grupos poblacionales una seroprevalencia heterogénea, en función de la región estudiada (Tabla 1).⁷⁵⁻¹⁰³ Esto refuerza la tesis de una peculiar distribución del virus de forma heterogénea en zonas endémicas cercanas a lugares apenas afectados por la infección.⁵ En donantes de sangre, la prevalencia de HTLV-1 es heterogénea dependiendo del área, con una variación del 0,04 al 1% (Tabla 1).⁷⁶⁻⁷⁸ La prevalencia parece ser mayor en el norte y noreste que en el sur.⁵ Se ha observado además una alta prevalencia en zonas con la mayoría de los habitantes afrodescendientes, como en el caso de Salvador de Bahía, la ciudad con mayor prevalencia de HTLV-1 de Brasil.⁵ Asimismo, se observa mayor prevalencia en los grupos de riesgo (trabajadores sexuales). La población indígena presenta una enorme variabilidad entre diferentes grupos, con estudios que muestran una prevalencia que va desde

el 0,67% a 13,9%.^{102,103} Estos resultados indican la necesidad de establecer un mayor cribado en determinados grupos, así como establecer medidas de prevención en las zonas de alta prevalencia.

Perú, con cerca de 32 millones de habitantes⁷⁹, es otro de los países con mayor cantidad de estudios. Representa un país multiétnico, con población de mestizos y amerindios. Se considera una zona endémica del HTLV-1 y presenta también una distribución heterogénea en los distintos tipos poblacionales. En donantes de sangre, la seroprevalencia es de aproximadamente 0,9 a 1,2%, según la región.^{5,104} Diversos estudios realizados en gestantes indican una seroprevalencia de 1,68% en Lima y de 2,3% en la región de Quillabamba, Cusco.^{105,106} Esto evidencia la necesidad de realizar cribado a la población de gestantes para evitar la TMI y el posterior desarrollo de LLTA. En los grupos indígenas se observan regiones de alta endemicidad. La población indígena Aymara presenta una seroprevalencia de 1,6%¹¹¹ y en los grupos indígenas Shipibo-Konibo de hasta 4,1%.¹¹² En las comunidades rurales de la población Quechua de Ayacucho se estima una prevalencia de 2,82%¹¹³ Los grupos de riesgo presentan una alta endemicidad, con una seropositividad de hasta el 21,8%.¹⁰⁹ No obstante, en este grupo se objetiva el efecto de las medidas preventivas, con una significativa disminución del 14,5 al 3,1% en las trabajadoras sexuales de Callao, en el período comprendido entre 1993-2010, probablemente debido al creciente uso de preservativos en este grupo, por lo que se ve la necesidad de implementar medidas de prevención en esta población.¹¹⁰

Colombia, con aproximadamente 50 millones de habitantes⁷⁹ presenta pocos datos disponibles sobre el HTLV-1, que sugieren una baja y muy baja prevalencia en la población de donantes de sangre, con estudios en Cali y Medellín, en los que se objetiva una seroprevalencia del 0,24 y 0,05% respectivamente.^{118,119} Según los datos de la Organización Panamericana de la Salud el país presenta una seroprevalencia de aproximadamente 0,3%.¹⁵⁹ No obstante, según Gessain y cols. y varios estudios de Tumaco muestra una alta prevalencia HTLV-1 y PET/HAM en población general, que oscila entre

el 2,5 y el 5,3% en adultos.^{5,120} Los habitantes de esta región son principalmente de ascendencia africana. Con relación a la población indígena, la seroprevalencia entre las tribus amerindias oscila entre 0,1 a 8,5% (Tabla 1).¹²¹⁻¹²⁵

En Venezuela, con aproximadamente 32 millones de habitantes,⁷⁹ la información sobre HTLV-1 es muy limitada. Algunos datos, provenientes de donantes de sangre de Caracas, muestran una seroprevalencia de 0,09%,¹²⁶ mientras que, en otro estudio, en el que se analizaron muestras de suero de 769 donantes venezolanos sanos, la prevalencia fue del 6,8%, con una variación entre el 1% en Caracas hasta 13,7% en la región de Amazonas y el estado de Zulia.¹²⁷ Sin lugar a duda, se requieren más estudios en este y los demás grupos poblacionales.

Chile, con aproximadamente 19 millones de habitantes, es un país habitado principalmente por personas de ascendencia española. Se han realizado muy pocos estudios sobre el HTLV-1 en la población chilena. En donantes de sangre se estima una seroprevalencia del 0,10%.¹²⁸ En la población indígena diversos estudios sugieren una variabilidad en la prevalencia de los grupos afectados que va desde 0,5 a 4,1% en función del grupo étnico (Tabla 1).^{111,129,130}

Paraguay, con aproximadamente 7 millones de habitantes, tampoco tiene apenas datos sobre el HTLV-1, estos sugieren una baja prevalencia en la población general.⁵ Sin embargo, algunas subpoblaciones podrían verse más afectadas, de acuerdo con un estudio efectuado en la población indígena de Sanapaná, en la que se observó una prevalencia de HTLV-1 de 6,7%.¹³¹

Uruguay, con una población de 3,5 millones de habitantes presenta muy escasos estudios. Se estima una prevalencia de 0,75% en donantes de sangre.¹³² Se necesita más investigación en los distintos grupos poblacionales, para poder establecer medidas preventivas en caso de ser necesarias, dado que la población de donantes de sangre no suele ser representativa de la población general y los grupos de riesgo podrían ser vulnerables, como así sucede en otros países.

En Bolivia, con una población de aproximadamente 11 millones de habitantes, existen también pocos estudios, llevados a cabo sobre población indígena Quechua y Aymara, dando como resultado una prevalencia de HTLV-1 del 6,2% y 5,3% respectivamente, lo que indica que los grupos indígenas podrían representar una población vulnerable para la infección (Tabla1).^{5,111}

El mismo patrón de elevada seroprevalencia en determinados grupos presenta Argentina, país que cuenta con aproximadamente 45 millones de habitantes.⁷⁹ En donantes de sangre, los estudios sugieren una muy baja prevalencia de aproximadamente 0,04%;¹³³ al igual que en gestantes, en las que se estima en 0,12%.¹³⁴ Por el contrario, en población de riesgo podemos encontrar una alta prevalencia de hasta 21,7%, estimada en Buenos Aires.¹³⁵ También en la población indígena de Jujuy (Noroeste) se da una alta prevalencia de HTLV-1 de hasta 9,8%; no obstante, en algunos grupos oscila entre 0,45 y 2,78% (Tabla 1).¹³⁶⁻¹⁴⁰ Esto evidencia una vez más que los grupos de riesgo y determinados grupos indígenas podrían representar poblaciones con mayor vulnerabilidad a la infección por HTLV-1.

Finalmente, en Ecuador, con 17 millones de habitantes⁷⁹, seguimos encontrando pocos estudios sobre el HTLV-1. De acuerdo con un estudio realizado en la población general negra e indígena de Río Santiago. (Esmeraldas/norte) existe una prevalencia de HTLV-1 en torno al 2,8%.¹⁴¹

En resumen, en América del Sur, si bien en algunos países como Brasil o Perú disponen de numerosos estudios, el resto necesitan más investigación. De hecho, se ha demostrado que los grupos indígenas y afrodescendientes tienen tendencia a presentar una mayor endemidad del virus, por lo que sería conveniente la realización de estudios con mayor tamaño muestral, así como de más intervenciones preventivas. Con relación a los grupos de riesgo se observa el mismo patrón, lo que pone en evidencia la necesidad de diseñar estrategias preventivas adaptadas a los aspectos socioeconómicos y culturales de los distintos países.

Con relación a América del Norte, México presenta muy pocos estudios en este campo, a pesar del gran tamaño de población de este país, con 129 millones de habitantes.⁷⁹ Se realizó un estudio en gestantes, con nula seropositividad de HTLV-1.¹⁴³ Además, otro estudio en población de alto riesgo (individuos con múltiples transfusiones de sangre, Hombres que tienen Sexo con Hombres y trabajadores sexuales) también evidenció una nula seropositividad del virus en las muestras analizadas.¹⁴⁴ No obstante, se requieren estudios en población general y grupos étnicos (población indígena) para conocer el impacto real de la infección en el país.

En América Central, se han realizado pocos estudios en la zona, a pesar de su intensa relación comercial y cultural con las islas del Caribe, altamente endémicas de HTLV-1. Honduras cuenta con, aproximadamente, 9 millones de habitantes y presenta diversos estudios, en los que se evidencian, de nuevo, las diferencias étnicas. En la población de donantes de sangre se estima una muy baja prevalencia (0.02%).¹⁴⁵ Sin embargo, un estudio realizado en las comunidades de la costa atlántica del país indica una seroprevalencia del 0,5% en la población mestiza y de hasta un 8,1% en la población no mestiza (originaria de África o de las islas del Caribe).¹⁴⁶

Con relación a Panamá, un país de aproximadamente 4 millones de habitantes, los pocos estudios que se han realizado indican una prevalencia de hasta 9% en la población indígena y 5,3% en pacientes con enfermedades neurológicas.^{142,147} Estos datos evidencian un patrón similar al observado en América del Sur, en el que el HTLV-1 afectaba en mayor medida a determinados grupos étnicos.

Finalmente, Costa Rica, con 5 millones de habitantes, también cuenta con muy pocos estudios en esta área, presentando estos una muy baja prevalencia de 0,008% en donantes de sangre.¹⁴⁸

No se han encontrado estudios sobre la prevalencia de HTLV-1 en Nicaragua, Guatemala ni El Salvador.

Con estos datos se hace evidente la necesidad de fomentar más investigación en la región, ya que probablemente existan grupos vulnerables que podrían beneficiarse de los cribados y estrategias preventivas que eviten la propagación del virus y sus enfermedades asociadas.

En la región del Caribe los estudios epidemiológicos del HTLV-1 han sido realizados principalmente en las islas más densamente pobladas.

Jamaica, con cerca de 2,7 millones de habitantes⁷⁹ y una población afrodescendiente, presenta diversos estudios que sugieren una alta prevalencia en determinados grupos. Los estudios en donantes de sangre evidencian una seroprevalencia del HTLV-1 de 2,5%.¹⁴⁹ En gestantes, se han realizado estudios que indican una prevalencia en torno al 2-3,5%.^{150,151} Además, otro estudio efectuado en una cohorte de 13.260 jamaicanos de toda la isla, que aplicaban para obtener licencia de manejo de alimentos, se vio un 6,1% de seropositividad para HTLV-1¹⁵³, lo cual hace evidente la elevada prevalencia del virus en la isla que se puede poner en relación con el origen racial de su población.

Haití, con 11 millones de habitantes y también claro origen afrodescendiente, tiene una alta prevalencia de HTLV-1, estimada en función de datos de los escasos estudios que se han realizado en distintos grupos poblacionales. Un estudio de prevalencia del HTLV-1 en la población rural reflejó una seroprevalencia entre 2,2 y 5,3%.¹⁵⁴ Esto evidencia la necesidad de realizar intervenciones preventivas en la población. En gestantes, diversos estudios sugieren una prevalencia en torno a 4%.¹⁵⁴ Estos datos muestran la similitud con Jamaica respecto a la infección por HTLV-1 que puede ponerse en relación con el origen de ambas poblaciones.

En Puerto Rico, con cerca de 3 millones de habitantes, apenas hay información sobre el virus. En esta revisión solo se ha podido incluir un estudio, en individuos que participan en el Programa de Vigilancia del Dengue, mostrando una prevalencia de 0,2%.¹⁵⁷ Como país perteneciente a una región endémica, probablemente presente grupos vulnerables con mayor endemidad, lo cual hace necesario el estudio

del virus en la isla. Aunque su población predominantemente blanca con elevada proporción de mestizos pueda explicar las diferencias sugeridas por este estudio en población general.

Cuba, con más de 11 millones de habitantes y también una etnografía de predominio de raza blanca, al parecer presenta una muy baja seroprevalencia del HTLV-1, con aproximadamente, un 0,05% de seropositividad en donantes de sangre y grupos de riesgo.¹⁵⁸ No obstante, al igual que en las demás islas, se requieren más estudios con resultados concluyentes.

República Dominicana, donde se ha realizado el resto de la investigación, cuenta con más de 10 millones de habitantes. Presenta muy pocos datos disponibles sobre el HTLV-1. Estos sugieren una mayor prevalencia en población de riesgo, evidenciando una prevalencia del 2% al 5% en este grupo (trabajadores sexuales, Usuarios de Drogas por Vía Parenteral) en comparación con 1% a 2% reportados en la población de bajo riesgo.¹⁵⁵ Otro estudio más reciente en pacientes de alto riesgo co-infectados con VIH ha dado como resultado una seroprevalencia del virus de hasta 13,91%.¹⁵⁶ La escasez de datos y la antigüedad de muchos de ellos nos ha llevado a realizar el estudio sobre donantes de sangre que se ha presentado previamente y cuyos resultados se discuten a continuación.

En los países más ampliamente estudiados se han reportado numerosos casos de LLTA y PET/MAH (ver Tablas 2 y 3). No obstante, debido al desconocimiento del virus y a la escasez de estudios, probablemente ambas entidades hayan sido infradiagnosticadas, lo cual aún hace más evidente y necesaria la investigación en esta área.

Como limitaciones de la revisión se pueden mencionar la escasez de datos y el reducido número de participantes en algunos estudios. Además, aunque la mayoría de los estudios seleccionados presentaron prueba confirmatoria (WB, INNO-LIA), algunos solo realizaron un cribado básico con la prueba inicial, que usualmente fue ELISA (Tabla 1).

No obstante, con los datos obtenidos se pudo sintetizar la vasta información sobre el HTLV-1 en América Latina, observándose una alta endemicidad en determinados grupos, como en las poblaciones indígenas, afrodescendientes o de riesgo, entre los que se hace necesario establecer estrategias de prevención que incluyan un cribado en determinadas zonas. También queda patente la necesidad de contar con más estudios y cribado en la población gestante, como estrategia de prevención del virus y la LLTA, asociada en mayor medida con la TMI.

7.3 Estudio de Prevalencia:

“Seroprevalencia y tendencia temporal del HTLV-1/2 y otras infecciones de transmisión sanguínea en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana”.

Como resumen de lo comentado previamente, la República Dominicana, al pertenecer a una zona endémica, se considera un país en el que la prevalencia del virus podría alcanzar el 5%⁵, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios de prevalencia en los distintos grupos poblacionales, con el fin de identificar grupos vulnerables y establecer medidas preventivas. No obstante, existen muy pocos datos epidemiológicos sobre este virus. La mayoría de los estudios sobre HTLV-1 se han realizado en Japón. Sin embargo, otras áreas, como los países del Caribe, se consideran globalmente, sin tener en cuenta las diferencias internas que presentan.

El objetivo de este estudio fue determinar la seroprevalencia y la tendencia temporal del HTLV-1/2 en los bancos de sangre de la ciudad capital de República Dominicana, Santo Domingo.

A partir del 2009 se comenzó el cribado de HTLV-1/2 en los bancos de sangre dominicanos. Para el presente estudio, se han elegido 10 bancos de sangre de Santo Domingo, que presentaron el mayor porcentaje de donaciones de sangre de la ciudad durante el período 2012-2017.

Los habitantes de la ciudad de Santo Domingo son bastante representativos de la población de todo el país, debido al alto número de inmigrantes de todas las provincias, así como del vecino país Haití. Se objetivó una prevalencia de período del 0,26% de HTLV-1/2 en donantes de sangre. La tendencia temporal de la prevalencia del HTLV-1 durante el período estudiado (2012-2017) parece ser baja y constante, mostrando datos similares a los reportados por el Ministerio de Salud Pública en donantes de sangre de República Dominicana en el período 2005-2011.²²⁷

Cuando se realizó el primer estudio de HTLV en donantes de sangre dominicanos en 1987, la seroprevalencia fue del 1,2%. Se identificó una tasa de seropositividad del 2-5% entre las poblaciones de alto riesgo.¹⁵⁵ Desde la implementación del cribado de unidades de sangre HTLV-1/2 en 2005, se muestra una menor prevalencia, probablemente debido a las recientes mejoras en las políticas de selección de donantes y donación de sangre.²²⁷

Diversos estudios realizados en grandes poblaciones de donantes de sangre han mostrado diferencias en la seroprevalencia según la ubicación geográfica y el origen étnico de los donantes.^{5,75-78} La mayoría de los habitantes de la región del Caribe son de ascendencia africana. Se evidenció que la prevalencia de HTLV-1 es más alta en áreas pobladas por habitantes de ascendencia africana en comparación con aquellas habitadas por personas de ascendencia mixta y blanca. Asimismo, un estudio en donantes de sangre brasileños objetivó diferencias regionales en la prevalencia de HTLV-1, probablemente debido al origen étnico de la población subyacente. Se demostró una mayor prevalencia en donantes de raza negra (2,14/1.000), frente a donantes de raza mixta (1,58/1.000) o donantes blancos (0,79/1.000).^{5,76}

Otros estudios sobre donantes de sangre de la región del Caribe también sugieren una mayor prevalencia en países cuyos habitantes son predominantemente de ascendencia negra, como Jamaica, donde los estudios muestran una prevalencia del 2,5% (376/15.022) y 3,8% (30/794).^{149,228} Esta dinámica también se observa en el caso de Haití, donde según el informe de 2015 de la Asociación Panamericana de la Salud había 0,78% (216/27.752) de unidades de sangre positivas.¹⁵⁹ Sin embargo, se observa una menor proporción, en las Antillas francesas (Martinica y Guadalupe), donde la seroprevalencia de HTLV-1 en donantes de sangre es de alrededor del 0,4% al 0,3%.^{229,230} Las condiciones socio-económicas y sanitarias de estas islas, dependientes de Francia, pueden explicar estos datos.

Por el contrario, en países como Cuba, donde hay relativamente pocas personas de ascendencia africana en comparación con los países mencionados anteriormente, existe una prevalencia muy baja de HTLV en donantes de sangre del 0,01% (3/ 16,920).²³¹ Del mismo modo, Puerto Rico parece tener una baja prevalencia de HTLV-1 de aproximadamente 0.25% (1/400).²³² Esta misma tasa es similar a la que encontramos en Santo Domingo, como era de esperar, debido a sus antecedentes históricos y etnográficos comunes y las semejanzas en sus poblaciones, donde predomina el mestizaje. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar la ausencia de focos de HTLV en ciertas áreas que podrían conducir a un aumento en la prevalencia global en los donantes de sangre.

A pesar de que la seroprevalencia de HTLV-1/2 en los donantes de sangre de República Dominicana parece ser baja, la situación de las provincias fronterizas no se conoce del todo, especialmente en áreas remotas donde ni siquiera hay bancos de sangre, y menos aún estudios del HTLV. Por tanto, se necesitan estudios adicionales centrados en estas provincias; donde la inmigración haitiana es mayor, lo que podría mostrar un aumento de la transmisión viral en este tipo de población.

Hemos analizado, además, la seroprevalencia de VIH, VHC, VHB y sífilis, así como las tendencias de estos. Esta información nos puede ayudar a entender el contexto infeccioso de los donantes y observar si existen diferencias en las tendencias temporales respecto a HTLV-1. Estas infecciones mostraron un predominio de VHB y Sífilis, siguiendo una tendencia constante con ligeras variaciones, similares a las reportadas por el Ministerio de Salud Pública para donantes de sangre de República Dominicana en 2005-2011.²²⁷ Por lo tanto, observamos unas tendencias concordantes con lo observado en HTLV-1.

Sin embargo, estos datos no pueden extrapolarse a la población general, ya que los donantes de sangre no suelen ser representativos, se seleccionan de acuerdo con los protocolos de seguridad sanguínea de cada centro y las políticas del país; hacer esto podría conducir a sesgos y una subestimación de la prevalencia del HTLV. La prevalencia real de HTLV en la población general de Santo Domingo y del resto del país podría ser superior a la observada. Además, como se indicó anteriormente, nuestra fuente de datos (Registro del Directorio Nacional de Bancos de Sangre del Ministerio de Salud Pública) no reportó datos completos de infecciones de transmisión sanguínea de los centros de sangre de Santo Domingo en el período estudiado (2012-2017). Hemos limitado el análisis de datos a los diez centros de sangre de Santo Domingo, que reportaron completamente sus datos del HTLV y de las demás infecciones de transmisión sanguínea.

Aunque estos resultados pueden no ser completamente representativos de la población general, ni de la población de donantes de todo el país, bien podrían ser una guía de la seroprevalencia y tendencia temporal de HTLV-1/2 en donantes de sangre de Santo Domingo y dar una idea sobre la prevalencia en la población general. Los donantes de sangre suelen pertenecer principalmente a poblaciones de bajo riesgo. Sin embargo, el predominio de la donación de reposición y la diversidad de orígenes de los habitantes de la capital permite que este estudio sea más representativo de la población del país y

apoya la idea de una menor prevalencia de HTLV-1 en los países del Caribe hispano en comparación con otras áreas con una mayor proporción de población de ascendencia africana. Sin embargo, se necesitan estudios sobre poblaciones más extensas y amplias para confirmar esta hipótesis.

Como consecuencia de lo expuesto, es fundamental seguir mejorando la selección de donantes, porque el virus podría presentar una mayor prevalencia en poblaciones de alto riesgo. Además, es necesario fomentar la donación voluntaria de sangre, que hoy en día representa solo aproximadamente un 20% de todas las donaciones de sangre en la República Dominicana. Esto podría mejorar la seguridad de la sangre y garantizar el suministro de sangre al país.

Lamentablemente, en República Dominicana no se realizan pruebas confirmatorias de donaciones reactivas en todos los centros de sangre, como observamos en este estudio.

Es necesario insistir en que los resultados serológicos reactivos al HTLV-1 deben confirmarse con pruebas como WB o INNO-LIA para el control de calidad y seguridad, así como para la notificación adecuada de los donantes y el referimiento al especialista.

Debido al escaso registro estadístico sobre el HTLV-1 y sus enfermedades asociadas en la República Dominicana, el acceso a la información ha sido muy limitado. En el país no hay datos estadísticos oficiales, ni un registro nacional de neoplasias hematológicas que permita conocer o estimar la prevalencia de LLTA.

La escasa información estadística sobre el virus, tanto a nivel público como privado han limitado el alcance de nuestra investigación. Así y todo, con los datos recaudados y analizados, esperamos abrir una línea de investigación sobre el HTLV-1 para conocer con mayor exactitud la situación del virus en el país y de esta manera poder prevenir la LLTA y demás enfermedades asociadas (Paraparesia Espástica Tropical/Miopatía Asociada al HTLV-1).

7.4 Revisión Retrospectiva de Casos:

“Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA) en la República Dominicana: Diagnóstico Diferencial y Cribado de HTLV-1 en Linfomas T”

La asociación de HTLV-1 con trastornos hematológicos se estudió en Santo Domingo en 1987 en 28 pacientes con leucemia/linfoma, en los que tres individuos dieron una prueba de serología reactiva inicial y dos de ellos fueron seropositivos con Western Blot.¹⁵⁵ Las muestras se clasificaron como Linfomas No Hodgkin, tipo histiocítico, linfocítico difuso de células grandes y un tercero sin clasificar. Ninguno de los pacientes estudiados pudo clasificarse como LLTA utilizando anticuerpos monoclonales específicos de células T.¹⁵⁵ En ese primer momento, se evidenció que el diagnóstico de la LLTA podría ser difícil, incluso en un área endémica como República Dominicana.

Hoy día se cuenta con muchas más herramientas de diagnóstico histopatológico y molecular, pero no siempre están disponibles en todos los laboratorios del país. Aún con estas herramientas, el diagnóstico podría ser complicado en algunos casos, por lo que es recomendable realizar la serología de HTLV-1 en los casos de Leucemias/Linfomas T, así como la comprobación molecular del virus en las células tumorales.

El diagnóstico de la LLTA se basa en la presentación clínica, las características morfológicas e inmunofenotípicas de las células malignas y la confirmación de la infección por HTLV-1.²³³

La presentación clínica de la LLTA es variable entre los distintos subtipos, por lo que resultan difíciles de reconocer en algunos casos. Se pueden presentar con diferentes grados de afectación leucémica o linfomatosa. Las presentaciones de los subtipos agudos y crónicos de la LLTA se caracterizan típicamente por el compromiso leucémico, hepatoesplenomegalia e hipercalcemia (forma aguda).

Estas presentaciones de LLTA son relativamente reconocibles.²³⁴ Sin embargo, la presentación quiescente y linfomatosa generalmente se caracterizan por la ausencia de leucocitosis, linfocitosis, hipercalcemia y hepatoesplenomegalia (quiescente), por lo que el reconocimiento de estas formas de LLTA suele ser más difícil.²³⁴

Además, se ha descrito un subtipo cutáneo de LLTA que se asemeja a la micosis fungoide y suele presentarse con lesiones cutáneas eritematopapulares y/o tumorales.^{234,235}

La variabilidad de la presentación clínica de la LLTA y la heterogeneidad histopatológica podrían dificultar su diagnóstico.²³⁴ Además, los pacientes que presentan una forma de LLTA pueden progresar a otras formas durante el curso de la enfermedad, por lo que se podría diagnosticar un subtipo de LLTA no identificado previamente.²³⁴

A pesar de que las células leucémicas de LLTA tienen una morfología peculiar e inusual, con núcleos en forma de flor, esta morfología es común sólo en la forma aguda. En la variante crónica, estas células son menos atípicas desde el punto de vista citológico y en los subtipos linfomatosos y quiescentes pueden no tener células leucémicas detectables.²³⁴

La morfología de la LLTA puede variar desde células con atipia citológica mínima, hasta células grandes, pleomórficas y anaplásicas. Además, pueden imitar las células de Reed-Stenberg/Hodgkin o presentar características distintivas que podrían imitar el linfoma anaplásico de células grandes.²³⁴

Para añadir dificultad del diagnóstico citopatológico, esta neoplasia puede presentar pequeñas células típicas del linfoma pleomórfico o células B presumiblemente con patrones de reactividad similares a células Hodgkin, positivas para CD30 y CD15 y a menudo positivas para ARN codificado por el virus de Epstein-Barr, que imitan al linfoma de Hodgkin clásico o al linfoma Tangioinmunoblástico.²³⁴

Además, a pesar de que casi todos los casos de LLTA tienen anomalías citogenéticas complejas, no existen anomalías moleculares o citogenéticas recurrentes útiles en la identificación de esta neoplasia maligna.²³⁴

La LLTA generalmente tiene un inmunofenotipo relativamente específico que incluye expresión preservada de marcadores de células pan-T (CD2, CD3, CD4, CD5) con una fuerte coexpresión del receptor de interleucina-2 (IL-2R, también conocido como CD25) y coexpresión frecuente de FoxP3, con pérdida de CD7.²³⁴

Sin embargo, este fenotipo no es completamente sensible o específico para LLTA.²³⁶⁻²³⁷ Por ejemplo, un grupo de LLTA puede ser negativo para CD25 o también puede expresar CD30 fuerte y difuso.^{239,240} Además, se sugiere que FoxP3 es positivo en la mayoría de los casos de LLTA, pero no en todos.²⁴¹ La LLTA también puede expresar el receptor de quimiocinas 4 (CCR4), particularmente en el contexto de la afectación cutánea.^{242,243}

Debido a que no existen características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas o genéticas moleculares específicas que definan la LLTA, su diagnóstico puede ser difícil en algunos casos. La identificación del HTLV-1 integrado en células de linfoma aisladas o anticuerpos anti-HTLV-1 en el suero del paciente puede ser muy útil en estos casos.

En la República Dominicana los datos epidemiológicos de la LLTA son muy escasos y su metodología diagnóstica no está estandarizada en todos los centros. Al tratarse de un diagnóstico diferencial complejo resulta necesario realizar la serología de HTLV-1 en los casos de Leucemias/Linfomas T y además, al tratarse de una zona endémica, se recomienda la comprobación molecular del virus en las células tumorales, ya que la LLTA podría ser confundida con otras variantes de linfoma T, cuyos pronósticos y tratamientos podrían variar en gran medida.

En el proceso de diagnóstico de las neoplasias de células T, sobre todo en zonas endémicas de HTLV-1, los especialistas deben tener un nivel de sospecha de LLTA y realizar las pruebas diagnósticas adecuadas (ver Figura 15), ya que la misma puede ser infradiagnosticada y clasificada erróneamente. En los países de zonas no endémicas se ha de tener en cuenta además la procedencia y los antecedentes personales de los pacientes. En ambos casos la serología del HTLV-1 y la comprobación molecular del virus en las muestras tumorales pueden asegurar un diagnóstico certero.

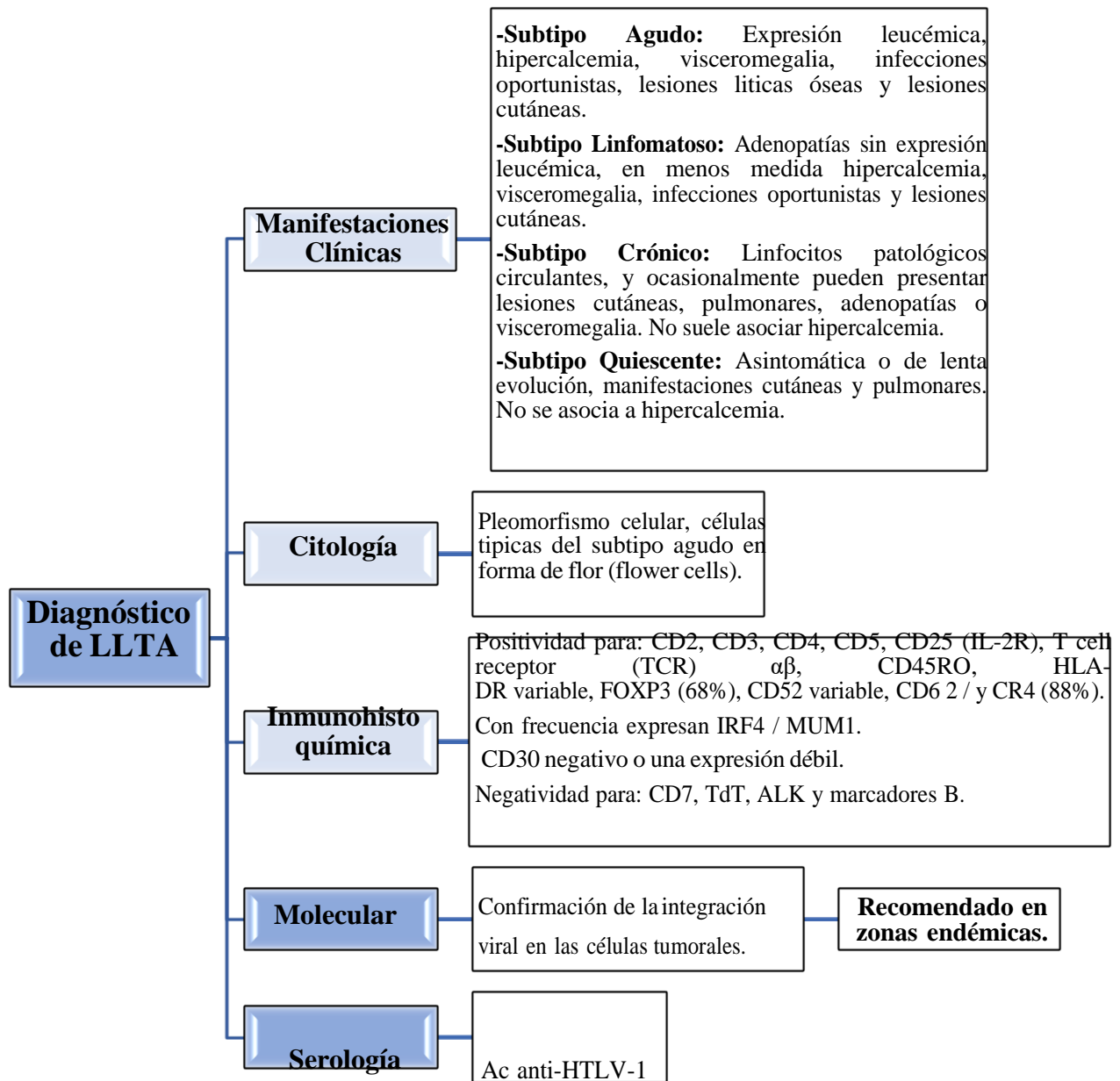


Figura 15. Esquema del diagnóstico de LLTA en base a las manifestaciones clínicas en función del subtipo, los hallazgos citológicos, inmunohistoquímica, confirmación molecular y serología HTLV- 1.

CAPITULO VIII

Perspectivas del HTLV-1 y la LLTA en América Latina

8.1 HTLV-1 y la LLTA en América Latina: Investigación y Perspectiva de Futuro

En América Latina es evidente la carencia de información sobre el virus, debido en gran medida, a la escasa financiación para la investigación y las insuficientes estrategias de prevención, no estandarizadas en todos los países. El apoyo financiero para la investigación del HTLV-1 ha ido disminuyendo en los Estados Unidos y los países europeos.²⁴⁴ Asimismo, es prácticamente nulo para América Latina.

En mayo del 2018, Robert Gallo y Fabiola Martin, reconocidos expertos e investigadores del HTLV-1, escribieron una carta abierta firmada por más de 50 expertos y organizaciones dirigida a la Organización Mundial de la Salud (OMS), instándoles a prestar la debida atención al HTLV-1, considerando el escaso reconocimiento de esta infección.^{245,246}

La carta abierta también incluía cinco estrategias para erradicar el HTLV-1:

1. Protección a la población sexualmente activa: Las pruebas de cribado de HTLV-1 en clínicas de salud sexual y reproductiva deben estar disponibles para todas las personas. Los pacientes diagnosticados con HTLV-1 deben llevar un seguimiento médico y un seguimiento clínico, inmunológico y virológico para poder acceder al tratamiento con prontitud. Se debe promover el asesoramiento y monitorización de los pacientes con HTLV-1, la notificación a las parejas y el uso del preservativo. Esta estrategia también ayudaría a los padres con HTLV-1 a realizar oportunamente la prueba del virus a sus hijos.^{245,246}

2. Protección a los donantes y receptores de sangre y órganos: Se requiere analizar a los donantes y no utilizar productos potencialmente infectados con HTLV. Disponer de asesoramiento y

monitorización de las personas infectadas, así como los medios para hacer un seguimiento médico.^{245,246}

3. Protección a las madres, padres e hijos: Se requieren pruebas prenatales de rutina y desaconsejar la lactancia materna a las madres que son HTLV-1 positivas, donde existan métodos seguros y alternativos de alimentación infantil. De igual manera, se debe disponer de asesoramiento y monitorización de las personas infectadas.^{245,246}

4. Protección a los Usuarios de Drogas por Vía Parenteral (UDVP): Se debe promover el cribado de HTLV-1 y proporcionar agujas estériles de manera gratuita y segura a través de programas junto al asesoramiento y monitorización de las personas infectadas.^{245,246}

5. Apoyo a la población y a los proveedores de atención médica: El acceso a información actualizada y basada en evidencias proporcionada por la OMS sobre HTLV-1 permitirá a los profesionales de la salud diagnosticar el virus y sus enfermedades asociadas más a menudo y de manera oportuna. Las personas informadas son más propensas a protegerse y solicitar una prueba del virus.^{245,246}

El HTLV-1 es considerado el oncovirus más potente y el factor de riesgo más oncogénico, incluyendo a los carcinógenos químicos.²⁴⁷ Está claramente asociado con la LLTA y otras patologías (PET/MAH, trastornos autoinmunes e inflamatorios) que se detallaron anteriormente. Sin embargo, debido a su limitada diseminación, con afectación predominante en países en vías de desarrollo, y a su antiguo origen en humanos (mejor adaptación), el HTLV-1 actualmente no se considera una amenaza global tan importante como la de otros virus.²⁴⁴

Aunque no es tan agudo o severo como el VIH, el HTLV-1 también produce inmunosupresión, lo que conduce a infecciones oportunistas. En los 40 años transcurridos desde el descubrimiento del HTLV-1, las estrategias de intervención eficaces no se han publicitado activamente.²⁴⁴ Por lo tanto, el HTLV-1 sigue siendo una fuerte amenaza para la salud individual y comunitaria de América Latina,

considerada región endémica. Más aún para la salud global debido al aumento de la tasa de migración en los últimos tiempos.²⁴⁴

Además, las mutaciones de los virus pueden provocar un aumento de la virulencia, como en el caso del virus de la influenza, el Ébola y el VIH, por lo que no se debe restar importancia a un virus como el HTLV-1, cuya situación epidemiológica global es en cierta medida desconocida debido a la ausencia de datos en amplias regiones.²⁴⁴

Al tratarse de un virus asociado a enfermedades de pronóstico infausto (LLTA) o trastornos crónicos con marcado perjuicio de la calidad de vida de los pacientes (PET/MAH, trastornos autoinmunes/inflamatorios) y con unas vías de transmisión que hacen posible la prevención de su diseminación, es ciertamente necesario fomentar la investigación y las medidas de prevención de la infección por HTLV-1.

8.2 Perspectiva del HTLV-1 en la República Dominicana

La investigación del HTLV-1 en República Dominicana es muy limitada, por lo que resulta una infección poco conocida con enfermedades asociadas muy probablemente infradiagnosticadas.

- **HTLV-1 en Donantes de Sangre:** La situación en donantes de sangre no es del todo conocida, aunque los datos parecen indicar una baja y estable prevalencia en Santo Domingo (ver capítulo IV). No obstante, los datos de otras provincias no son tan conocidos, debido a que los mismos hasta el momento no son reportados con regularidad, ni están detallados los datos sociodemográficos de los donantes. De hecho, hay zonas donde ni siquiera hay bancos de sangre, ni centros de transfusión. Por lo tanto, es recomendable un registro estricto y

unificado de los datos de todos los centros para poder identificar regiones endémicas, ya que el HTLV-1 suele distribuirse en focos o conglomerados.

- **HTLV-1 en gestantes:** La situación del HTLV-1 es aún menos conocida en las gestantes de República Dominicana, ya que no se considera parte del cribado prenatal ni, en nuestro conocimiento, se han reportado datos sobre la seroprevalencia en este grupo poblacional. Las gestantes representan un grupo especialmente susceptible en el cual se pueden implementar medidas para evitar la transmisión materno-infantil, por lo que su estudio debería ser prioritario.
- **HTLV-1 en la población general:** Conocer la prevalencia del virus en la población general requiere de un estudio representativo realizado en colaboración con organizaciones e instituciones y que amerita financiación. Debido a que actualmente el HTLV-1 no es una prioridad para los organismos de salud pública, se hace muy difícil la realización de estudios de esta naturaleza en el país.
- **HTLV-1 en grupos de riesgo:** Los escasos estudios sobre el virus en el país indican una vulnerabilidad y mayor prevalencia en los grupos de riesgo.^{155, 156} Por lo tanto, es importante implementar estrategias preventivas en este grupo y dar a conocer el HTLV-1 y enfermedades asociadas al personal de salud, capacitándolo para dar seguimiento clínico, asesoramiento y orientación a los pacientes.
- **HTLV-1 y LLTA:** No está clara la prevalencia de la LLTA en el país y no se realiza la serología de HTLV-1 a las neoplasias de células T de forma sistemática, por lo que es recomendable incluir el cribado del virus y la identificación molecular en muestras tumorales como parte del diagnóstico, ya que pueden ser indistinguibles de otras neoplasias T en algunos casos y, tanto el pronóstico, como el tratamiento podrían ser muy variables. Además, de esta manera se

podría localizar a los familiares probablemente infectados con el virus y establecer medidas preventivas y seguimiento clínico en los mismos.

- **HTLV-1 y otras enfermedades asociadas:** No existe un registro nacional de las enfermedades asociadas al virus (LLTA, PET/MAH, uveítis, alveolitis, etc.), por lo que se dificulta el conocimiento de la repercusión de estas patologías en el país. Además, estas enfermedades podrían estar siendo infradiagnosticadas debido al escaso reconocimiento de la infección y al desconocimiento por parte del personal sanitario, a pesar de que la República Dominicana se considera parte de una región endémica como es elcaribe.

CAPITULO IX

Conclusiones

Conclusiones

- La infección por HTLV-1 se considera endémica en algunos países de América Latina. Además, se han reportado casos de LLTA y PET/MAH en estas áreas. Actualmente, la LLTA tiene muy mal pronóstico y la mayoría de los casos se presentan en personas que han sido infectadas a través de la lactancia. Por tanto, los métodos de prevención para evitar esta neoplasia en los países endémicos deben centrarse en esta vía de transmisión.
- Se deben fomentar los estudios epidemiológicos sobre el HTLV-1 en la población gestante para justificar su cribado, ofreciendo alternativas individualizadas a la lactancia materna en los casos positivos, dependiendo de su estatus socioeconómico.
- En el diseño de estrategias preventivas efectivas para una enfermedad, es necesario considerar la situación socioeconómica y el nivel de educación de las personas afectadas. En todos los casos, la prioridad debe ser la disminución del riesgo de desnutrición y la mortalidad infantil.
- El HTLV-1/2 se considera endémico en República Dominicana. Teniendo en cuenta la tendencia de la infección, que parece afectar a algunos grupos específicos con alta tasa de transmisión vírica, se recomienda realizar estudios epidemiológicos en grupos vulnerables que podrían beneficiarse de estrategias preventivas, como gestantes y población de riesgo.

- Se necesitan, así mismo, estudios adicionales enfocados en provincias con una alta tasa de inmigración haitiana, como las provincias fronterizas, para determinar si existe un aumento de la transmisión viral entre estas poblaciones.
- La seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana, mostró una cifra baja y una tendencia constante en el período estudiado, lo que sugiere una baja prevalencia de HTLV-1/2 en este grupo poblacional. Esto es similar a lo que ocurre en Puerto Rico y en las Antillas francesas, pero diferente de Jamaica y el vecino Haití, lo que subraya la heterogeneidad de las regiones consideradas endémicas.
- El alto porcentaje de donantes por reposición subraya la importancia de seguir mejorando la selección de donantes y, por tanto, la seguridad de la sangre, por lo que es necesario incentivar la donación voluntaria para garantizar el suministro de sangre del país y la seguridad transfusional.
- Se debe considerar un análisis de costo-efectividad de la realización de pruebas confirmatorias, con el objetivo de incluirlas en todos los centros de sangre para mejorar la calidad de la sangre y hemoderivados y la gestión de los donantes.
- La confirmación molecular del virus en las muestras tumorales se recomienda junto a la serología, sobre todo en las zonas endémicas.

REFERENCIAS

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; 50(3): 481-492. doi: [10.1182/blood.V50.3.481.481](https://doi.org/10.1182/blood.V50.3.481.481)
2. Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Adult T cell leukemia in Japan. *Excerpta Medica*. 1977; 13(1): 73-77. doi: [10.1097/00042560-199600001-00004](https://doi.org/10.1097/00042560-199600001-00004)
3. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion*. 1991; 31(1): 67–75. doi: [10.1046/j.1537-2995.1991.31191096189.x](https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1991.31191096189.x)
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn P, Minna J, Gallo R. 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.* 1980; 77(12): 7415–7419. doi: [10.1073/pnas.77.12.7415](https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415)
5. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012; 3: 388. doi: [10.3389/fmicb.2012.00388](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388)
6. Bastos M, Santos SB, Souza A, Finkmoore B, Bispo O, Barreto T et al. Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 199. doi: [10.1186/1471-2334-12-199](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-199)
7. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol*. 2004; 26(11-12): 487–497. doi: [10.1111/j.0141-9838.2004.00726.x](https://doi.org/10.1111/j.0141-9838.2004.00726.x)
8. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult t-cell leukemia/lymphoma-a tale of two proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016; 8(6): 161. doi: [10.3390/v8060161](https://doi.org/10.3390/v8060161)

9. Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. *Front Microbiol.* 2012; 3: 222. doi: 10.3389/fmicb.2012.00222
10. Martin J, Maldonado J, Mueller J, Zhang W, Mansky L. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses.* 2016; 8(2): 31. doi: 10.3390/v8020031.
11. Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol.* 2012; 3:378. doi: 10.3389/fmicb.2012.003787
12. Mazurov D, Ilinskaya A, Heidecker G, Lloyd P, Derse D. Quantitative comparison of HTLV-1 and HIV-1 cell-to-cell infection with new replication dependent vectors. *PLoS Pathog.* 2010; 6(2), e1000788. doi: 10.1371/journal.ppat.1000788
13. Zhong P, Agosto LM, Munro JB, Mothes W. Cell-to-cell transmission of viruses. *Curr Opin Virol.* 2013; 3(1):44–50. doi: 10.1016/j.coviro.2012.11.004
14. Futsch N, Mahieux R, Dutartre H. HTLV-1, the Other Pathogenic Yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. *Viruses.* 2018; 10(1): 1. doi: 10.3390/v1001000110
15. Gross C, Thoma-Kress A. Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-CellTransmission. *Viruses.* 2016; 8(3): 74. doi: 10.3390/v8030074
16. Carpentier A, Barez P-Y, Hamaidia M, Gazon H, De Brogniez A, Srikanth Perike, et al. Modes of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Transmission, Replication andPersistence. *Viruses.* 2015; 7(7): 3603-3624. doi:10.3390/v7072793
17. Nejmeddine M, Bangham CR. The HTLV-1 Virological Synapse. *Viruses.* 2010; 2(7): 1427-47. doi: 10.3390/v2071427
18. Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increasescellular conduits and virus transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107(48): 20738–20743. doi: 10.1073/pnas.1009635107

19. Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati V, Lasserre R, Gessain A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat. Med.* 2010; 16(1), 83–89. doi: 10.1038/nm.2065
20. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4+ T cells. 2008; *Nat. Med.* 14(4), 429–436. doi: 10.1038/nm1745
21. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J. Virol.* 1995; 69(5), 2863–2868. PMID: 7707509
22. Leclercq I, Cavrois M, Mortreux F, Hermine O, Gessain A, Morschhauser F, et al. Oligoclonal proliferation of human T-cell leukaemia virus type 1 bearing T cells in adult T-cell leukaemia/lymphoma without deletion of the 3 provirus integration sites. *Br. J. Haematol.* 1998; 101(3):500-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00743.x
23. Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchamaru K, Utsunomiya A, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Adv.* 2017; 1(15):1195-1205. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005900
24. Farmanbar A, Firouzi S, Makałowski W, Iwanaga M, Uchamaru K, Utsunomiya A, et al. Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization. *Hum Genomics.* 2017; 11(1): 15. doi: 10.1186/s40246-017-0112-8
25. Satow Y, Hashido M, Ishikawa K, Honda H, Mizuno M, Kawana T et al. Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet.* 1991; 8772 (338): 915–916. doi: 10.1016/0140-6736(91)91775-P

26. Caterino-de-Araujo A, De los Santos-Fortuna E. No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from Sao Paulo, Brazil. *J. Trop. Pediatr.* 1999; 45(1) 42–47. doi: 10.1093/tropej/45.1.42
27. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedroso C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002;44(2):63-5. doi: 10.1590/s003646652002000200002
28. Southern SO, Southern PJ. Persistent HTLV-I infection of breast luminal epithelial cells: A role in HTLV transmission? *Virology.* 1998; 241(2): 200–214. doi:10.1006/viro.1997.8978
29. Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C et al. . Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis.* 2005; 191(2): 174–181. doi: 10.1086/426829
30. LeVasseur RJ, Southern SO, Southern PJ. Mammary epithelial cells support and transfer productive human T-cell lymphotropic virus infections. *J Hum Virol.* 1998; 1(3): 214–223. PMID: 10195245
31. Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H. Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: Implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomed Res.* 2010; 31(1): 53–61. doi: 10.2220/biomedres.31.53
32. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Roche A, et al. Mother-to-Child Transmission of HTLV-1 Epidemiological Aspects, Mechanisms and Determinants of Mother-to-Child Transmission. *Viruses.* 2016; 8(2). pii: E40. doi: 10.3390/v8020040
33. Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis.* 2005; 191(9):1490-7. doi: 10.1086/429410

34. Strickler HD, Rattray C, Escoffery C, Manns A, Schiffman MH, Brown C et al. . Human T-cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in Jamaica. *Int J Cancer*. 1995; 61(1):23-6. doi: 10.1002/ijc.2910610105
35. Donegan E, Lee H, Operskalski EA, Shaw GM, Kleinman SH, Busch MP et al. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion*. 1994; 34(6):478-83. doi: 10.1046/j.1537-2995.1994.34694295061.x
36. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol*. 1990; 28(1):50-6. doi: 10.1002/ana.410280110
37. Kakuda K, Ikematsu H, Chong WL, Hayashi J, Kashiwagi. Molecular epidemiology of human T lymphotropic virus type 1 transmission in Okinawa, Japan. *S Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66(4):404-8. doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.404
38. Einsiedel L, Cassar O, Spelman T, Joseph S, Gessain A. Higher HTLV1c proviral loads are associated with blood stream infections in an Indigenous Australian population. *J Clin Virol*. 2016; 78:93-8. doi: 10.1016/j.jcv.2016.03.006
39. Verdonck K, González E, Gotuzzo E, Nabeta P, Llanos F, Cornejo H et al. . HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11(10): 1066-72. PMID: 17945062
40. Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1–infected T cells. *Blood*. 2017; 129(9): 1071–1081. doi: 10.1182/blood-2016-09-692574

41. Philip S, Zahoor MA, Zhi H, Ho YK, Giam CZ. Regulation of human T-lymphotropic virus type I latency and reactivation by HBZ and Rex. *PLoS Pathog.* 2014; 10(4):e1004040. doi: 10.1371/journal.ppat.1004040
42. Watanabe T, Yamashita S, Ureshino H, Kamachi K, Kurahashi Y, Fukuda-Kurahashi Y et al. Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100. *Blood.* 2020; 136(7): 871–884. doi: 10.1182/blood.2019003084
43. Jolly CJ, Pimanda JE. Titans awake: HMAs for virus-driven ATL. *Blood.* 2020; 136(7): 777-779. doi: 10.1182/blood.2020006488.
44. Malpica L, Pimentel A, Reis IM, Gotuzzo E, Lekakis L, Komanduri K et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood advances.* 2018; 2(6): 607–620. doi:10.1182/bloodadvances.2017011106
45. Kubota R, Soldan SS, Martin R, Jacobson S. Selected cytotoxic T lymphocytes with high specificity for HTLV-I in cerebrospinal fluid from a HAM/TSP patient. *J. Neurovirol.* 2002; 8, 53–57. doi: 10.1080/135502802317247811
46. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. Demonstration of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-specific CD8+ lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. *J Immunol.* 1998; 161: 482–488.
47. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 577–589. doi: 10.1128/CMR.00063-09

48. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene*. 2000; 19: 4954–4960. doi: 10.1038/sj.onc.1203870
49. Moreno C, Balangero M, Barbasa M, Cudolá A, Gallego S. Serological diagnosis of HTLV-1/2: Combination of screening assays to define the serological status in blood donors. *Rev Argent Microbiol*. 2013; 45(3): 165-168. doi: 10.1016/S0325-7541(13)70019-1
50. Hjelle B, Wilson C, Cyrus S, Bradshaw P, Lo J, Schammel C, et al. . Human T-cell Leukemia Virus Type II Infection Frequently Goes Undetected in Contemporary US Blood Donors. *Blood*. 1993; 81(6): 1641-1644. doi: 10.1182/blood.V81.6.1641.bloodjournal8161641
51. Da Silva Brito V, Santos FLN, Goncalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(12): e00961-18. doi:10.1128/JCM.00961-18
52. Abrams A, Akahata Y, Jacobson S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate Western blot patterns. *Viruses*. 2011; 3(8):1320–1331. doi:10.3390/v3081320
53. Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Saez-Alquezar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(5):1324–1328. doi: 10.1128/JCM.37.5.1324-1328.1999
54. Eusebio-Ponce E, Candel FJ, Anguita E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(8):934-953. doi: 10.1111/tmi.13278

55. Yoshimitsu M, Kozako T, Arima N. Prevention of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection and Adult T-Cell Leukemia. T-cell Leukemia. IntechOpen. 2013. doi: 10.5772/55427
56. Yamada Y, Atogami, S, Hasegawa, H, Kamihira S, Soda M, Satake M, et al. Nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology. 2011; 52(11): 1765–1771. PMID: 22185799
57. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996; 13 Suppl 1, S20–S25. doi: 10.1097/00042560-199600001-00005
58. Yashiki S, Fujiyoshi T, Arima N, Osame M, Yoshinaga M, Nagata Y, et al. HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLA-B*4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. AIDS Res Hum Retroviruses. 2001; 17(11), 1047–1061. doi: 10.1089/088922201300343735
59. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller N. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. Blood. 1998; 92(10), 3557–3561. PMID: 9808547
60. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. Blood. 2010; 116(8): 1211–1219. doi: 10.1182/blood-2009-12-257410
61. Machuca A, Rodes B, Soriano V. The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection. Virus Res. 2001; 78(1-2): 93-100. doi: 10.1016/S0168-1702(01)00287-8

62. Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouse MI, Alvarez K, Journo G, et al. . How to Control HTLV-1-Associated Diseases: Preventing de Novo Cellular Infection Using Antiviral Therapy. *Front Microbiol.* 2018; 9: 278. doi:10.3389/fmicb.2018.00278
63. Treviño A, Parra P, Bar-Magen T, Garrido C, Mendoza C, Soriano V. Antiviral effect of raltegravir on HTLV-1 carriers. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(1): 218–221 doi: 10.1093/jac/dkr404
64. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum L, Nielsen PR, Blümel E, Rittig A et al. Antibiotics inhibit disease activity in CTCL. *Blood.* 2019; 134(13): 1072-1083. doi: 10.1182/blood.2018888107
65. Mahieux R. A vaccine against HTLV-1 HBZ makes sense. *Blood.* 2015; 126(9):1052-3. doi: 10.1182/blood-2015-06-652040
66. Franchini G, Tartaglia J, Markham P, Benson J, Fullen J, Wills M, et al. Highly attenuated HTLV type I env poxvirus vaccines induce protection against a cell associated HTLV type I challenge in rabbits. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995; 11(2): 307-13. doi: 10.1089/aid.1995.11.307
67. Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-228. doi:10.12688/f1000research.17479.1
68. Bomford R, Kazanji M, De The G. Vaccine against human T cell leukemia-lymphoma virus type I: progress and prospects. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1996; 12(5):403-5. doi: 10.1089/aid.1996.12.403
69. LeBreton M, Switzer WM, Djoko CF, Gillis A, Jia H, Sturgeon MM et al. A gorilla reservoir for human T-lymphotropic virus type 4. *Emerging microbes & infections.* 2014; 3(1): e7. doi: 10.1038/emi.2014.7

70. MacNamara A, Rowan A, Hilburn S, Kadolsky U, Fujiwara H, Suemori K et al. HLA class I binding of HBZ determines outcome in HTLV-1 infection. *PLoS Pathog.* 2010; 6(9): e1001117. doi: 10.1371/journal.ppat.1001117
71. Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y, Miura M, Miyazato P, Kohara M et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood.* 2015; 126(9):1095-105. doi: 10.1182/blood-2015-04-641118
72. Paiva A, Casseb J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015; 57(1): 1–14. doi: 10.1590/S0036-46652015000100001
73. Gessain A, Pecon-Slattery J, Meertens L et al. Origins of HTLV-1 in South America. *Nat Med.* 2000; 6: 232. doi: 10.1038/73020
74. Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M et al. Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] [corrected] in Latin America. *J Gen Virol* 1998; 79 (11): 2695–2708. doi: 10.1099/0022-1317-79-11-2695
75. Pinto MT, Slavov SN, Valente VB, Ubiali E, Covas D, Kashima S et al. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016; 49(2): 232-236. doi: 10.1590/0037-8682-0282-2015
76. Carneiro-Proietti AB, Sabino E, Leão S, Salles N, Loureiro P, Sarr M et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and Type 2 Seroprevalence, Incidence, and Residual Transfusion Risk Among Blood Donors in Brazil During 2007–2009. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012; 28(10): 1265-1272. doi: 10.1089/aid.2011.0143

77. Morais MP, Gato CM, Maciel LA, Lalwani P, Costa C, Lalwani J et al. Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State. Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017; 59: e80. doi: 10.1590/s1678-9946201759080
78. Mota-Miranda AC, Araújo SP, Dias JP, Duizit D, Kashima S, Covas D et al. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. *J Med Virol*. 2008; 80(11): 1966-1971. doi:10.1002/jmv.21300
79. Klaus Kästle The Nations Online Project. <https://www.nationsonline.org/oneworld/population-by-country.htm>
80. Broutet N, De Queiroz A, Basilio FP, Sa HL, Simon F, Dabis F. Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993-1994. *Int J STD AIDS*. 1996; 7(5): 365-369. doi: 10.1258/0956462961918103
81. Viana G, Nascimento M, Souza de Oliveira R, Dos Santos AC, Galvao S, da Silva MA. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014; 36(1): 50-53. doi: 10.5581/1516-8484.20140013
82. Figueiró-Filho EA, Almeida F, Antunes A, de Moraes O, Souza Junior V, Lemos Maia T, et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007; 40(2): 181-187. doi: 10.1590/S0037-86822007000200007
83. Dal Fabbro M, Cunha R, Bóia M, Portela P, Botelho C, Bandao G et al. HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(2): 148-151. doi: 10.1590/S0037-86822008000200003

84. Bittencourt A, Dourado I, Filho P, Santos M, Valadão E, Alcantara LC et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(5): 490-494. doi: 10.1097/00126334-200104150-00016
85. Mello M, Da Conceição A, Sousa S, Alcântara LC, Marin LJ, da Silva R et al. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virol J* 2014; 11: 28. doi: 10.1186/1743-422X-11-28
86. Neto J, Alves D. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu - São Paulo - Brasil: fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(1): 28-32. doi:10.1590/S0037-86822004000100008
87. De Souza V, Martins M, Carneiro-Proietti A, Januário J, Puglia R, Serra C et al. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(2): 159-162. doi:10.1590/S0037-86822012000200004
88. Monteiro D, Taquette S, Sodré Barmpas D, Rodrigues N, Teixeira S, Villela L et al. Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8: e3146. doi: 10.1371/journal.pntd.0003146
89. Sequeira GC, Tamegão-Lopes B, Melo dos Santos E, Ventura A, Moraes-Pinto M, de Menezes R et al. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the State of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45(4): 453-456. doi: 10.1590/S0037-86822012005000007
90. Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL, Rossicléia Lins C, da Silva E, Silva S et al. [Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32(4): 176-183. ISSN 0100-7203

91. Mello L, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(3): 668-676. doi: 10.1590/S0102-311X2009000300021
92. Mata EC, Bezerra RM, Proietti Junior AA, Pamplona LK, Gomes LO, Correa VC et al. HTLV-1/2 prevalence in two Amazonian communities. *J Virus Erad*. 2018; 4(3): 174-178. PMID: 30050680
93. Ydy RR, Ferreira D, Souto FJ, Fernandes Fontes C. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) infection among puerperae in Cuiabá, Mato Grosso, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42(3): 28-32. doi: 10.1590/S0037-86822009000100007
94. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvão-Castro B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(5): 527-531. doi: 10.1097/00126334-200312150-00013
95. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR, Taylor G, Teixeira M, Barreto M et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0171303. doi: 10.1371/journal.pone.0171303
96. Assis de Aguiar S, De Souza S, Santana B, Barbosa M, Bonfim F, Ferreira G et al. Human T-lymphotropic virus 1aA circulation and risk factors for sexually transmitted infections in an Amazon geographic area with lowest human development index (Marajó Island, Northern Brazil). *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 758. doi: 10.1186/s12879-017-2859-x
97. Bandeira LM, Uehara SN, Asato MA, Aguenta G, Maedo C, Benites N et al. High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-endemic area of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003691. doi: 10.1371/journal.pntd.0003691

98. Bellei NC, Granato CF, Tomyiama H, Castelo A, Ferreira O. HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90(2): 122-125. doi: 10.1016/s0035-9203(96)90107-8
99. Siqueira M, Eizuru Y, De Andrade G, Barbosa I, Bezerra L, Tenorio J et al. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Antibodies in Healthy Populations and Renal Transplanted Patients in the North-East of Brazil. *Microbiol. Immunol.* 1994; 38(6): 475-478. doi: 10.1111/j.1348-0421.1994.tb01811.x
100. Do Nascimento L, Dos Santos M, Araújo S, Rodrigues C, da Silva NR, da Costa A et al. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. *Revista da Soc Bras Med Trop.* 2009; 42(6): 657-660. doi: 10.1590/S0037-86822009000600009.
101. Barros L, Casseb J. Unusual Finding of HTLV-I Infection among Amazonian Amerindians. *Arch Med Res.* 2007; 38(8): 897-900. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.05.002
102. Ishak R, Vallinoto A, Azevedo V, Guimaraes M. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19(4): 901-914. doi: 10.1590/S0102-311X2003000400013
103. Nakauchi CM, Maruyama K, Kanzaki LI, Linhares AC, Azevedo VN, Fukushima T et al. Prevalence of HTLV-I antibody among two distinct ethnic groups inhabiting the Amazon region of Brazil. *Rev Inst Med Trop SP.* 1992; 34(4): 323-328. doi: 10.1590/S0036-46651992000400009
104. Quispe NC, Feria EB, Santos-Fortuna E, Caterino-de-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Ins Med Trop São Pau.* 2009; 51(1): 25-29. doi: 10.1590/S0036-46652009000100005

105. Alarcón J, Friedman H, Montano S, Zunt J, Holmes K, Quinnan G. High Endemicity of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Among Pregnant Women in Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(5): 604-609. doi: 10.1097/01.qai.0000221680.52563.d5
106. 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): 561-565. doi: 10.4269/ajtmh.1997.56.561.
107. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis*. 2003; 7(2): 132-137. doi: 10.1016/S1201-9712(03)90009-9
108. Trujillo L, Muñoz D, Gotuzzo E, Yi A, Watts DM. Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II, and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima, Peru. *Sex Transm Dis*. 1999; 26(2): 115-118. doi:10.1097/00007435-199902000-00010
109. Wignall FS, Hyams KC, Phillips I, Escamilla J, Tejada A, Li O et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I in Peruvian prostitutes. *J Med Virol*. 1992; 38(1): 44-48. doi: 10.1002/jmv.1890380110
110. Stewart J, Heitzinger K, Pollett S, Calderon M, Alarcon J, Ton T et al. The Changing Epidemiology of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection in Peruvian Female Sex Workers, 1993–2010. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(2): 373-379. doi: 10.4269/ajtmh.16- 0014
111. 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): 1235-1239. doi: 10.1089/088922299310124
112. Alva I, Orellana R, Blas M, Bernabe-Ortiz A, Cotrina A, Chiappe M et al. HTLV-1 and -2 Infections among 10 Indigenous Groups in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(5): 954-956. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0289
113. Ita F, Mayer EF, Verdonck K, Gonzalez E, Clark D, Gotuzzo E. Human T- lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis.* 2014; 19: 46-52. doi: 10.1016/j.ijid.2013.10.005
114. Juscamaita Z, Torrealva M, Cairampoma R, Gotuzzo E. Seroprevalencia del virus linfotropo T humano tipo 1 (HTLV-1) en gestantes y grupos de elevada prevalencia para enfermedades de transmisión sexual de Ayacucho, Perú. *Rev. perú. med. exp. salud publica.* 2004; 21(4):269-272. ISSN 1726-4634
115. Garrido P, Anicama R, Gotuzzo E, Chauca G, Watts D. HTLV-I en población de alto riesgo sexual de Pisco, Ica, Perú. *Rev méd hered* 1997; 8 (3): 104–107. doi:10.20453/rmh.v8i3.556
116. La Rosa AM, Zunt JR, Peinado J, et al. Retroviral infection in Peruvian men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (1): 112–117. doi: 10.1086/599609
117. Muñoz D, Trujillo L, Gotuzzo E, Nizama M, Watts D. Prácticas sexuales de riesgo y seroprevalencia de infección por VIH-1, HTLV-1, sífilis y hepatitis B en varones drogadictos no endovenosos de Lima. *Rev méd hered* 1997; 8 (3): 92–103. ISSN 1729-214X
118. Macía C, Vargas S, Mora AM, Sarmiento AM, Pacheco R, Rosso F et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus in blood bank donors at Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, 2008-2014. *Biomedica* 2016; 36(2): 108-115. doi: 10.7705/biomedica.v36i0.2942

119. Muñoz M, Carvalho S, Hernando J, Barco G, Jaramillo S et al. Seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T humanas de tipos I y II en donantes del Banco de Sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 2014 y 2015. *Biomedica* 2018; 38(1): 37-41. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3417
120. Trujillo J, Concha M, Muñoz A, Bergonzoli G, Mora C, Borrero I et al. Seroprevalence and Cofactors of HTLV-I Infection in Tumaco, Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(5): 651-657. doi: 10.1089/aid.1992.8.651
121. 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. doi: 10.1089/aid.1994.10.97
122. Duenas-Barajas E, Bernal JE, Vaught DR., Nerurkar VR, Sarmiento, P, Yanagihara R et al. Human retroviruses in Amerindians of Colombia: high prevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection among the Tunebo Indians. *Am J Trop Med Hyg*. 1993; 49(6): 657-663. PMID: 8279632.
123. Zamora T, Zaninovic V, Kajiwara M, Komoda H, Hayami M, Tajima K et al. Antibody to HTLV-1 in Indigenous Inhabitants of the Andes and Amazon Regions in Colombia. *Jpn J Cancer Res*. 1990; 81(8): 715-719. doi: 10.1111/j.1349-7006.1990.tb02633.x
124. Duenas-Barajas E, Bernal JE, Vaught DR, Briceño I, Durán C, Yanagihara R et al. Coexistence of human T-lymphotropic virus types I and II among the Wayuu Indians from the Guajira Region of Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(11): 1851-1855. doi: 10.1089/aid.1992.8.1851

125. Arango C, Maloney E, Rugeles MT, Bernal E, Bernal C, Borrero I et al. HTLV-I and HTLV- II coexist among the Embera and Inga Amerindians of Colombia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 20(1): 102-103. Doi: 10.1097/00042560-199901010-00021
126. León G, Quirós AM, López JL, Hung M, Díaz A, Goncalves J et al. Seropositivity for human T-lymphotropic virus types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev Panam Salud Pública.* 2003; 13(2-3): 117-123. doi: 10.1590/s1020-49892003000200012
127. Merino F, Robert-Guroff M, Clark J, Biondo-Bracho M, Blattner W, Gallo RC. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer.* 1984; 34(4): 501-6. doi: 10.1002/ijc.2910340412.
128. San Martin H, Balanda M, Vergara N, Valenzuela MA, Cartier L, Ayala S et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Seroprevalence among first-time blood donors in Chile, 2011–2013. *J Med Virol* 2016; 88(6): 1067-1075. doi: 10.1002/jmv.24428
129. Cartier L, Araya F, Castillo JL, V Zaninovic, M Hayami, T Miura et al. Southernmost carriers of HTLV-I/II in the world. *Jpn J Cancer Res.* 1993; 84(1): 1-3. doi: 10.1111/j.1349-7006.1993.tb02774.x
130. Inostroza J, Diaz P, Saunier C. Prevalence of antibodies to HTLV-1 in South American Indians (Mapuches) from Chile. *Scand J Infect Dis.* 1991; 23(4): 507-508. doi: 10.3109/00365549109075102
131. De Cabral MB, Vera ME, Samudio M, Arias AR, Cabello A, Moreno R et al. HTLV- I/II antibodies among three different Indian groups from Paraguay. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 19(5): 548-549. doi: 10.1097/00042560-199812150-00018.

132. Muchnik G, Bouzas MB, Zapiola I, Decaro J, García L, Gallo D et al. HTLV-I and HTLV-II infection in Uruguay. *Journal of acquired immune deficiency syndrome*. 1992; 5(7), 743–744. PMID: 1613675
133. Malan R, Berini C, Eirin M, Delfino C, Pedrozo W, Krupp R et al. Seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de la Provincia de Misiones. *Medicina (B. Aires)*. 2010; 70(1): 71-74. ISSN 1669-9106.
134. Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L et al. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sexually Transmitted Infections*. 2013; 89(4): 333-335. doi: 10.1136/sextrans-2012- 050594
135. Lombardi V, Carrillo MG, Alimandi M, Boxaca M, Rossi P, Libonatti O. Overt and latent HIV 1 and HTLV-I infection in cohorts of at high risk individuals in Argentina. *Mol Cell Probes*. 1991; 5(6): 409-417. doi:10.1016/s0890-8508(05)80012-x. doi: 10.1016/s0890-8508(05)80012-x
136. Bouzas MB, Zapiola I, Quiruelas S, Gorvein D, Panzita A, Rey J et al. HTLV type I and HTLV type II infection among Indians and natives from Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994; 10(11): 1567-1571. doi: 10.1089/aid.1994.10.1567
137. Biglione M, Vidan O, Mahieux R, de Colombo M., de los Angeles de Basualdo M, Bonnet M et al. Seroepidemiological and molecular studies of human T cell lymphotropic virus type II, subtype b, in isolated groups of Mataco and Toba Indians of northern Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999; 15(5): 407-417. doi: 10.1089/0889222993111150
138. Medeot S, Nates S, Recalde A, Gallego S, Maturano E, Giordano M et al. Prevalence of antibody to human T cell lymphotropic virus types 1/2 among aboriginal groups inhabiting

- northern Argentina and the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60(4): 623-629. doi: 10.4269/ajtmh.1999.60.623
139. Dipierri JE, Tajima K, Cartier Robirosa L, Sonoda S. A seroepidemiological survey of HTLV-I/II carriers in the Puna Jujeña. *Med (B Aires).* 1999; 59(6): 717-720. PMID: 10752214
140. Eirin ME, Berini CA, Jones LR, Dilernia DA, Puca AA, Biglione MM. Stable human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtype a/subgroup a endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: a health problem to be resolved. *J Med Virol.* 2010; 82(12): 2116- 2122. doi: 10.1002/jmv.21834
141. Guderian R, Guevara A, Cooper P, Rugeles M, Arango C. HTLV-1 infection and tropical spastic paraparesis in Esmeraldas Province of Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(4): 399–400. doi: 10.1016/0035-9203(94)90398-0
142. Reeves WC, Cutler JR, Gracia F, Kaplan JE, Castillo L, Hartley TM et al. Human T cell lymphotropic virus infection in Guaymi Indians from Panama. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 43(4): 410-418. doi: 10.4269/ajtmh.1990.43.410
143. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Castro-Sansores C, Vivas-Rosel ML, Gasque-López F, Garrido-Hadad E et al. Lymphotropic viruses type I and II in pregnant women in Yucatán. *Rev Invest Clin.* 1996; 48(5): 383-384. PMID: 9005516
144. Zapata-Benavides P, Lara-Rodríguez MA, Alcocer-González JM, Rodríguez-Padilla C, Taméz-Guerra R, Trejo-Avila LM. Seroprevalence of HTLV-I/II in different groups at risk in northeast Mexico. *Vox Sang.* 1996; 70(3): 181-182. doi:10.1111/j.1423-0410.1996.tb01321.x
145. De Rivera I, De Rivera E, Leda P. Prevalencia de HTLV-I/HTLV-II en donantes de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, determinado por PCR. *Rev Med Hond.* 2004; 72(1): 3-9.

146. De Rivera IL, Amador L, Mourra S, Li Z, Rasheed S. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Honduras. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(11): 2999-3003. doi:10.1128/JCM.33.11.2999-3003.1995
147. Gracia F, Castillo L, Larreategui M, Roberts B, Cedeño V, Heneine W et al. Relation between Human T-Lymphotropic Virus Type I and Neurologic Diseases in Panama: 1985- 1990. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1995; 10(2):192-7. doi: 10.1097/00042560-199510020- 00013
148. García Z, Cortés X, Torres L, Araúz P, Pacheco E, Taylor L. Detección de anticuerpos contra los virus linfotrópicos de células T tipo I/ II (HTLV I/ II) como medida de seguridad sanguínea en donantes de sangre en Costa Rica, mayo del 2002 a diciembre del 2004. *Rev. costarric. cienc. méd.* 2006; 27(1-2): 11-29. ISSN 0253-2948
149. Brady-West DC, Buchner LM. Retrospective audit of blood donation at a hospital- based blood centre. Implications for blood product supply and safety. *West Indian Med J.* 2000; 49(3): 226-228. PMID: 11076215
150. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL, Palker TJ, Champegnie E, Ramlal A, et al. Mother- to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993; 6(10) 1162-1167. PMID: 7692038
151. Dowe G, King SD, Smikle MF, Wynter H, Chout R, Klaskala W et al. Prevalence of viral and bacterial sexually transmitted pathogens in Jamaican pregnant women. *West Indian Med J.* 1998; 47(1): 23-25. PMID: 9619092
152. Tortevoeye P, Tuppin P, Carles G, Peneau C, Gessain A. Comparative trends of seroprevalence and seroincidence rates of human T cell lymphotropic virus type I and human immunodeficiency virus 1 in pregnant women of various ethnic groups sharing the same

- environment in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73(3): 560-565. doi: 10.4269/ajtmh.2005.73.560
153. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(11): 1114-1124. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115824
154. Allain JP, Hodges W, Einstein MH, Geisler J, Neilly C, Delaney S et al. Antibody to HIV-1, HTLV-I, and HCV in three populations of rural Haitians. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992; 5(12): 1230-1236. PMID: 1333530
155. Koenig E, Taveras L, Tolentino M, Ferro F, Zornoso C, Ferreiras J et al. Prevalence of HTLV Infection in the Dominican Republic: Association with Neurological Disease. *AIDS Res Hum Ret.* 1992; 8(2): 221-226. doi: 10.1089/aid.1992.8.221.
156. Paulino-Ramirez R, Tapia L, Ruiz-Matuk C, Charow R, Budhwani H, Routy JP. Human T-cell lymphotropic virus 1/2 and human immunodeficiency virus antibodies identification among transactional sex workers and drug users in the Dominican Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019; 113(6): 293-297. doi: 10.1093/trstmh/trz012.
157. Kaplan JE, Yamamura Y, Ríos-Olivares EO, Cannon RO, Khabbaz RF, Gubler DJ et al. Seroprevalence of human T lymphotropic virus type I in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg.* 1989; 40(6): 659-662. doi: 10.4269/ajtmh.1989.40.659.
158. Silva E, Pérez MT, Lubián AL, De la Fuente JL, Navea L, Cruz Sui O. Search for antibodies against human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in blood donors and risk groups. *Rev Cubana Med Trop.* 1997; 49(1): 24-27. PMID: 9685956

159. Pan American Health Organization. Supply of Blood for Transfusion in Latin American and Caribbean Countries, 2014-2015. Washington, DC: PAHO. 2017. ISBN 978-92-75-11958-7
160. Oliveira PD, Kachimarek AC, Bittencourt AL. Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL): Systematic Search and Review. *J Trop Pediatr*. 2018; 64(2): 151-161. doi: 10.1093/tropej/fmx039.
161. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol*. 2009; 48(4): 598-604. doi: 10.1080/02841860802657235
162. Dos Santos VM, Ribeiro EF, de Faria PS, Barros I, Martins M. A 61-year-old woman with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(2): 563-566. PMID: 27516035
163. Oliveira PD, Magalhães M, Argolo JM, Bittencourt A, Farre L. Double integration band of HTLV-1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Virol*. 2013; 56(2): 163-166. doi:10.1016/j.jcv.2012.10.010.
164. Farre L, Bittencourt AL, Silva-Santos G, Almeida A, Silva AC, Decanine D et al. Fas 670 promoter polymorphism is associated to susceptibility, clinical presentation, and survival in adult T cell leukemia. *J Leukoc Biol*. 2008; 83(1): 220-222. doi:10.1189/jlb.0407198.
165. Albuquerque MA, Migliari DA, Sugaya NN, Kuroishi M, Capuano AC, Machado de Sousa S et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 100(3): 315-320. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.03.039

166. Lorand-Metze I, Pombo-de-Oliveira MS. Adult T-cell leukemia (ATL) with an unusual immunophenotype and a high cellular proliferation rate. *Leuk Lymphoma*. 1996; 22(5-6) 523-526. doi: 10.3109/10428199609054793.
167. Loureiro P, Southern SO, Southern PJ, Pombo-de-Oliveira MS. Clinicopathological studies of a patient with adult T-cell leukemia and pseudogynecomasty. *Am J Hematol*. 2000; 65(3): 256-259. doi: 10.1002/1096-8652(200011)65:3<256::aid-ajh14>3.0.co;2-v
168. Magalhães M, Oliveira PD, Bittencourt AL, Farre L. Microsatellite alterations are also present in the less aggressive types of adult T-cell leukemia-lymphoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(1): e0003403. doi: 10.1371/journal.pntd.0003403.
169. Borducchi DM, Oliveira JS, Bordin JO, Kerbaux J. HTLV-I infection among relatives of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil: analysis of infection transmission. *Leuk Lymphoma*. 1998; 31(3-4): 411-416. doi: 10.3109/10428199809059235.
170. Bittencourt A, Vieira M, Brites C, Farre L, Barbosa H. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Bahia, Brazil: Analysis of Prognostic Factors in a Group of 70 Patients. *Am Jour Clin Path*. 2007; 128(5): 875-882. doi: 10.1309/2YGD1P0QCVCWBLDX
171. Oliveira PD, Gomes Í, Souza VH, Cunha E, Arruda G, Bittencourt. Adult T-cell leukemia/lymphoma treatment in Bahia, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017; 39(1): 13-19. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.012
172. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I, Pereira CS, Furlan R, Pedrosa C et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21(1): 65-71. doi: 10.1097/00126334-199905010-00009.
173. Rodríguez-Zúñiga MJ, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *Int J Dermatol*. 2017; 56(5): 503-509. doi: 10.1111/ijd.13567

174. Beltran B, Quiñones P, Morales D, Cotrina E, Castillo J. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res.* 2011; 35(3): 334-339. doi: 10.1016/j.leukres.2010.08.006
175. Beltran B, Cotacallapa, E, Castillo J. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Peru: A Report of 120 Cases. *Blood.* 2012; 120(21): 5110. doi:10.1182/blood.V120.21.5110.5110
176. Blank A, Yamaguchi K, Blank M, Zaninovic V, Sonoda S, Takatsuki K. Six Colombian patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1993; 9(4-5): 407-412. doi: 10.3109/10428199309148542
177. Medina EA, Orduz R, Morales OL, Martínez Ó, Baldión M, Isaza MA. Adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 infected patients: report of two cases in Colombia. *Biomédica.* 2013; 33(4): 519-525. doi:10.7705/biomedica.v33i4.1429
178. Cabrera ME, Labra S, Meneses P, Matutes E, Cartier L, Ford AM et al. Adult T cell leukemia lymphoma in Chile. A clinical pathologic and molecular study of 26 patients. *Rev Med Chil.* 1999; 127: 935-944. PMID: 10752254
179. Cabrera ME, Labra S, Catovsky D, Ford AM, Colman SM, Greaves MF et al. HTLV- I positive adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL) in Chile. *Leukemia.* 1994; 8(10): 1763- 1767. PMID: 7934173
180. Boada M, Grille S, Brugnini A, Trias N, Canesa C, Díaz L et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma. Report of a case in Uruguay. *Medicina (B Aires).* 2017; 77(3): 235-238. PMID: 28643684
181. Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo H. Adult HTLV-I positive leukemia-lymphoma in Argentina. *Sangre (Barc).* 1995; 40(5): 421-424. PMID: 8553178

182. Enose-Akahata Y, Abrams A, Johnson K, Maloney E, Jacobson S. Quantitative differences in HTLV-I antibody responses: classification and relative risk assessment for asymptomatic carriers and ATL and HAM/TSP patients from Jamaica. *Blood*. 2012; 119(12): 2829-2836. doi: 10.1182/blood-2011-11-390807
183. Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, Hanchard B, LaGrenade L, Clark J et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica and its relationship to human T-cell leukemia/lymphoma virus type I-associated lymphoproliferative disease. *Princess Takamatsu Symp*. 1984; 15: 77-90. PMID: 6100652
184. Takatani M, Crispim ME, Fraiji N, Stefani MM, Kiesslich D. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017; 59: e5. doi: 10.1590/S1678-9946201759005.
185. Bisacotti Steglich R, Tonoli R, Martins Souza P, Martins G, dos Santos R et al. HTLV-1-associated infective dermatitis and probable HTLV-1-associated myelopathy in an adolescent female. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(3): 55–58. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153462.
186. Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N, Farina L, Guerini F, Ferrante P. Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2010; 31(2): 209. doi: 10.1007/s10072-009-0204-x
187. Farre L, Paim de Oliveira M, Primo J, Vandamme AM, Weyenbergh JV, Bittencourt A. Early Sequential Development of Infective Dermatitis, Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy, and Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3): 440-442. doi: 10.1086/524695.

188. Primo J, Brites C, De Oliveira M, Moreno-Carvalho O, Machado M, Bittencourt A. Infective Dermatitis and Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Childhood and Adolescence. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(4): 535-541. doi: 10.1086/432058
189. Araujo A, Fontenelle L, Padua P, Maia Filho H, Araújo A de QC. Juvenile Human T Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(2): 201-204. doi: 10.1086/341251
190. Alvarez C, Verdonck K, Tipismana M, Gotuzzo E. A Peruvian family with a high burden of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *BMJ Case Rep*. 2015. pii: bcr2015209619. doi: 10.1136/bcr-2015-209619.
191. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme A-M, Cairampoma R et al. Clinical Characteristics of Patients in Peru with Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1—Associated Tropical Spastic Paraparesis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(7): 939-944. doi: 10.1086/423957.
192. McKhann G, Gibbs CJ, Mora CA, Rodgers-Johnson PE, Liberski P, Gdula J et al. Isolation and characterization of HTLV-I from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-I encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis*. 1989; 160(3) 371-379. doi: 10.1093/infdis/160.3.371.
193. Zaninovic V, Moreno D, Payan C, Rodríguez A. A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colomb Med*. 2009; 28(2): 67-70. ISSN: 0120-8322
194. Ruiz-Perea A, Ramírez L. Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Reporte de casos en el pacífico colombiano. *Rev. Fac. Cienc. Salud Univ Cauca*. 2013; 15(3): 31-40. ISSN 0124-308X

195. Dangond F, Daza J, Rosania A, Quin MJ, Zaninovic V, Chaplin B et al. Tropical Spastic Paraparesis on the Caribbean Coast of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1995; 52(2): 155-158. doi: 10.4269/ajtmh.1995.52.155.
196. Domínguez M, Torres M, Tamayo O, Criollo W, Quintana M, Sánchez A et al. Autoimmune syndrome in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with human T-lymphotropic virus infections. *Biomédica.* 2008; 28(4) 510-522. PMID: 19462556
197. Zabaleta M, Peralta J, Birges J, Bianco N, Echeverria de Perez G. HTLV-I-Associated Myelopathy in Venezuela. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994; 7(12): 1289-1290. doi: 10.1097/00126334-199412000-00014.
198. Cervilla J, Cartier R, García L. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. *Rev Med Chile.* 2006; 134(8): 1010-1018. doi: 10.4067/s0034-98872006000800010.
199. Ramirez E, Fernandez J, Cartier L, Villota C, Rios M. Defective human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus in seronegative tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM) patients. *Virus Res.* 2003; 91(2): 231-239. doi: 10.1016/s0168-1702(02)00276-9
200. Valenzuela MA, Collados L, Kettlun AM, González F, Cartier L. [Increased activity of metalloproteinases and their inhibitors in cerebrospinal fluid of patients with tropical spastic paraparesis]. *Rev Med Chil.* 2000; 128(6): 585-592. PMID: 11016056
201. Cartier L, Gormaz A. [Subcortical dementia in HTLV-I tropical spasticparaparesis. Study of 43 cases]. *Rev Med Chil.* 1999; 127(4): 444-450. PMID: 10451610
202. Cartier L, Ramírez E, Galeno H. [Familial form of tropical spastic paraparesis. Report of 4 families]. *Rev Med Chil.* 1998; 126(4): 419-426. PMID: 9699373

203. Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramirez E. Molecular and clinical effects of betamethasone in human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *J Med Virol.* 2011; 83(9): 1641-1649. doi: 10.1002/jmv.22131
204. Cartier L, Castillo JL, Verdugo R. [Effect of the Nucleus CMP forte in 46 patients with progressive spastic paraparesis. Randomized and blind study]. *Rev Med Chil.* 1996; 124(5): 583-587. PMID: 9035511
205. Arbo-Oze de Morvil CA, Cabrera de Abente M. [HTLV I associated tropical spastic paraplegia. Two case reports diagnosed in Paraguay]. *Rev Neurol.* 2002; 35(12): 1198-1199. PMID: 12497301
206. Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón HE, Berría MI. 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(4): 441-445. doi: 10.1097/00126334-200304010-00015
207. Gracia F, Reeves WC, Levine PH, Cuevas M, Castillo L, Chavarría R, et al. Human T- cell lymphotropic virus type I and neurologic disease in Panama, 1985 and 1986. *Arch Neurol.* 1990; 47(6): 634-639. doi: 10.1001/archneur.1990.00530060042014
208. Smikle MF, Morgan OS, Barton EN, Bailey V, Blattner WA. Serological tests for Lyme disease in patients with tropical spastic paraparesis and healthy Jamaicans. *Trop Geogr Med.* 1994; 46(5): 329-330. PMID: 7855925
209. LaGrenade L, Morgan C, Carberry C, Hanchard B, V Fletcher, R Gray et al. Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis. Report of two cases. *West Indian Med J.* 1995;44(1):34-35. PMID: 7793113

210. Reyes-Iglesias Y, Melendez-Feliciano R, Garayalde-Cotroneo G. Presence of human T lymphotropic virus type I in two patients with progressive myelopathy in Puerto Rico. *Neurology*. 1991; 41(9): 1515-1516. doi: 10.1212/wnl.41.9.1515
211. Cruz Roja Dominicana (CRD). 2020. Available from:
<https://www.cruzroja.org.do/banco-de-sangre/>
212. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013; 35(2): 121-126. doi:10.4103/0253-7176.116232
213. Panfil A, Martinez M, Ratner L, Green P. Human T-cell Leukemia Virus-associated Malignancy. *Curr Opin Virol*. 2016; 20: 40–46. doi: 10.1016/j.coviro.2016.08.009
214. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011; 87(4): 152–166. doi:10.2183/pjab.87.152
215. Moriuchi H, Masuzaki H, Doi H, Katamine S. Mother-to-child transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(2): 175-177. doi: 10.1097/INF.0b013e31827efc39.
216. World Health Organization. Nutrition topics: Breastfeeding. (Available from <http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive>)
217. Mehta R, Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *J Perinatol*. 2011; 31(1): 58–62. doi: 10.1038/jp.2010.68.
218. Bertino E, Giuliani F, Occhi L, Coscia A, Tonetto P, Marchino F et al. Benefits of donor human milk for preterm infants: current evidence. *Early Hum Dev*. 2009; 85(10): S9– 10. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.010

219. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, Owusu-Agyei S, Kirkwood B. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006; 117(3): e380–386. doi: 10.1542/peds.2005-1496.
220. Oxhorn P, Jouve-Martín JR. Inequality and Inclusion in Latin America. *Latin American Research Review*. 2017; 52(2): 203–207. doi: 10.25222/larr.62
221. Chang JC, Chen CH, Fang LJ, Tsai CR, Chang YC, Wang TM. Influence of prolonged storage process, pasteurization, and heat treatment on biologically-active human milk proteins. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(6): 360–366. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.018.
222. Yamato K, Taguchi H, Yoshimoto S, Fujishita M, Yamashita M, Ohtsuki Y et al. Inactivation of lymphocyte-transforming activity of human T-cell leukemia virus type I by heat. *Jpn J Cancer Res*. 1986; 77(1): 13–15. PMID: 3007413
223. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT et al. Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol* 2011; 31(9): 593–598. 10.1038/jp.2010.209
224. Ando Y, Kakimoto K, Tanigawa T, Furuki K, Saito K, Nakano S et al. Effect of freeze- thawing breast milk on vertical HTLV-I transmission from seropositive mothers to children. *Jpn J Cancer Res*. 1989; 80(5): 405–407. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02327.x.
225. Furnia A, Lal R, Maloney E, Wiktor S, Pate E, Rudolph D et al. Estimating the time of HTLV-I infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol*. 1999; 59(4): 541–546. doi: 10.1002/(SICI)1096- 9071(199912)59:4<541::AID-JMV19>3.0.CO;2-S
226. Olindo S, Jeannin S, Saint-Vil M, Signate A, Edimonana-Kaptue M, Joux J et al. Temporal trends in Human T-Lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated

- myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986–2010). *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(3): e0006304. doi: 10.1371/journal.pntd.0006304
227. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Bancos de Sangre. Política Nacional de Sangre. Santo Domingo, República Dominicana, 2014. ISBN: 978-9945-591-04-0
228. Vickers IE, Brathwaite AR, Levy M, Figueroa JP. Seroprevalence of sexually transmitted infections among accepted and deferred blood donors in Jamaica. *West Indian Med J*. 2006; 55(2): 89–94. doi:10.1590/s0043-31442006000200005
229. Cèsaire R, Bera O, Maier H, Lezin A, Martial J, Ouka M et al. Seroindeterminate patterns and seroconversions to human T-lymphotropic virus type I positivity in blood donors from Martinique, French West Indies. *Transfusion*. 1999; 39(10): 1145–1149. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39101145.x
230. Rouet F, Foucher C, Rabier M, Gawronski I, Taverne D, Chancerel B et al. Human T-lymphotropic virus type I among blood donors from Guadeloupe: donation, demographic, and biologic characteristics. *Transfusion*. 1999; 39(6): 639–644. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39060639.x
231. Lubian A, Díaz H, Silva E, Pérez M, Cruz Sui Otto, De la Fuente JL et al. Seroprevalencia de la infección por HTLV-1 en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Rev Cubana Med*. 1998; 37(4): 199-204. ISSN 0034-7523
232. Martínez-Díaz H, Frye-Maldonado AC, Climent-Perís C, Vélez-Rosario R. Evaluation of serologic markers for transfusion transmitted infectious diseases for allogeneic blood donors in Puerto Rico. *PR Health Sci J*. 1997; 16(3): 255–258. PMID:9431563
233. Qayyum S, Choi J. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138(2):282-6. doi: 10.5858/arpa.2012-0379-RS.

234. Khanlari M, Ramos JC, Sanchez SP, Cho-Vega JH, Amador A, Campuzano-Zuluaga G, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma can be indistinguishable from other more common T-cell lymphomas. The University of Miami experience with a large cohort of cases. *Mod Pathol* 31, 1046–1063 (2018) doi:10.1038/s41379-018-0037-3
235. Lyra-da-Silva JO, de Mello Gonzaga YB, de Melo, Espindola O, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report of primary cutaneous tumoral type. *Dermatol Pract Concept*. 2012;2:3. doi: 10.5826/dpc.0202a03
236. Janik JE, Morris JC, Pittaluga S, et al. Elevated serum-soluble interleukin-2 receptor levels in patients with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2004;104:3355–7. doi: 10.1182/blood-2003-11-3922
237. Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, et al. Profiles of Foxp3 + regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2008;158:1256–63. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08504.x
238. Hallermann C, Schulze HJ, Neumann C, et al. The regulatory T-cell phenotype in progressive mycosis fungoides. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008;143:15–9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00809.x
239. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol*. 2009;48:598–604. doi: 10.1080/02841860802657235
240. Campuzano-Zuluaga G, Pimentel A, Chapman-Fredricks JR, et al. Differential CD30 expression in adult T-cell leukemia-lymphoma subtypes. *Retrovirology*. 2014;11:129. doi: 10.1186/1742-4690-11-S1-P129
241. Yao J, Gottesman SR, Ayalew G, et al. Loss of Foxp3 is associated with CD30 expression in the anaplastic large cell subtype of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) in

- US/Caribbean patients: potential therapeutic implications for CD30 antibody-mediated therapy. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1407–12. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828f2322
242. Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3625–34. PMID: 14506150
243. Ohshima K. Molecular pathology of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncology.* 2015;89:7–15. doi: 10.1159/000431058
244. Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-228. doi:10.12688/f1000research.17479.1
245. Martin F, Tagaya Y, Gallo R. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet.* 2018; 391(10133):1893–4. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30974-7
246. Martin F, Blackeborough-Wesson K, Do Valle S, Schincke S, McGill S, Aitken S et al. Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. Available from: <http://www.gvn.org/who>
247. Tagaya Y, Gallo RC. The Exceptional Oncogenicity of HTLV-1. *FrontMicrobiol.* 2017; 8:1425. doi: 10.3389/fmicb.2017.01425.

ANEXOS

• Anexo 1:



Official journal
of the Spanish Society
of Chemotherapy

©The Author 2019. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Review

Emiliana Eusebio-Ponce^{1,2}
Eduardo Anguita^{2,3}
Robert Paulino-Ramírez¹
Francisco Javier Candel^{2,4}

HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases

¹Instituto de Medicina Tropical & Salud Global, Universidad Iberoamericana (UNIBE), Los Ríos, Santo Domingo, Dominican Republic, 22333

²Department of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain.

³Hematology Department, Instituto de Medicina de Laboratorio (IML), Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

⁴Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Transplant Coordination Unit, Instituto de Medicina de Laboratorio (IML), Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

Article history

Received: 12 October 2019; Accepted: 16 October 2019

ABSTRACT

The Human T-Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) affects up to 10 million people worldwide. It is directly associated to one of the most aggressive T cell malignancies: Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) and a progressive neurological disorder, Tropical Spastic Paraparesis/ HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM). Also, infected patients tend to have more severe forms of infectious diseases such as Strongyloidiasis and Tuberculosis. HTLV spreads through parenteral, sexual, and vertical (mother-to-child) routes. Effective viral transmission is produced mainly by cell to cell mechanism, unlike other retroviruses such as HIV, which usually spread infecting cells in a cell-free form. HTLV also has a peculiar distribution, with clusters of high endemicity in nearby areas of very low prevalence or absence of the virus. This could be explained by factors including a possible founder effect, the predominance of mother to child transmission and the cell-to-cell transmission mechanisms. More data on viral epidemiology are needed in order to develop strategies in endemic areas aimed at reducing viral dissemination. In this review, we critically analyze HTLV-1 pathogenesis, epidemiology, diagnosis, associated diseases, preventive strategies, and treatments, with emphasis to the emerging risk for Europe and particularly Spain, focusing on prevention methods to avoid viral transmission and associated diseases.

Keywords: HTLV-1, ATLL, HAM/TSP, Adult T Cell Leukemia Lymphoma, emerging risk, epidemiology, pathogenesis.

Correspondence:
Francisco Javier Candel
Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Transplant Coordination Unit,
Instituto de Medicina de Laboratorio (IML), Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos
(IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.
Avda Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain.
E-mail: fj.candel@gmail.com

Infección por HTLV-1: Una enfermedad emergente. Patogenia, epidemiología, diagnóstico y enfermedades asociadas

RESUMEN

El Virus Linfotrópico Humano T tipo 1 (HTLV-1) afecta hasta a 10 millones de personas en todo el mundo. Está directamente asociado a una de las neoplasias malignas de células T más agresivas: Leucemia-Linfoma de células T del Adulto (LLTA) y a un trastorno neurológico progresivo: Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV-1 (PET/MAH). Además, los pacientes infectados tienden a tener formas más graves de enfermedades infecciosas como la Estrongiloidiasis y Tuberculosis. El HTLV se propaga a través de las siguientes vías: parenteral, sexual y vertical. La transmisión viral efectiva se produce principalmente por el mecanismo de contacto directo de célula a célula, a diferencia de otros retrovirus como el VIH, que generalmente se propaga infectando a las células mediante partículas virales libres. El HTLV-1 tiene una distribución peculiar, con grupos de alta endemicidad en áreas cercanas de muy baja prevalencia o ausencia del virus. Esto podría explicarse por factores que incluyen un posible efecto fundador, el predominio de la transmisión vertical (leche materna) y los mecanismos de transmisión por contacto célula a célula. Hoy en día se necesitan más datos epidemiológicos para desarrollar estrategias en áreas endémicas, destinadas a reducir la diseminación viral. En esta revisión, se analiza la patogénesis, la epidemiología, el diagnóstico, las enfermedades asociadas, las estrategias preventivas y los tratamientos del HTLV-1, con énfasis en el riesgo emergente para Europa y particularmente España, centrándonos en los métodos de prevención para evitar la transmisión viral y las enfermedades asociadas.

Palabras clave: HTLV-1, LLTA, MAH/ PET, Leucemia-Linfoma de células T del Adulto, riesgo emergente, epidemiología, patogénesis.

INTRODUCTION

HTLV-1 was the first retrovirus identified as an etiologic agent of human disease [1, 2]. This virus produces several malignancies including Adult T Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) and Tropical Spastic Paraparesis/ HTLV Associated Myelopathy (TSP/HAM) [3]. HTLV-1 spreads through parenteral, sexual, and vertical (mother-to-child) routes [4]. It shares similar routes of transmission with other viruses including HIV and HCV that are often associated in the same patients. There are four known types of HTLV: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3, and HTLV-4. HTLV-1 is the most pathogenic for humans while HTLV-2 usually produces mild neurological disease. Both are prevalent worldwide. HTLV-3 and HTLV-4 have been identified only in Central Africa and usually affect non-human hominids [4]. The striking geographical distribution of the virus through Japan, West Africa and Latin America-Caribbean regions is still an unresolved puzzle. This, together with the pathogenesis, epidemiology, diagnosis, associated diseases, preventive strategies and treatments will be critically analyzed in this review, highlighting the emerging risk for Europe, exemplified with the case of Spain, and the prevention strategies to avoid it.

HTLV-1 PATHOGENESIS

Viral structure and replication. HTLV-1 is a complex human retrovirus that belongs to *Deltaretrovirus* genus. Complex retroviruses, including lentiviruses such as HIV, have several proteins that require more complex transcriptional processing than the simple retroviruses [4]. This virus genome is com-

posed by the retroviral genes *gag*, *pro*, *pol* and *env*, which encode some viral structural proteins [4]. The *gag* gene encodes the Matrix (MA), Capsid (CA) and Nucleocapsid (NC) proteins. The *pro* gene encodes a viral protease that is responsible of facilitating the maturation of viral particles. The *pol* gene encodes Reverse Transcriptase (RT), RNaseH (RH) and Integrase (IN). *Env* gene encodes gp46 Surface Unit (SU) and gp21 Transmembrane Unit (TM). Additionally, it has the pX region, that contains the genes of six viral accessory proteins: Tax, Rex, p12ⁱ, p13ⁱ/p8, p30ⁱ and Basic Zipper Factor (HBZ) protein [4].

HTLV-1 has two sense proviral genomic strands: a positive sense strand that encodes most of structural proteins, and a negative or antisense strand that encodes HBZ [4]. HTLV-1 frames contain two flanking long terminal repeat (LTR) sequences with three components: a unique 3' (U3) region, a repeated (R) region, and a unique 5' (U5) region (figure 1) [4]. HTLV-1 has mainly tropism for CD4+ cells, but can also infect CD8+ cells, B lymphocytes, dendritic cells, monocytes and endothelial cells [4]. HTLV-1 has the ability of attachment and fusion to the target cells. The attachment begins when surface subunit (SU) of the HTLV-1 envelope glycoprotein (Env) interacts with three cellular surface receptors: Glucose Transporter (GLUT1), Heparin Sulfate Proteoglycan (HSPG) and the VEGF-165 receptor Neuropilin-1 (NRP-1) [5]. These receptors are widely distributed on target cells [5].

Following attachment and fusion of the virus to the target cell, the viral RNA is delivered into the cytoplasm and is converted into double stranded DNA (dsDNA) through reverse transcription [5]. Then dsDNA is integrated into the host nuclear genome [5]. This provirus is transcribed by cellular RNA

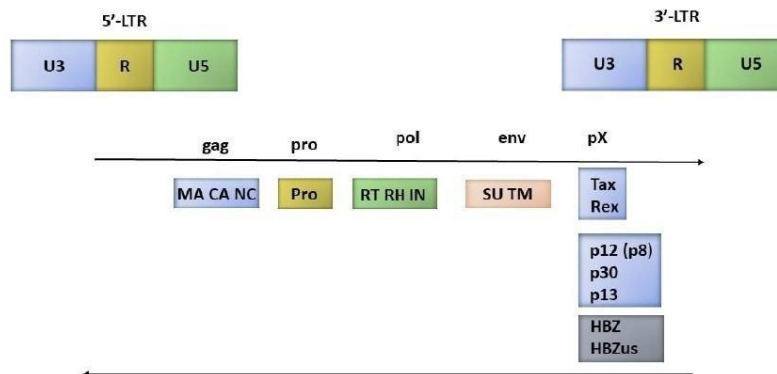


Figure 1 HTLV-1 Genome scheme: Long Terminal Repeat components: Unique 3' region (U3), Repeated region (R) and Unique 5' region (U5). Two viral sense and antisense strands. Sense strand: *gag* gene encodes Matrix (MA), Capsid (CA) and Nucleocapsid (NC) proteins, *pro* gene encodes Pro protein, *pol* gene encodes Reverse Transcriptase (RT), RNaseH (RH) and Integrase (IN), *env* gene encodes gp46 Surface Unit (SU) and gp21 Transmembrane Unit (TM). Additionally, the pX region, contains the genes of six viral accessory proteins: Tax, Rex, p12, p13/p8, p30 and Basic Zipper Factor (HBZ) protein spliced and unspliced in the antisense strand. Modified from Hoshino H et al. Front Microbiol 2012 [4].

polymerase II [5]. Subsequent posttranscriptional regulation process is essential for splicing and transport of HTLV-1 mRNA. Then, the viral mRNA is exported from the nucleus to the cytoplasm [5]. Viral proteins are translated and transported to the plasma membrane with two copies of genome RNA that at the virus budding site of the plasma membrane form a virus particle. These budding particles are released from the cell surface, undergoing a maturation process by the action of viral proteases (figure 2) [5].

Viral transmission. HTLV-1 transmission occurs mostly through cell-to-cell contact, unlike other retroviruses, which also spread infecting cells in a cell-free form [6]. Few studies have compared cell free infection with cell-to-cell virus transfer. However, all of them suggest that cell free infection is less efficient [7, 8]. Cell-free virus transmission is often inefficient because specific cell barriers prevent the effective spread. In contrast, viral spread by direct cell-to-cell contact is less affected by these barriers [9]. Consistently, HTLV-1 free virions are poorly infectious for most cell types and are hardly detected in the blood plasma [10]. Thus, effective transmission of virions needs living infected cells. The virus is transmitted through three routes: vertical (mostly through breast-feeding), sexual intercourse, and parenteral route [11]. These will be extensively discussed in a following section. All routes require transferring living infected cells to augment viral transmission by increasing the number of infected cells. To achieve this pur-

pose, infected cells need to evade immune surveillance and promote cellular proliferation in the host [11].

Viral entry. Viral entry by the parenteral route occurs directly through an infected cell or a free virion. Nonetheless, efficient transmission through this route needs cell to cell virus transfer. In the case of transmission by breastfeeding and sexual intercourse, initial infection requires crossing the mucosal barrier and then infection of mucosal immune cells directly or via Antigen Presenting Cells (APCs) [11]. The virus could cross the mucosal barrier through various mechanisms [11] (figure 3):

1. Transmigration of HTLV-1 infected macrophages: infected macrophages transmigrate through the epithelium during breastfeeding and sexual intercourse.
2. Transcytosis of viral particles: In this process a virion is incorporated into a vesicle and is transferred from the apical to the basal surface of an epithelial cell.
3. Release of newly produced virions from the basal surface of an infected epithelial cell: HTLV-1 infects an epithelial cell and produces new virions that are then released through the basal surface.
4. Bypass of HTLV-1 infected cells through a damaged mucosa: Infected cells can enter in places where mucosa integrity is damaged.

Viral dissemination. After primary infection, HTLV-1 re-

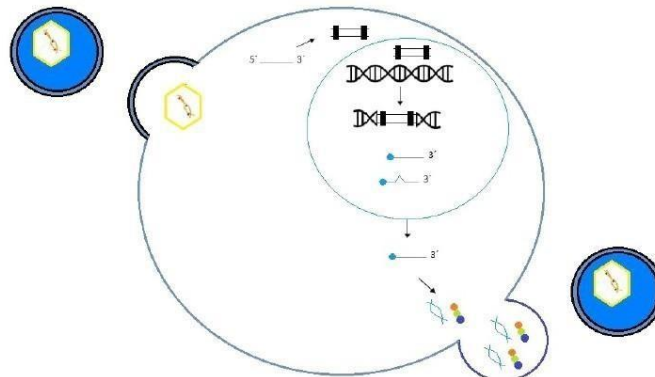


Figure 2 HTLV-1 life cycle: HTLV-1 virion interacts with the target cell surface receptors GLUT1/ HSPG/NRP-1 via the HTLV-1 envelope surface and transmembrane domains of the envelope (Env) protein, then the virion attaches and fuses to the target cell. The viral genomic RNA (gRNA) is delivered into the cytoplasm, undergoes reverse transcription to convert gRNA into double stranded DNA (dsDNA), which is transported to the nucleus and integrated into the host genome. The provirus is transcribed by cellular RNA polymerase II and undergoes post-transcriptional modification (RNA splicing). Spliced and unspliced RNA molecules are exported from the nucleus to the cytoplasm. Viral proteins are translated and transported to the plasma membrane with two copies of gRNA. Viral proteins and gRNA in the budding site form an immature virus particle. Finally, the immature virus particles are released and experiment a maturation process. Modified from Martin J et al. Viruses 2016 [5].

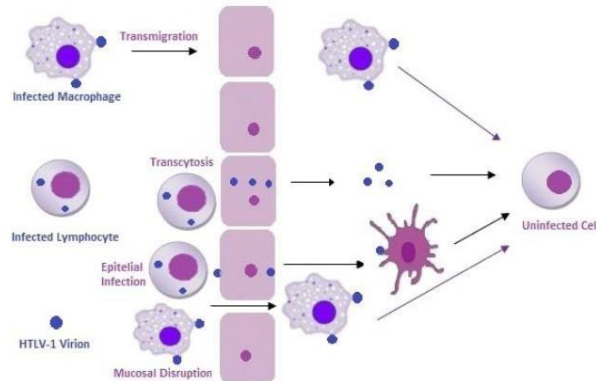


Figure 3 Scheme of possible mechanisms for viral entry: Transmigration of HTLV-1 infected macrophages, transcytosis of viral particles, release of newly produced virions from the basal surface of infected epithelial cells and bypass of HTLV-1 infected cells through a damaged mucosa. Modified from Carpentier A et al. *Viruses* 2015 [11].

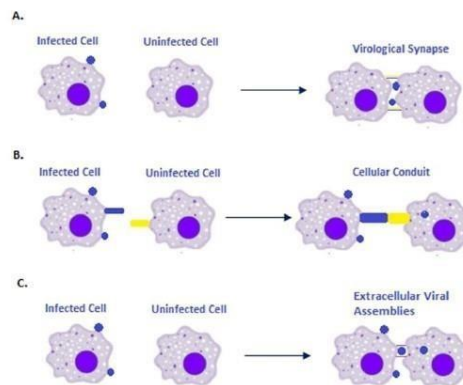


Figure 4 Cell-to-cell transmission of HTLV-1. Scheme of possible mechanisms: A. Virological synapse: An infected cell contacts an uninfected one by interaction between their proteins. B. Cellular conduit: Membrane extensions of an infected or uninfected cell that form cell interactions C. Extracellular viral assemblies: Extracellular viral assemblies adhere to contacting uninfected cells producing HTLV-1 transmission. Modified from Pique C et al. *Front Microbiol* 2012 [6].

licates by cell to cell transmission and clonal expansion [13]. Cell to cell transmission of virions involves different mechanisms: virological synapse, cellular conduits, and extracellular viral assemblies (figure 4) [12]. The Virological Synapse (VS) is the site of cell to cell contact that promotes viral transmission. It occurs between infected cells and target cells and increases the efficiency of transmission; limiting at the same time the expo-

sure of the virus to the host defense mechanisms [12]. The VS is produced when HTLV-1 infected cell contacts an uninfected cell, by protein interaction between both cells. After this process, the Microtubule Organizing Center (MTOC) is reoriented towards the VS. Then, viral budding is polarized to the VS and newly formed viruses enter the synaptic cleft and interact with cellular receptors. Finally, budded viruses enter the target cell [12].

Another mechanism of cell to cell transmission is by cellular conduits. Conduits are membrane extensions of an infected or uninfected cell. They form interactions among them or with another cell [13, 14]. Cell to cell transmission can also be produced by extracellular viral assemblies when HTLV-1 virions remain attached to the infected cell surface within a matrix formed by virally induced extracellular components. These viral assemblies can be transferred during cell contacts to uninfected cells producing HTLV-1 transmission [14]. Also, HTLV-1 infection is mediated by cell free virions, through interaction of dendritic cells (DCs) with target cells. DCs can store the virus in the surface and transfer the virus to uninfected cells prior to become infected [15].

Viral persistence. HTLV-1 can endure in the organism by two mechanisms in different stages of the infection. The first stage is the acute infection, when cell-to-cell transmission is produced, and the second one, the chronic stage, when virus persists by clonal expansion [16, 17]. In the chronic stage, peripheral blood of HTLV-1 infected individuals contain clones of large number of infected cells with the same integration site [17-20], suggesting that they came from a single infected cell. Furthermore, studies have demonstrated that specific clones can persist over years in an infected individual, suggesting that rather than disseminate from cell to cell, the virus persists in the organism in the long term by mitotic replication of infected cells [21-23].

HTLV-1 HUMAN ROUTES OF TRANSMISSION

As previously said, HTLV-1 can be transmitted through three routes: mother to child transmission, sexual contact, and through HTLV-1 infected blood or cellular blood products.

Mother-to-child transmission. Mother-to-child transmission can be produced through the placenta, perinatally or by breastfeeding [24]. Nonetheless, evidence suggests that transplacental and perinatal transmissions are uncommon [25, 26]. Therefore, most cases of mother to child transmission are produced by ingestion of breast milk. Cell free virions are not usually detected in breast milk, thus transmission by infected cells is much more plausible. In fact, different types of cells that are found breast milk such as lymphocytes, macrophages and epithelial cells of mammary glands can be susceptible to HTLV-1 infection [27-31]. The anatomical site of viral entry is not completely known, but palatine tonsils and gut could be possible options, since their enrichment in potential target cells such as lymphocytes [31]. The mechanism of HTLV-1 crossing through the epithelium is not fully understood. Human enterocytic cells could be susceptible to HTLV-1 infection or via transcytosis mechanism for HTLV-1 virions crossing epithelial barrier and infecting dendritic cells [31].

Sexual transmission. Many questions are still unanswered about sexual transmission of HTLV-1. Few studies are done about the most frequently affected gender. The initial

studies suggested that female to male transmission of HTLV-1 was much more frequent than male to female transmission, but later studies have shown that this difference is not as significant as previously thought and male to female transmission could play a more important role [32]. Sexual transmission require entry through a mucosal barrier, the virus could be transmitted through damaged or infected mucosa, or transcytosis across epithelial cells. Consequently, male to female transmission is more efficient in cases of men with history of penile sores or ulcers [32]. However, the semen also contains several cells that could be infected by HTLV-1, such as CD4+ T-cells, macrophages and dendritic cells that can have a role in the sexual transmission [32]. Regarding female to male transmission, in women infected by HTLV-1, infected cells have been frequently detected in cervical inflammatory secretions and cervix carcinoma [33]. In summary, there are very few studies in this field and many questions about mechanisms of sexual transmission of HTLV-1 are still unanswered. Some of the data obtained studying other retroviruses have been extrapolated to HTLV-1. However, not all this information can be faithfully extrapolated to HTLV and therefore, further investigations are needed to achieve more accurate data.

Blood transmission. Blood transmission can occur by transfusion of whole blood or cellular blood products and in the context of needle sharing among intravenous drug users. In the case of blood transmission, passing across a mucosal barrier is not needed, and infected cells can transmit the virus directly by cell to cell transmission or by cell free transmission to dendritic cells. As we saw previously with other routes of transmission, cell to cell transmission is also the most effective way to transmit the virus by blood. A study that compared viral transmission following transfusion of plasma from individuals with different human retroviruses showed that seroconversion occurred in 89% of the individuals who received plasma from HIV-1 infected individuals, but in none of those who received plasma from HTLV-1 or HTLV-2 infected individuals [34]. Of interest is the relationship of transmission with inflammation and malignancy. Several studies suggest that individuals who acquire HTLV-1 by blood are more prone to develop inflammatory disorders, while individuals who acquire the virus during breastfeeding are more likely to develop T cell malignancies [35, 36]. In addition to some factors that can modify this likelihood, such as age of infection, amount of virus and immune response, this implies that the mechanism of infection could affect to different cell populations and it could be a determinant to develop an inflammatory disease or cancer [36].

EPIDEMIOLOGY. HTLV-1 WORLDWIDE DISTRIBUTION

Soon after HTLV-1 was discovered and associated with ATLL, researchers from Japan and America began several studies about distribution and origin of HTLV-1. At early 1980's was evidenced that Japan was a high endemic area for HTLV-1. However, it was shown that Japan has an uneven distribution

of HTLV-1 carriers, with the greatest prevalence in Southwestern Japan. The cause of this peculiar distribution is still under discussion [37]. Further studies in America and the African continent demonstrated that the Caribbean and many African countries are also HTLV-1 endemic areas [37].

Nowadays, the Southwestern part of Japan, sub-Saharan Africa and South America, the Caribbean area, Australo-Melanesia and foci in Middle East are considered endemic regions of HTLV-1 [37]. Nonetheless, according to Gessain and Cassar [37], the world distribution, global and loco-regional estimation of the HTLV-1 prevalence remain yet poorly known because of many factors. On one hand, several regions have not been investigated for HTLV-1 infection, on the other one, the assays used for HTLV-1 serology had some lack of specificity in 1980s-1990s leading to an overestimation of HTLV-1 prevalence. Furthermore, most of the studies were performed in series of blood donors, pregnant women or hospitalized patients. An important point that these authors emphasize is the heterogeneous HTLV-1 distribution. HTLV-1 is present usually in small foci or clusters with high prevalence of infection, nearby areas of low prevalence, as was exemplified in Japan. The cause of this peculiar distribution is not well understood. Gessain and Cassar suggest that it could be due to a founder effect in some groups, followed by the persistence of a high viral transmission rate [37].

HTLV-1 ASSOCIATED DISEASES

HTLV-1 is the causative agent of two clearly related entities: Leukemia-Adult T Cell Lymphoma (ATLL) and Tropical Spastic Paraparesis (TSP). Other inflammatory diseases such as uveitis and dermatitis [38, 39], and infectious diseases such as Strongyloidiasis and Tuberculosis have also been associated [40, 41].

Adult T cell Leukemia-Lymphoma (ATLL). ATLL is a highly aggressive T cell malignancy that affects CD4 + T cells infected by HTLV-1. It has four clinical subtypes: smoldering, chronic, acute, and lymphoma subtypes [42]. This classification is based on diagnostic criteria such as lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly, hypercalcemia, organ infiltration and skin involvement. Depending on ATLL subtype, the patients can present numerous signs and symptoms, such as fever, cough, jaundice, ascites, pleural effusion and opportunistic infections [42]. The exact mechanism of ATLL pathogenesis is not fully elucidated, although it is considered a multistep carcinogenesis process in which HTLV-1 infection represent the first step. Several events contribute to the transformation of HTLV-1 infected T cells [43]. ATLL arises as a result of a clonal proliferation of HTLV-1 infected cells, with a progressive malignant transformation. Viral regulatory proteins of HTLV-1, Tax, Rex and HTLV-1 Basic Zipper Protein (HBZ) play important roles in the oncogenic process of ATLL, promoting viral persistence, growth stimulation, and tumor development [43]. Philip S et al performed studies on cultures of HTLV-1 infected HeLa cells. They revealed that a high level of Tax/Rex expression in

infected cells overrides HBZ to promote viral replication and cellular senescence. Approximately 98% of HeLa cells infected by HTLV-1 in culture become senescent. However, when the levels of Tax/Rex are low, NF- κ B activation and senescence are inhibited by HBZ. Some infected cells undergo mitotic expansion, remaining in latency in asymptomatic carriers. But, other cells, presumably premalignant, continue to evolve, propelled by the acquisition of genetic abnormalities, eventually giving rise to ATLL (figure 5) [43].

Further studies are needed about the process that leads to clonal expansion and progression to malignancy as well as genetic and epigenetic abnormalities that lead to ATLL. ATLL treatment is based on chemotherapy, consisting on CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) or CHOP-like treatments. Also Zidovudine and IFN- α are considered and Allogeneic Stem Cell Transplantation following chemotherapy is used in some cases [44].

Tropical Spastic Paraparesis (TSP)/ HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM).

HTLV-1 produces a central nervous system inflammatory disease known as Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM) [45]. TSP/HAM patients can present neurological signs and symptoms such as weakness of the lower limbs, lower back pain, and bowel and bladder dysfunction, as a result of spinal cord lesions and myelin loss. Further studies have reported an accumulation of HTLV-1-specific T lymphocytes within cerebrospinal fluid [45]. These cells can kill HTLV-1 infected cells, but at the same time they release inflammatory cytokines such as IFN- γ that may damage glial cells and neurons [46]. Treatment is focused in treating clinical symptoms with anti-inflammatory therapy. Corticosteroids; IFN- α and IFN- β 1 currently represent treatments with limited results. Consequently, more studies are needed in this field [47].

Other HTLV-1 associated diseases. Besides ATLL and TSP/HAM, HTLV-1 infection is associated with inflammatory diseases such as uveitis, conjunctivitis, Sicca syndrome, interstitial keratitis, infective dermatitis, arthritis, myositis, Sjögren's syndrome, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and polyneuropathies. It is also associated with other infectious diseases such as tuberculosis and strongyloidiasis [48]. Associated opportunistic infections, such as tuberculosis are often developed in ATLL patients, due to their immunocompromised state and associated treatment [48]. Disseminated infection by *Strongyloides stercoralis* in the context of HTLV-1 infection is probably due to decreased secretions of IgE, IL-4, IL-5 and IL-13, which potentiate anti-helminthic response [49]. Thus, HTLV-1 infection is considered a risk factor for *S. stercoralis* dissemination. This parasite infection has been related to HTLV-1 clonal expansion in asymptomatic individuals [49]. Also, HTLV-1 infected individuals with infective dermatitis have an increase of HTLV-1 positive clones. Hence, it could be appropriate to treat *S. stercoralis* and infective dermatitis in HTLV-1-infected individuals, to reduce the risk of clonal expansion [49].

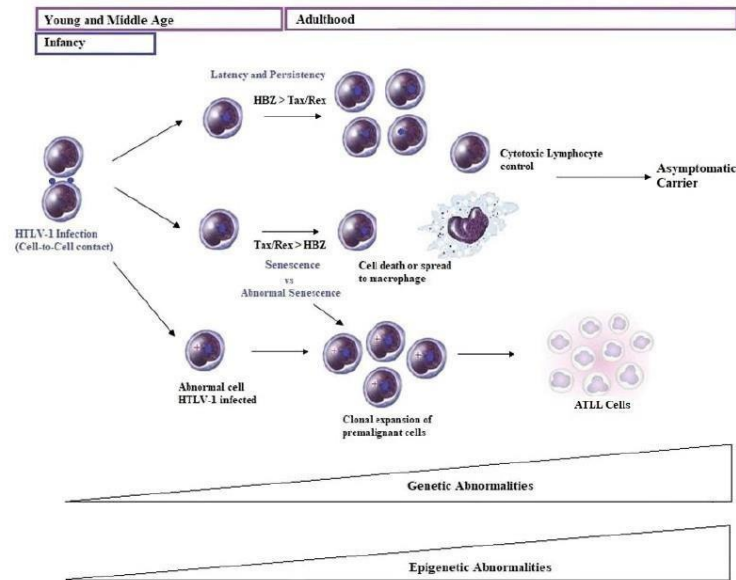


Figure 5 Schematic depiction of HTLV-1 infection (Cell-to-Cell contact) and viral persistence. Infected cells can become latent or drive senescence, depending on HBZ and Tax/Rex expression. When the levels of Tax/Rex are low, NF- κ B activation and senescence are inhibited by HBZ and some infected cells undergo mitotic expansion, remaining in latency in asymptomatic carriers. High level of Tax/Rex expression in infected cells overrides HBZ to promote viral replication and cells became senescent, finally dying or being phagocyted. Altered process lead to clonal expansion and progression to malignancy, favored by genetic and epigenetic abnormalities. Based on HeLa cells studies Philip S et al [43].

MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

The diagnostic methods to study HTLV-1 infection include an initial screening test, such as Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) or Particle Agglutination (PA), and a second confirmatory test: Western Blot (WB) or Innogenetics line immunoassay (INNO-LIA). The qualitative and/or quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR) could also be used [50]. Repeatedly reactive samples by screening assays must be checked for the presence of specific antibodies for HTLV 1/2 by confirmatory analysis. Western blot (Wb) is the reference test for confirmation of infection, defining a positive or negative result for antibodies against HTLV-1 [50].

Antibody screening ELISA and WB detect antibodies to HTLV-1, using lysates of HTLV-1 as substrate. In WB a serum is judged positive for HTLV-1/2 antibodies if reactivity to both the p24 and rgp21e antigens is present. Polymerase chain reaction (PCR), performed on peripheral blood mononuclear cells (PBMC) DNA can also be used as a confirmatory test; however, it is not generally used because it is expensive, and labor-in-

tensive. In conclusion, antibody tests are the best option for routine diagnostic purposes [51]. Studies performed to evaluate the sensitivity and specificity of ELISA tests have evaluated three ELISA kits (Murex HTLV 1/2, anti-HTLV-1/2 SYM Solution and Gold ELISA HTLV-1/2) showing 100% sensitivity for all of them, but different specificity (92-98.1%-99.5%, respectively) [52].

Despite improvements in the WB assays specificity, indeterminate serological patterns are still a concern for routine screening in blood banks in Europe, America and Africa. Thus, it could be an issue for comparative analyses among epidemiological studies [52]. WB assays use specific recombinant proteins for HTLV-1/II Env glycoproteins incorporated into the WB strips, increasing the sensitivity of the blot, and differentiating between HTLV-1 and HTLV-2. The sensitivity of the WB is 97.1% with a specificity of 97.5% [53].

Another test to confirm HTLV-1 is INNO-LIA. This serological confirmatory assay for HTLV shows results for most of the samples considered indeterminate or positive, but untypeable in WB assays. Few studies have compared WB with INNO LIA

and PCR. Nonetheless, further studies with larger populations are necessary to give definitive conclusions [54].

PREVENTION STRATEGIES

Prevention strategies to avoid this malignancy in endemic countries must be focused on the routes of transmission [55].

Prevention of vertical transmission. As said before, Mother-to-Child Transmission (MTCT) can be produced through the placenta, perinatally or by breastfeeding. However, transplacental and perinatal transmissions are uncommon, and most cases of MTCT are produced by ingestion of breast-milk [56]. Prenatal screening for HTLV-1 should be employed in endemic areas, combined with giving detailed information about HTLV-1, mother-to-child transmission and infant feeding strategies. Recommendations to avoid MTCT include the use of exclusive formula feeding or breastfeeding for a maximum of 3 months, except for high-risk infants, such as premature babies or those living in developing countries with risk of malnutrition. In this cases breastfeeding is justified. Also, it is recommended to test the child for HTLV-1 antibody at three years of age [56].

Blood transmission. Blood transfusion is another possible transmission route and it is considered a major risk for HAM/TSP development [56]. Screening of blood donor is an effective prevention strategy for HTLV-1 transmission. In the case of HTLV-1 non-endemic areas, risk of HTLV-1 infection might be enhanced in some selected donor populations, such as immigrants from endemic areas, with recommendations of policies for selective donor recruitment [56]. For developing countries, the cost of imported screening test kit is high. More cost-effective strategies for blood donor screening need to be developed [56].

Sexual transmission. Recommendations and counseling to prevent sexually transmitted infections include condom use and avoiding multiple and unknown sexual partners. The access to correct information about HTLV-1 infection and appropriate counseling is essential, because blood donor candidates and sexually active people are usually asymptomatic [56].

HTLV-1 SCREENING IN SELECTED POPULATIONS

Transplant donors. HTLV-1 screening should be done in all transplant donors with risk factors (immigrants who were born or lived in endemic areas, travelers to these endemic areas and family of these immigrants or travelers) or when the organ is going to be transplanted in countries where determination is mandatory [57-59]. Spain is a leader in the world of transplantation with a donation rate of 46 donations per million inhabitants. 8% of these donors are resident immigrants, and more than 20% of this population comes from endemic countries for HTLV-1 [60, 61].

Since 1990 and to date, about 20 cases of TSP have been

reported in Spain, who have developed myelopathy in less than 2 years, and others like ATLL [62-66]. Pre-transplant screening, a protocol, which has been regulated since 2012 and reviewed in 2014 (BOE, November 5th, pp. 90536-8) for donors from endemic areas, relatives, and those with history of sexual intercourse with them, is important in this regard [64]. However, due to the current importance of migratory flows from endemic areas to HTLV and their characteristic transmission mechanisms, it is very difficult to screen for risk factors [64]. Therefore, it is advisable to determine specific antibodies against HTLV 1/2 in all organ donors.

Other immunosuppressed patients. HTLV-1 is associated with a higher incidence of opportunistic infections [67]. In endemic countries, physicians must consider the patients current HTLV-1 infection status in immunosuppressed patients, because it is believed that opportunistic infections in HTLV-1 positive patients are not caused by the virus itself, but by alterations in the host immune system [67]. Treatment of HTLV-1 is difficult due to the lack of effective antiretroviral agents [67]. Therefore, we must consider HTLV-1 screening and prophylaxis strategies in the case of immunosuppressed patients (patients on chemotherapy or biological therapy).

TREATMENT

Antiviral/ antibiotic therapy. No effective treatment for HTLV-1 has been described so far [68]. The effect of Zidovudine plus Lamivudine was analyzed in four HTLV infected patients, two of them with TSP/HAM and coinfecting with HIV. There was a virological and clinical improvement and an increase and posterior decrease of HTLV-1 proviral load [68].

Moreover, many ATLL patients were efficiently treated with a combination of zidovudine and interferon α (AZT/IFN- α), with arsenic trioxide added in some cases [68]. Nonetheless, *in vivo* reverse transcriptase (RT) activity is low, which suggest a clonal mode of viral replication that leads infected cells to become resistant to AZT. Moreover, histone deacetylase inhibitors (HDACi) associated to AZT prevent *de novo* cellular infection and in asymptomatic HTLV-1 infected non-human primates, HDACi/AZT produces a strong decrease in the proviral load, although unfortunately there is a posterior rebound effect [68]. Also, the antiviral effect of raltegravir on HTLV-1 carriers was analyzed in a pilot and open study carried out on five individuals, showing that this treatment does not result in a significant reduction of proviral load beyond 6 months of therapy [69].

Furthermore, a prospective study of effect of transient antibiotic treatment on tumor cells showed that transient aggressive antibiotic therapy was associated with decreased expression of IL-2 high-affinity receptors (CD25), STAT3 signaling, cell proliferation in lesional skin and clinical improvement. This provides evidence on aggressive antibiotic treatment inhibiting malignant T cells in lesional skin, which could be useful for future ATLL therapies [70]. However, further investigations are needed in this field.

HTLV-1 Vaccine. HTLV-1 vaccines have been studied

since late 80's to early 90's [71]. These were partially effective [71-74]. The Franchini group (NCI) proved a vaccine to immunize New Zealand white rabbits, with the entire envelope protein of the HTLV-1 obtained from the DNA of a West African healthy HTLV-1-infected patient [74]. This showed initial protection against the virus, but finally a combination protocol failed, which suggests that administration of this preparation might be ineffective [73]. Nonetheless, recent studies use HBZ as a target in mice, showing an anti-lymphoma effect of the cytotoxic T lymphocytes targeting HBZ, suggesting that this could be more effective than conventional strategies [74]. Furthermore, Sugata et al demonstrated that HBZ could be a target for immunotherapy of ATLL patients. They generated a recombinant vaccinia virus expressing HBZ, which induced specific T-cell responses in mice and macaques. This could be a candidate peptide for vaccine development [75-77]. Despite further investigations are needed, research in this field is severely hindered by the lack of funding for clinical trials.

HTLV-1 AS EMERGENT INFECTIOUS DISEASE IN SPAIN

According to numerous epidemiological studies performed in Europe, mainly in blood donors and in pregnant women, most individuals infected by HTLV-1 living this continent originate in high endemic areas -mostly the West Indies and Africa- or are descendants from natives to these areas [78-96].

Spain is not considered an endemic country for HTLV-1; although the incidence of cases has increased since 2008, when screening was introduced in blood banks and there was an increase of immigration and tourism from endemic regions [97]. In Spain, most of the HTLV-1 infected individuals are from Latin America [97, 98]. In recent years, the number of new cases diagnosed in Spain has been stable, around 20-25 cases every year [98].

There are also cases of HTLV-1 infection in Spain among patients who have received an organ transplant; specifically, 2 patients were reported in the HTLV-1 Spanish Registry [98] with liver and renal transplant from the same HTLV-1 infected donor, who developed TSP in a period of 2 years, due to the induced immunosuppression [98].

National studies on the prevalence of HTLV-1 infection in Spain indicate that it is stable and low. The virus is not prevalent in Spain and a total of 327 registered cases until December 2016 were reported, 62% in Latin American immigrants and 13% in African immigrants, with less than 20% Spanish native cases. Between 20 and 25 new cases are diagnosed every year, however, their incidence is likely to be higher, since migratory movements from endemic areas and racial mixing enhance their acquisition and transmission. Therefore, it is likely to remain underdiagnosed [98]. Throughout life, approximately 10% of these patients infected with HTLV will develop an HTLV-1 associated disease. Thus, it is necessary to be expectant, given the high emigration rate of endemic regions, especially from Latin America [99].

CONCLUSIONS

HTLV-1 infections is considered a neglected disease nowadays, despite infecting at least 10 million people worldwide. Spain is not an endemic region for HTLV-1, but it receives a large influx migration from highly endemic regions, mainly from Latin America, thus it could be a region with emerging risk of HTLV-1 infection. So, it is important to be expectant of HTLV-1 Spanish Registry, to develop preventive strategies in vulnerable groups. Viral screening is justified in transplant donors as well as in blood donors. Specificity in confirmatory test is an actual issue that require further investigations. Furthermore, research to avoid infection and associated diseases focused on the development of effective treatments or vaccine against the virus is needed.

REFERENCES

- Poiesz BJ, Ruscetti FJ, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC, 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. doi: 10.1073/pnas.77.12.7415
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood.* 1977; 50(3):481-92. PMID: 301762
- Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses.* 2016; 8(6): 161. doi: 10.3390/v8060161
- Hoshino H. Cellular factors involved in HTLV-1 entry and pathogenicity. *Front Microbiol.* 2012; 3: 222. doi: 10.3389/fmicb.2012.00222
- Martin J, Maldonado J, Mueller J, Zhang W, Mansky L. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses.* 2016; 8(2): 31. doi: 10.3390/v8020031
- Pique C, Jones KS. Pathways of cell-cell transmission of HTLV-1. *Front Microbiol.* 2012; 3:378. doi: 10.3389/fmicb.2012.00378
- Mazurov D, Ilinskaya A, Heidecker G, Lloyd P, Derse D. Quantitative comparison of HTLV-1 and HIV-1 cell-to-cell infection with new replication dependent vectors. *PLoS Pathog.* 2010; 6(2), e1000788. doi: 10.1371/journal.ppat.1000788
- Zhong P, Agosto LM, Munro JB, Mothes W. Cell-to-cell transmission of viruses. *Curr Opin Virol.* 2013; 3:44-50. doi: 10.1016/j.coviro.2012.11.004
- Futsch N, Mahieux R, Dutartre H. HTLV-1, the Other Pathogenic Yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. *Viruses.* 2018; 10(1): 1. doi: 10.3390/v10010001
- Gross C, Thoma-Kress A. Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission. *Viruses.* 2016; 8(3): 74. doi: 10.3390/v8030074
- Carpentier A, Barez P-Y, Hamaidia M, Gazon H, De Brogniez A, Srikanth Perike, et al. Modes of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Transmission, Replication and Persistence. *Viruses.* 2015; 7, 3603-3624. doi:10.3390/v7072793
- Nejmeddine M, Bangham CR. The HTLV-1 Virological Synapse. *Viruses.* 2010;2(7):1427-47. doi: 10.3390/v2071427
- Van Prooyen N, Gold H, Andresen V, Schwartz O, Jones K, Ruscetti F, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases

- cellular conduits and virus transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107 (48), 20738–20743. doi: 10.1073/pnas.1009635107
14. Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, Robbiati, V, Lasserre R, Gessain, A, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat. Med.* 2010; 16, 83–89. doi: 10.1038/nm.2065
 15. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscelli FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4+ T cells. 2008; *Nat. Med.* 14, 429–436. doi: 10.1038/nm1745
 16. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J. Virol.* 1995; 69, 2863–2868. PMID: 7707509
 17. Leclercq I, Cavois M, Mortreux F, Hermine O, Gessain A, Morschhauser F, et al. Oligoclonal proliferation of human T-cell leukaemia virus type 1 bearing T cells in adult T-cell leukaemia/lymphoma without deletion of the 3 provirus integration sites. *Br. J. Haematol.* 1998; 101(3):500–6. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00743.x
 18. Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Adv.* 2017;1(15):1195–1205. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005900
 19. Farmanbar A, Firouzi S, Makalowski W, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, et al. Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization. *Hum Genomics.* 2017;11(1):15. doi: 10.1186/s40246-017-0112-8
 20. Cavois M, Wain-Hobson S, Gessain A, Plumelle Y, Wattel E. Adult T-cell leukemia/lymphoma on a background of clonally expanding human T-cell leukemia virus type-1-positive cells. *Blood.* 1996; 88(12):4646–50. PMID: 8977257
 21. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, et al. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *M Cancer Res.* 1997; 57(21):4862–7. PMID: 9354450
 22. Cavois M, Leclercq I, Gout O, Gessain A, Wain-Hobson S, Wattel E. Persistent oligoclonal expansion of human T-cell leukemia virus type 1-infected circulating cells in patients with Tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy. *Oncogene.* 1998; 17(1):77–82. doi: 10.1038/sj.onc.1201906
 23. Gillet NA, Malani N, Melamed A, Gormley N, Carter R, Bentley D, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood.* 2011; 117(11):3113–22. doi: 10.1182/blood-2010-10-312926
 24. Satoh Y, Hashido M, Ishikawa K, Honda H, Mizuno M, Kawana T, et al. Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet.* 1991; 338, 915–916. doi: 10.1016/0140-6736(91)91775-P
 25. Caterino-de-Araujo A, De los Santos-Fortuna E. No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from Sao Paulo, Brazil. *J. Trop. Pediatr.* 1999; 45, 42–47. doi: 10.1093/tropej/45.1.42
 26. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedrosa C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2002;44(2):63–5. doi: 10.1590/s0036-46652002000200002
 27. Southern SO, Southern PJ. Persistent HTLV-I infection of breast luminal epithelial cells: A role in HTLV transmission? *Virology.* 1998; 241, 200–214. doi: 10.1006/viro.1997.8978
 28. Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C et al. Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis.* 2005; 191, 174–181. doi: 10.1086/426829
 29. LeVasseur RJ, Southern SO, Southern PJ. Mammary epithelial cells support and transfer productive human T-cell lymphotropic virus infections. *J Hum Virol.* 1998; 1, 214–223. PMID: 10195245
 30. Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H. Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: Implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomed Res.* 2010; 31, 53–61. PMID: 20203420
 31. Percher F, Jeannin P, Martin-Latil S, Gessain A, Afonso PV, Vidy-Rochette A, et al. Mother-to-Child Transmission of HTLV-1 Epidemiological Aspects, Mechanisms and Determinants of Mother-to-Child Transmission. *Viruses.* 2016; 8(2). pii: E40. doi: 10.3390/v8020040
 32. Roucoux DF, Wang B, Smith D, Nass CC, Smith J, Hutching ST, et al. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. *J Infect Dis.* 2005; 191(9):1490–7. doi: 10.1086/429410
 33. Strickler HD, Rattray C, Escoffery C, Manns A, Schiffman MH, Brown C, et al. Human T-cell lymphotropic virus type I and severe neoplasia of the cervix in Jamaica. *Int J Cancer.* 1995; 61(1):23–6. doi: 10.1002/ijc.2910610105
 34. Donegan E, Lee H, Operskalski EA, Shaw GM, Kleinman SH, Busch MP, et al. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion.* 1994; 34(6):478–83. doi: 10.1046/j.1537-2995.1994.34694295061.x
 35. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol.* 1990; 28(1):50–6. doi: 10.1002/ana.410280110
 36. Kakuda K, Ikematsu H, Chong WL, Hayashi J, Kashiwagi. Molecular epidemiology of human T lymphotropic virus type 1 transmission in Okinawa, Japan. *S Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66(4):404–8. doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.404
 37. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388. doi: 10.3389/fmicb.2012.00388
 38. Miyanaga M, Shimizu K, Kawaguchi T, Miyata K, Mochizuki M. A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009; 17(5):335–41. doi: 10.3109/09273940903137667
 39. Dantas, Netto E, Glesby MJ, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Int J Dermatol.* 2014; 53(9):1098–102. doi: 10.1111/ijd.12170
 40. Einsiedel L, Cassar O, Spelman T, Joseph S, Gessain A. Higher HTLV-1c proviral loads are associated with blood stream infections in an Indigenous Australian population. *J Clin Virol.* 2016; 78:93–8. doi: 10.1016/j.jcv.2016.03.006
 41. Verdonck K, González E, Gotuzzo E, et al. HTLV-1 infection is frequent among out-patients with pulmonary tuberculosis in northern Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(10):1066–72. PMID: 17945062

42. Watanabe T. Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*. 2017; 129(9): 1071–1081. doi: 10.1182/blood-2016-09-692574
43. Philip S, Zahoor MA, Zhi H, Ho YK, Giam CZ. Regulation of human T-lymphotropic virus type I latency and reactivation by HBZ and Rex. *PLoS Pathog*. 2014; 10(4):e1004040. doi: 10.1371/journal.ppat.1004040
44. Malpica L, Pimentel A, Reis IM, Gotuzzo E, Lekakis L, Komanduri K, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood advances*. 2018; 2(6): 607–620. doi:10.1182/bloodadvances.2017011106
45. Kubota R, Soldan SS, Martin R, Jacobson S. Selected cytotoxic T lymphocytes with high specificity for HTLV-I in cerebrospinal fluid from a HAM/TSP patient. *J Neurovirol*. 2002; 8, 53–57. doi: 10.1080/135502802317247811
46. Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, Manns A, Jacobson S. Demonstration of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-specific CD8+ lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. 1998; *J Immunol* 161: 482–488. PMID: 9647259
47. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010, 23, 577–589. doi: 10.1128/CMR.00063-09
48. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and strongyloides stercoralis. *Parasite Immunol*. 2004; 26, 487–497. doi: 10.1111/j.0141-9838.2004.00726.x
49. Gabet AS, Mortreux F, Talarmin A, Plumelle Y, Leclercq I, Leroy A, et al. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. *Oncogene*. 2000; 19, 4954–4960. doi: 10.1038/sj.onc.1203870
50. Moreno C, Balangero M, Barbasa M, Cudolá A, Gallego S. Serological diagnosis of HTLV-1/2: Combination of screening assays to define the serological status in blood donors. *Rev Argent Microbiol*. 2013; 45(3) 165–168. doi: 10.1016/S0325-7541(13)70019-1
51. Hjelle B, Wilson C, Cyrus S, Bradshaw P, Lo J, Schammel C, et al. Human T-cell Leukemia Virus Type II Infection Frequently Goes Undetected in Contemporary US Blood Donors. *Blood*. 1993; 81(6) 1641–1644. PMID: 8453109
52. Da Silva Brito V, Santos FLN, Goncalves NLS, Araujo THA, Nascimento DSV, Pereira FM, et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(12): e00961-18. doi:10.1128/JCM.00961-18
53. Abrams A, Akahata Y, Jacobson S. The prevalence and significance of HTLV-I/II seroindeterminate Western blot patterns. *Viruses*. 2011; 3(8):1320–1331. doi:10.3390/v3081320
54. Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Saez-Alquezar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol*. 1999;37(5):1324–1328. PMID: PMC84764
55. Eusebio-Ponce E, Candel FJ, Anguita E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(8):934–953. doi: 10.1111/tmi.13278
56. Yoshimitsu M, Kozako T, Arima N. Prevention of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection and Adult T-Cell Leukemia. T-cell Leukemia. *IntechOpen*. 2013. doi: 10.5772/55427
57. Cercenado E, Canton R. Microbiología del Trasplante. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010. ISBN-978-84-614-7493-6
58. Gallo RC, Willems L, Hideki H. Global Virus Network's Task Force on HTLV-1. Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. *Blood*. 2016; 128:3029–3031. doi: 10.1182/blood-2016-09-739433
59. Tanaka T, Sekioka T, Usui M, Imashuku S. Opportunistic Infections in Patients with HTLV-1 Infection. *Case Reports in Hematology*. 2015; 5. doi: 10.1155/2015/943867
60. Observatorio Permanente de la Inmigración. Extranjeros Residentes en España a 30 de junio de 2016. Plan Estadístico Nacional 2013-2016. 2016. Available from: http://extranjeros.mtramiss.gob.es/Estadisticas/operaciones/con-certificado/201606/Residentes_Principales_Resultados_30062016.pdf
61. Organización Nacional de Trasplante (ONT). Contribución a la Donación de Órganos de la Población Extranjera en España. 2016. Available from: https://acmspublicaciones.revistabarataria.es/wp-content/uploads/2017/05/11.Ormeno.Valdep.2016.144_158.pdf
62. Roc L, de Mendoza C, Fernández-Alonso M, Reina G, Soriano V. Spanish HTLV Network. Rapid subacute myelopathy following kidney transplantation from HTLV-1 donors: role of immunosuppressors and failure of antiretrovirals. *Ther Adv Infect Dis*. 2019; 6: 2049936119868028. doi: 10.1177/2049936119868028
63. De Mendoza C, Roc L, Benito R, Reina G, Ramos JM, Spanish HTLV Network, et al. HTLV-1 infection in solid organ transplant donors and recipients in Spain. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):706. doi: 10.1186/s12879-019-4346-z
64. De Mendoza C, Roc L, Fernández-Alonso M, Soriano V; Spanish HTLV Network. HTLV testing of solid organ transplant donors. *Clin Transplant*. 2019; e13670. doi: 10.1111/ctr.13670
65. Kaul DR, Sharma TS, AST ID Community of Practice. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; e13575. doi: 10.1111/ctr.13575
66. Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM, Yao JD, Garza I, Razonable RR. Donor-transmitted HTLV-1-associated myelopathy in a kidney transplant recipient—case report and literature review. *Am J Transplant*. 2014; 14: 2417–2421. doi: 10.1111/ajt.12849
67. Machuca A, Rodes B, Soriano V. The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection. *Virus Res*. 2001; 78(1-2):93–100. doi: 10.1016/S0168-1702(01)00287-8
68. Pasquier A, Alais S, Roux L, Thoulouse MI, Alvarez K, Journo G, et al. How to Control HTLV-1-Associated Diseases: Preventing de Novo Cellular Infection Using Antiviral Therapy. *Front Microbiol*. 2018; 9:278. doi:10.3389/fmicb.2018.00278
69. Treviño A, Parra P, Bar-Magen T, Garrido C, Mendoza C, Soriano V. Antiviral effect of raltegravir on HTLV-1 carriers. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(1): 218–221 doi: 10.1093/jac/dkr404
70. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum L, Nielsen PR, Blümel E, Rittig A, et al. Antibiotics inhibit disease activity in CTCL. *Blood*. 2019;134(13):1072–1083. doi: 10.1182/blood.2018888107
71. Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leu-

- kemia virus: past, present, and future. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-228. doi:10.12688/f1000research.17479.1
72. Bomford R, Kazanji M, De The G. Vaccine against human T cell leukemia-lymphoma virus type I: progress and prospects. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996; 12(5):403-5. doi: 10.1089/aid.1996.12.403
 73. Dezzutti CS, Frazier DE, Huff LY, Stromberg PC, Olsen RG. Subunit vaccine protects *Macaca nemestrina* (pig-tailed macaque) against simian T-cell lymphotropic virus type I challenge. *Cancer Res*. 1990; 50(17 Suppl):5687S-5691S. PMID: 2167165
 74. Franchini G, Tartaglia J, Markham P, Benson J, Fullen J, Wills M, et al. Highly attenuated HTLV type I env provirus vaccines induce protection against a cell associated HTLV type I challenge in rabbits. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1995; 11(2):307-13. doi: 10.1089/aid.1995.11.307
 75. MacNamara A, Rowan A, Hilburn S, Kadolsky U, Fujiwara H, Suemori K, et al. HLA class I binding of HBZ determines outcome in HTLV-1 infection. *PLoS Pathog*. 2010; 6(9): e1001117. doi: 10.1371/journal.ppat.1001117
 76. Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y, Miura M, Miyazato P, Kohara M, et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood*. 2015; 126(9):1095-105. doi: 10.1182/blood-2015-04-641118
 77. Mahieux R. A vaccine against HTLV-1 HBZ makes sense. *Blood*. 2015; 126(9):1052-3. doi: 10.1182/blood-2015-06-652040
 78. Courtois F, Barin F, Larsen M, Brossard Y, Masselin A, Engelmann P. HTLV-II infection in pregnant women in Paris. *Lancet*. 1990; 335, 1103. doi: 10.1016/0140-6736(90)92681-7
 79. Courouce AM, Pillonel J, Lemaire JM, Maniez M, Brunet JB. Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. *AIDS*. 1993; 7(6):841-7. doi: 10.1097/00002030-199306000-00013
 80. Nightingale S, Orton D, Ratcliffe D, Skidmore S, Tosswill J, Desselberger U. Antenatal survey for the seroprevalence of HTLV-1 infections in the West Midlands, England. *Epidemiol Infect*. 1993; 110(2):379-87. doi: 10.1017/s0950268800068321
 81. Zaaijer HL, Cuyper HT, Dudok de Wit C, Lelie PN. Results of 1-year screening of donors in The Netherlands for human T-lymphotropic virus (HTLV) type I: significance of Western blot patterns for confirmation of HTLV infection. *Transfusion*. 1994; 34(10):877-80. doi: 10.1046/j.1537-2995.1994.341095026973.x
 82. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Elisaf M, Bourantas K, Siamopoulos KC. Prevalence of antibodies to human T-lymphotropic virus types I and II in volunteer blood donors and high-risk groups in northwestern Greece. *Transfusion*. 1995; 35(6):503-6. doi: 10.1046/j.1537-2995.1995.35695288770.x
 83. Ferrante P, Mancuso R, Zuffolano R, Puricelli S, Mannella E, Romano L, et al. Molecular analysis of HTLV-I and HTLV-II isolates from Italian blood donors, intravenous drug users and prisoners. *New Microbiol*. 1997; 20(2):93-104. PMID: 9208419
 84. Hale A, Leung T, Sivasubramaniam S, Kenny J, Sutherland S. Prevalence of antibodies to HTLV in antenatal clinic attenders in south east London. *J Med Virol*. 1997; 52(3):326-9. PMID: 9210044
 85. Tuset C, Gutiérrez M, Carbonell C, Tuset T, Soriano V. Human T-cell lymphotropic virus infection in pregnant women in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(10):771-3. doi: 10.1007/bf01709264
 86. Poljak M, Bednarik J, Rednak K, Seme K, Kristancic L, Celan-Lucu B. Seroepidemiology of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) in pregnant women, patients attending venereological outpatient services and intravenous drug users from Slovenia. *Folia Biol. (Praha)*. 1998; 44, 23-25. PMID: 10730871
 87. Ades AE, Parker S, Walker J, Edginton M, Taylor G P, Weber JN. Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. *BMJ*. 2000; 320, 1497-1501. doi: 10.1136/bmj.320.7248.1497
 88. Machuca A, Tuset C, Soriano V, Caballero E, Aguilera A, Ortiz de Lejarazu R. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. *Sex Transm Infect*. 2000; 76, 366-370. doi: 10.1136/sti.76.5.366
 89. Tselioudis PM, Spiliotakara A, Politis C, Spanakis N, Legakis NJ, Tsakris A. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus-I/II-indeterminate reactivities in a Greek blood bank population. *Transfus Med*. 2004; 14(3):253-4. doi: 10.1111/j.0958-7578.2004.00509.x
 90. Vrieling H, Reesink HW. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transfus Med Rev*. 2004; 18(1):46-57. PMID: 14689377
 91. Taylor GP, Bodeus M, Courtois F, Pauli G, Del Mistro A, Machuca A, et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38, 104-109. doi: 10.1097/00126334-200501010-00018
 92. Davidson F, Lycett C, Jarvis LM, Kerr D, Lumley S, Petrik J, et al. Detection of HTLV-I and -II in Scottish blood donor samples and archive donations. *Vox Sang*. 2006; 91(3):231-6. doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00816.x
 93. Laperche S, Worms B, Pillonel J, European Network of Transfusion Medicine Societies, Steering Committee. Blood safety strategies for human T-cell lymphotropic virus in Europe. *Vox Sang*. 2009; 96(2):104-10. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01136.x
 94. Brant LJ, Cawley C, Davison KL, Taylor GP, HTLV National Register Steering Group. Recruiting individuals into the HTLV cohort study in the United Kingdom: clinical findings and challenges in the first six years, 2003 to 2009. 2011; 16(46). doi: 10.2807/ese.16.46.20017-en
 95. Toro C, Rodes B, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Tuset C, et al. Clinical impact of HTLV-1 infection in Spain: implications for public health and mandatory screening. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(3):366-8. doi: 10.1097/00126334-200207010-00016
 96. Padua E, Rodes B, Perez-Piñar T, Silva AF, Jiménez V, Ferreira F, et al. Molecular characterization of human T cell leukemia virus type 1 subtypes in a group of infected individuals diagnosed in Portugal and Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(3):317-22. doi: 10.1089/aid.2010.0195
 97. Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Parra P, Eiros JM, et al. Trends in the prevalence and distribution of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Spain. *Virology*. 2012; 9:71. doi: 10.1186/1743-422X-9-71
 98. Esparza-Echevarría B, Soriano-Vázquez V. Infección por el virus linfotrófico de células T humano en España - 30 años de evolución (1986-2016). *Gac Med Bilbao*. 2017; 114(3):107-113. ISSN 0304-4858
 99. De Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, Requena S, de Lejarazu RO, Spanish HTLV Network, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and disease in Spain. *AIDS*. 2017; 31(12):1653-1663. doi: 10.1097/QAD.0000000000001527



Systematic Review

Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America

Emiliana Eusebio-Ponce^{1,2}, Francisco Javier Candell^{2,3} and Eduardo Anguita^{2,4}

1 Research Department, Universidad Iberoamericana, Santo Domingo, Dominican Republic

2 Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain

3 Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Transplant Coordination Unit, IdISSC and IML Institutes, Hospital Clínico San Carlos, Study Group of Infections in Emergency Departments (Infurgemes, SEMES), Madrid, Spain

4 Hematology Department, Instituto de Medicina de Laboratorio (IML), Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

Summary

This narrative review, which is based on a systematic literature search following the PRISMA guidelines, provides a general overview of Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) and associated diseases: Adult T-cell Leukaemia–Lymphoma (ATLL) and HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Latin America, focusing on epidemiology and prevention. Using the published information on HTLV-1, ATLL and HAM/TSP prevalence, we present comprehensive and accurate maps and tables, and developed an algorithm to assist in the prevention of HTLV-1 transmission through breastfeeding while considering socio-economic status. Latin America is an interesting scenario to study HTLV-1 because of the diverse origin of its population. Apart from the expected high prevalence in inhabitants of African ancestry, the presence of endemic foci affecting indigenous populations is particularly striking. ATLL prevention is the biggest challenge in this field. Most ATLL cases are transmitted through breastfeeding; thus, prevention methods to avoid ATLL in endemic countries have to be focused on this. In view of the high inequality in most Latin American countries, reduction in breastfeeding duration, freezing/thawing and pasteurisation of breastmilk can be suitable interventions in poor settings, considering that avoiding the risk of malnutrition and infant mortality must be the priority.

keywords Human T-cell Lymphotropic Virus type 1, HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis, Adult T-Cell Leukaemia–Lymphoma, Latin America, prevention, breastfeeding, epidemiology

Introduction

Adult T-Cell Leukaemia–Lymphoma (ATLL) was first described in Kyushu, an island of Southwest Japan, by Takatsuki and colleagues [1,2], but it was not until a few years later, in 1979, when researchers from the National Cancer Institute of Bethesda isolated the Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1) in a sample of cutaneous T-lymphoma from an infected patient [3,4] that it was identified as ATLL. This was the first time that a link between a retrovirus and a human cancer was reported [4].

Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 is also associated with Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated Myelopathy (TSP/HAM), a progressive neurological disorder. Infected patients also tend to have more severe forms of infectious diseases such as strongyloidiasis and

tuberculosis [5,6]. However, ATLL is the more dramatic condition linked to HTLV-1, with a very bad prognosis and poor remission rates with current treatments [7]. It is estimated that approximately 5% of HTLV-1-infected patients are going to develop ATLL at some point in their lives [7].

Soon after HTLV-1 was discovered and associated with ATLL, researchers from Japan and the United States of America began several studies about its distribution and origin [8]. By the early 1980s, they had evidenced that Japan was a highly endemic area for HTLV-1; however, it was shown that Japan has an uneven distribution of HTLV-1 carriers, with the greatest prevalence in the Southwest region. The cause of this peculiar distribution is still under discussion [8].

Further studies in the Americas and the African continent demonstrated that the Caribbean and many African

countries, such as Zaire and Guinea-Bissau are also HTLV-1 endemic areas [8]. Nowadays, the Southwest part of Japan, sub-Saharan Africa, South America, the Caribbean region, Australo-Melanesia and some foci in the Middle East are considered endemic zones of HTLV-1 [8]. Approximately 5–10 million people are known to be infected with HTLV-1 worldwide, although their number may be much higher due to lack of epidemiological studies in some areas [8].

Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 can be transmitted through mother-to-child transmission (MTCT), mainly by breastfeeding; sexually or via blood. ATLL occurs mostly in adults, at least 20–30 years after the HTLV-1 infection, mainly in those infected in childhood, and it seldom arises in those infected in adulthood [9]. Consistently – although there are some reported cases of ATLL associated with sexual transmission or blood transfusion [10–13] – several studies have shown that most cases of ATLL develop in individuals who were infected with HTLV-1 as young children via breastfeeding [14,15]. In contrast, blood transfusion and sexually acquired HTLV-1 infection are considered major risk factors for HAM/TSP development [16].

In this review, we critically analyse some HTLV-1 epidemiological aspects, focusing on prevention methods, to avert HTLV-1 transmission and subsequent ATLL and HAM/TSP development in Latin America.

Methods

We conducted a review of HTLV-1 infection in the different population groups of Latin America, in order to compile the dispersed information in this field and to identify risk groups, thus promoting screening and preventive strategies to avoid the viral infection and HTLV-1-associated diseases.

A narrative review was conducted following a systematic search based on PRISMA scheme. A simple database search was performed on PubMed, SciELO, Cochrane and Google Scholar databases using the keywords “HTLV” and “Prevalence”, “Preventive”, “Latin America”, “Brazil”, “Peru”, “Colombia”, “Venezuela”, “Paraguay”, “Uruguay”, “Mexico”, “Panama”, “Nicaragua”, “El Salvador”, “Argentina”, “Chile”, “Honduras”, “Costa Rica”, “Ecuador”, “Bolivia”, “Dominican Republic”, “Cuba”, “Jamaica”, “Puerto Rico”, “Haiti”. The selection included studies of general population, blood donors, pregnant women, high-risk groups and indigenous groups. The literature was searched from database inception until December 2018.

For the study compilation of HTLV-1 infection in pregnant women, blood donors, general population, risk groups and indigenous population presented in Table 1,

we used MeSH terms and Boolean operators: Brazil OR Brasil AND Peru AND Colombia AND Venezuela AND Chile AND Paraguay AND Costa Rica AND Honduras AND Nicaragua AND El Salvador AND Jamaica AND Haiti AND Puerto Rico AND Dominican Republic AND Cuba AND Mexico AND Argentina AND Panama AND Uruguay AND Bolivia AND Ecuador AND Blood Donors AND Pregnant Women AND Pregnancy AND Prostitutes AND Commercial Sex Workers AND Indigenous AND HTLV OR HTLV-1. Abstracts of conferences, organisation websites and reference lists of selected papers were also searched. Duplicate titles were removed. Eligible studies included original reports from prevalence studies, case studies and observational studies. Titles and abstracts recovered in the search were also screened, focusing on the keywords (Figure 1).

Studies in Latin American individuals who were outside their country of birth were excluded. The included studies generally had a confirmatory test (Western Blot/INNO-LIA/PCR), with the exception of those performed in countries with no data available. Duplicate titles were removed. Eligible studies included original reports from cross-sectional and longitudinal studies. Titles and abstracts recovered in the search were also screened, focusing on the keywords. Also, we performed a database search of TSP/HAM and ATLL epidemiology and clinical cases that were included in the text.

Results

HTLV-1 and associated diseases in Latin America: epidemiological aspects

Latin America is an interesting scenario to study HTLV-1, because of the origins and diversity of its different populations [17]. These populations comprise different ethnicities, such as various ethnic groups of African descent, several Amerindian groups, individuals of Asian descent, Middle Eastern descent and European descent. All of them are affected by HTLV-1 [17].

Interestingly, different ethnic backgrounds have been linked with differences in HTLV-1 seroprevalence. HTLV-1 is frequent among people of African descent, but also in indigenous populations [17]. This could be linked to the origin of HTLV-1 in the Americas, which is currently explained through two hypotheses: HTLV-1 was brought from Africa through the slave trade between the 16th and 19th centuries, or HTLV-1 was introduced about 11 000 to 13 000 years ago during Prehistoric migrations of infected populations who crossed the Bering Strait into North America and then proceeded through Central and South America [17]. Both

hypotheses are compatible and can explain the origin of HTLV-1 in Latin America.

Several HTLV-1 geographical subtypes have been identified: the Cosmopolitan subtype A, the Central African subtype B, the Central African/Pygmies subtype D, the Australo-Melanesian subtype C and the rare subtypes (E, F, G) from Central Africa. The Cosmopolitan subtype A comprises several subgroups (Transcontinental, Japanese, West Africa, North Africa, Afro-Peruvian). All of them have been reported in Latin America [17,18], suggesting a varied origin of the virus. Also, the Japanese immigration to South America, especially to Peru and Brazil, may be an additional origin of the infection in the area [18].

In fact, phylogenetic analysis performed in Andean mummies about 1500 years old showed that HTLV-1 clones were similar to those from current Amerindians of South America (Transcontinental subgroup), closely related to the Ainu of northern Japan and some mongoloid Asian subgroups [19]. This suggests that Andean mummy's HTLV-1 strain could have originated from Asian paleo-mongoloids, being carried into South America during the migrations of humans from Asia across the Bering Strait [19].

Gessain and colleagues suggest that the sequence variability within subtype A is very low and this could reflect a relatively recent dissemination of this genotype [19]. This is compatible with all three origins of the virus dissemination in Latin America. An accurate study on the virus subtypes in isolated or consanguineous populations with different ethnic origin could clarify this interesting point.

Whatever its origin, South America, as a whole, is a major endemic area for HTLV-1 (Figure 2, Table 1), [17,20–75]. Specifically, countries such as Brazil and Peru are considered endemic for this infection. The virus is usually present in highly endemic foci inside the countries (Figure 2). In Brazil, Peru and some other countries like Colombia, the prevalence is high in people with African ancestry, but there are also endemic areas with indigenous population (Figure 2, Table 1). This may be related to a different origin of the infection in some populations, as discussed.

Numerous studies on HTLV-1 prevalence have been performed in some of these countries, especially in Brazil, Peru, Colombia, Chile and Argentina (Table 1), [17,20–75]. Most studies have been performed in blood donors, pregnant women and hospitalised patients. Also, ATLL cases have been reported (Table 2), [76–97].

HTLV Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis prevalence and incidence in South American countries are not well defined, probably due to the difficulty of diagnosing mild cases and to the unavailability of

confirmatory diagnostic tests such as HTLV-1 Western Blot and PCR in some Latin American countries.

Nonetheless, several studies suggest a higher prevalence and incidence in Brazil, in which an incidence density up to 5.3 cases per 1000 HTLV-1 seropositive cases per year was detected [98]. HAM/TSP cases have been described in many other countries (Table 3) [99–122], most of them presenting a higher prevalence in people of African and mixed ancestry.

There are very few studies about HTLV-1 and ATLL prevalence in Central American countries (Figure 3), [123–126]. Likewise, HTLV-1 prevalence in Mexico is poorly known [125]. Only a small number of studies have been conducted in the Yucatan peninsula and a handful of other areas; they show very low prevalence or absence of HTLV-1 infection among women and blood donors. Few HAM/TSP cases have been described in Panama [127]. To our knowledge, ATLL cases have not been reported.

In the Caribbean region, a few studies about prevalence of HTLV-1 have been done, mainly in the most densely populated islands [126,128–138]. Jamaica is considered an endemic country and several ATLL cases have been reported there [139,140]. HAM/TSP incidence rate in Jamaica was reported in approximately 1.8 cases per 100 000 persons [141]. Haiti is considered a highly HTLV-1 endemic region [133]. The Dominican Republic is also considered an endemic region, presenting a high prevalence in high-risk population (Figure 3). HAM/TSP cases have also been described (Table 3) [139,142,143]. However, further recent studies are needed to accurately estimate the current situation in these countries.

In conclusion, it is extremely difficult to estimate the general prevalence of HTLV-1 and associated diseases with accuracy in a given country. The viral distribution is usually non-homogeneous and many countries have few studies in this field, so the estimation of the prevalence in a given country could be challenging.

Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 infection affects a wide variety of ethnic and socio-economic groups, thus providing a different scenario for HTLV-1 carriers and ATLL patients than Japan or Africa, something which is particularly important for prevention strategies.

Population-Based Prevention Strategies

As previously indicated, HTLV-1 can be transmitted from mother to child, sexually or by blood. MTCT can be produced through the placenta, perinatally or by breastfeeding. However, transplacental and perinatal

Table 1 Epidemiological data of HTLV-1 prevalence in Latin America

Country	Blood donors seropositive (%)	Pregnant women seropositive (%)	General population/ risk groups seropositive (%)	Indigenous population seropositive (%)
Argentina	0.18–0.06% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			
Brazil	0.19–0.24% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]	0.1% (37/32 512) Mato Grosso, Figueiró-Filho EA <i>et al.</i> (2007) [26] 0.1% (133/116 689) Mato Grosso, Dal Fabbro M M <i>et al.</i> (2008) [27] 0.8% (57/6754) Salvador Bahia, Bittencourt AL <i>et al.</i> (2001) [28] 1.05% (29/2766) Southern Bahia, Mello MA <i>et al.</i> (2014) [29] 0.1% (109/13) Sao Paulo, Nero JO <i>et al.</i> (2004) [30] 0.2% (4/2044) Sao Luis, Guimarães de Souza V <i>et al.</i> (2012) [31] 0.07% (53/67 207) Minas, Carneiro-Proietti B <i>et al.</i> (2012) [21] 0.13% (116/87 402) Manaus, Amazonas Morais MPE <i>et al.</i> (2017) [22] 0.46% (1/219) Amazon population, Mota-Miranda AC <i>et al.</i> (2008) [23] 0.12% (1/814) Fortaleza, Ceara State, Broutet N <i>et al.</i> (1996) [24] 0.15% (561/365 564) Maranhao, Sao Luis, De Castro Viana GM <i>et al.</i> (2014) [25]	0.2% (7/2965) Mato Grosso, Ydy RR <i>et al.</i> (2009) [37] 1.76% (23/1385) Salvador, Bahia, Dourado I <i>et al.</i> (2003) [38] 1.48% (51/3451) Salvador, Bahia, Nunes D <i>et al.</i> (2017) [39] 0.1% (2/1899) Marajo Island, Assis de Aguiar S, <i>et al.</i> (2017) [40] 6.4% (14/219) Japanese Immigrants, Campo Grande-MS (Middle-West Brazil), Bandeira LM <i>et al.</i> (2015) [41] 1.21% (6/496) Female commercial sex workers, Fortaleza, Ceara State, Broutet N <i>et al.</i> (1996) [24] 2.8% (18/653) Commercial sex workers, Sao Paulo, Bellei NC <i>et al.</i> (1996) [42] 1.05% (6/570), Recife, Siqueira Linhares MI <i>et al.</i> (1994) [43] 0.5% (9/1837) Quilombos Remnant, do Nascimento <i>et al.</i> (2009) [44]	Toba 1/222 (0.45%) Bouzas <i>et al.</i> (1994) [71] Wichi 1/205 (0.5%) Biglione <i>et al.</i> (1998) [72] Toba 2/72 (2.78%) Medeor <i>et al.</i> (1999) [73] Indians in Puna Jujena 2/86 (2.32%) Dipierri <i>et al.</i> (1999) [74] Kolla 11/112 (9.8%) Eirin <i>et al.</i> (2010) [75] Puna 2/88 (2.3%) Fujiyoshi <i>et al.</i> (1999) [54] 6.8% Quechua, Paiva A <i>et al.</i> (2015) [17] 5.3% Aymara, Paiva A <i>et al.</i> (2015) [17] Amazonian Amerindians 0.2% (1/487) Barros Kanzaki LI <i>et al.</i> (2007) [45] Amapá state: Galibi 1/148 (0.67%) Wayampi 2/321 (0.62%) Ishak <i>et al.</i> (2003) [46] Pará state: Tiriyó 2/55 (3.6%) Kayapo 1/207 (0.48%) Xetirin 10/721 (3.9%) Mekranotti 10/82 (12.2%) Ishak <i>et al.</i> (2003) [46] Roraima state: 3/102 (2.94%) Ishak <i>et al.</i> (2003) [46]
Bolivia				

Table 1 (Continued)

Country	Blood donors seropositive (%)	Pregnant women seropositive (%)	General population/ risk groups seropositive (%)	Indigenous population seropositive (%)
Chile	0.10% (706/694 016) San Martin H <i>et al.</i> 0.10–0.31% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			Huilliches/Mapuches 1/199 (0.5%) Carrier <i>et al.</i> (1993) [68] Mapuches 3/405 (0.7%) Inostroza <i>et al.</i> (1991) [69] Atacama 9/217 (4.1%) Fujiyoshi <i>et al.</i> (1999) [54] Rapa Nui 1/132 (0.8%) Fujiyoshi <i>et al.</i> (1999) [54] Inga 1/62 (1.6%) Kamsa 5/59 (8.5%) Zaninovic V <i>et al.</i> (1994) [60] Waunana/ Noanama 3/143 (2.1%) Duenas-Barajas <i>et al.</i> (1993) [61] Paez 2/52 (6.3%) Zamora <i>et al.</i> (1990) [62] Wayuu 1/523 (0.2%) Duenas-Barajas <i>et al.</i> (1992) [61] Embera 10/1014 (0.1%) Arango <i>et al.</i> (1999) [64] Inga 2/155 (1.2%) Arango <i>et al.</i> (1999) [64]
Colombia	0.24% (186/77 119) Cali, Macia C <i>et al.</i> (2016) [57] 0.30–0.32% Panamerican Health Association 2014–2015 [138] 0.05% (8/14 423) Medellin, Munoz M <i>et al.</i> (2018) [58]		General Population 2.8% (30/1077) Tumaco, Trujillo J <i>et al.</i> (1992) [59]	
Ecuador	0.01–0.06% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			
Paraguay	0.21–0.32% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			Sanapaná 2/30 (6.7%) Cabral <i>et al.</i> (1998) [70]

Table 1 (Continued)

Country	Blood donors seropositive (%)	Pregnant women seropositive (%)	General population/ risk groups seropositive (%)	Indigenous population seropositive (%)
Peru	0.9% (252732) Arequipa, Santos Quispe <i>NC et al.</i> (2009) [47] 0.88% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]	1.68% (42/2492) Lima, Alarcón <i>J et al.</i> (2006) [48] 2.3% (51211) Quillabamba, Cusco, Zurita <i>S et al.</i> (1997) [49]	Peruvian Women 2.5% (14/568) Huanta (1.3%), El Carmen (3.8%) and Lima (3.8%), Sanchez-Palacios <i>C et al.</i> (2003) [50] Rural Communities 2.7% (11/397) Aysacucho, Ita <i>F et al.</i> (2014) [56] Volunteers 5.1% (19/370) Quillabamba, Cusco, Zurita <i>S et al.</i> (1997) [49] Commercial Sex Workers, Lima 9.5% (6/158) Trujillo <i>L et al.</i> Commercial Sex Workers, Callao and Iquitos 21.8% (102/467). Wignall <i>FS et al.</i> (1992) [52] Commercial Sex Workers 1938, Lima, 14.5% (1993)–3.1% Stewart <i>J et al.</i> (2010) [53]	Aymara [1/62] 1.6% Fujiyoshi <i>et al.</i> (1999) [54] Quechua (11/389) 2.82% Ita <i>et al.</i> (2013) [56] Shipibo-Konibo (12/290) 4.1% Alva <i>et al.</i> (2010) [55]
Uruguay	0.10–0.22% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			
Venezuela	0.098% (23/23 413) Caracas, Leon <i>G et al.</i> (2003) [65] 6.8% (52/769) Caracas, Amazonas Region, State of Zulia, Merino <i>F et al.</i> (2003) [66] 0.14–0.19%, Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			
Costa Rica	0.08–0.13% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			
Honduras	0.02% (7/34 484) Cruz Roja, De Rivera <i>I et al.</i> (2004) [124] 0.18%–0.15% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]		Atlantic Coast of Honduras, 122/2651 Non-mestizo population 8.1%, Mestizo Population 0.5%, De Rivera <i>IL et al.</i> (1995) [126]	
Panama	0.32–0.44% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]			HTLV III 9% (28/317) Guaymi Population, Reeves <i>WC et al.</i> (1990) [123]

Table 1 (Continued)

Country	Blood donors seropositive (%)	Pregnant women seropositive (%)	General population/ risk groups seropositive (%)	Indigenous population seropositive (%)
Mexico		0%(0/590) Yucatan Peninsula, Gongora-Biachi RA (1996) [125]		
Cuba			Risk Groups and Blood Donors: 0.05% (2/3774), Silva Cabrera E <i>et al.</i> (1997) [137]	
Dominican Republic	0.16–0.21% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]		General Population including patients with TSP and ATL: 1–2%, Low-risk population, 2–5% High-risk population (n: 4000) Koenig RE <i>et al.</i> (1992) [134]	
Haiti	0.69–0.78% Panamerican Health Association 2014–2015 [138]	Haitian Pregnants in French Guiana 4.18% (12/287) Torrevoye P <i>et al.</i> (2005) [131]	Transactional sex workers (n: 200): 13.91% (men) 10.59% (women), Paulino-Ramirez R <i>et al.</i> (2019) [135] Northern Rural Haiti 2.2–4.2% (1727) Allain JP <i>et al.</i> (1992) [133]	
Jamaica	1.51–1.52% Panamerican Health Association 2014–2015 [138] West Indies (1995–1998) 2.5% (376/15 022) Brady-West DC <i>et al.</i> (2000) [128]	Kingston 3.3% (81/2529) Wiktor SZ <i>et al.</i> (1993) [129] West Indies 2% (1/200) Dowe G <i>et al.</i> (1998) [130]	Jamaicans who applied for food-handling licences: 6.1% (806/13 260), Murphy E <i>et al.</i> (1991) [132]	
Puerto Rico	0.2% (1/1279) Kaplan JE <i>et al.</i> (1989) [136]			

Data obtained from studies on pregnant women, blood donors, general population, risk groups and indigenous population.

According to these findings, the virus is usually present in highly endemic foci inside the countries with a heterogeneous distribution.

The prevalence is higher in people with African ancestry, but there are also endemic areas of indigenous groups.

Furthermore, we can see a greater prevalence in high-risk groups, such as commercial sex workers.

However, there is a general lack of information about HTLV-1 prevalence in Latin America, with very few reports in some countries.

Most of the reports were performed in Brazil, Peru and Jamaica; all of them are considered endemic regions [17,20–75], [123–126], [128–138].

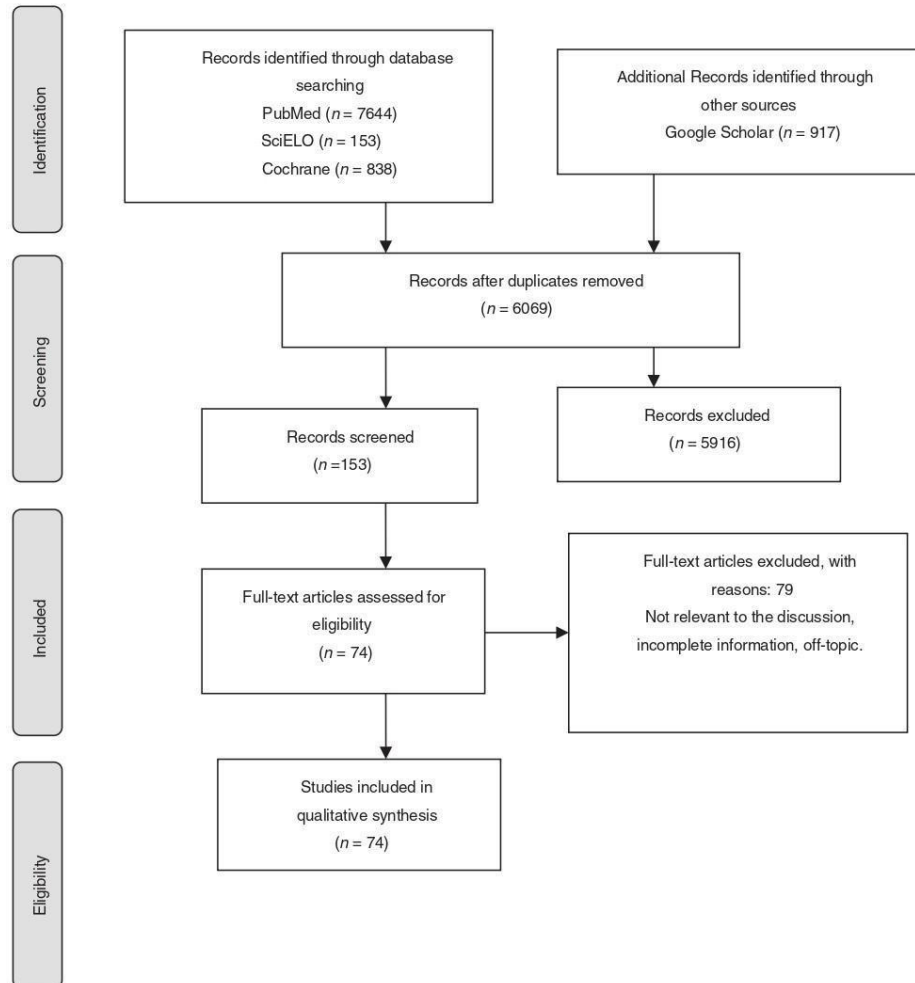


Figure 1 Flow diagram of included articles based on PRISMA scheme for HTLV-1 epidemiology. It shows records excluded with reasons: not relevant to the discussion, incomplete information and out of topic. A total of 74 studies were included to perform the review of studies of pregnant women, blood donors, general population, risk groups and indigenous population. The other references [88] were collected from ATLL and TSP/HAM clinical cases and general information about HTLV-1 and associated diseases in Latin America.

transmissions are uncommon, and most cases of MTCT are produced by ingestion of breastmilk [144,145]. As most ATLL cases occur in individuals infected with HTLV-1 in early infancy via breastfeeding [146], prevention methods for this malignancy have to be focused on this route.

Prevention Strategies of Breastmilk Transmission

One of the first studies in this field was performed in 1987 thanks to the ATL Prevention Program of Nagasaki, testing pregnant women for HTLV-1 with the purpose of persuading the infected ones not to breastfeed. In this study 255 000 pregnant women, of whom 8500 turned out to be infected, were tested from 1987 to 2009. More than 90% of the infected mothers agreed to renounce breastfeeding. The risk of infection from long-term breastfeeding was 26% *vs.* 2.7% risk of infection from bottle feeding. It has been calculated that this program has so far prevented 1770 cases of HTLV-1 MTCT. As 5% of them would develop ATLL in the future, this project can be said to have so far prevented 88 future ATLL cases [147].

Since 2011, HTLV-1 screening and confirmation is recommended to all pregnant women in Japan [148]. Then, pregnant women with HTLV-1 infection receive detailed information about HTLV-1, mother-to-child transmission and infant feeding strategies. They are advised to use either exclusive formula feeding, freeze–thawing of expressed breastmilk, or breastfeeding for a maximum of 3 months, and to test their offspring for HTLV-1 antibodies at three years of age, unless they give birth to high-risk infants, such as premature babies, for whom breastfeeding is justified [148].

Suppression of breastfeeding to prevent HTLV-1 infection in Latin America

Screening for HTLV-1 in pregnancy has been introduced in some endemic areas of Latin America. However, as it was noticed before, it is necessary to improve epidemiological studies to evaluate if certain regions are endemic and to promote the viral screening and counselling of seropositive mothers.

Although the many advantages of breastfeeding are lost, exclusive formula feeding is the most effective

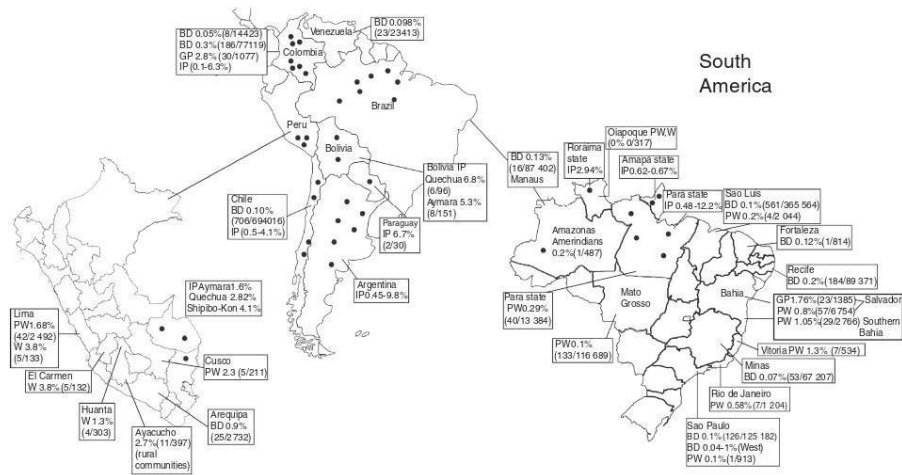


Figure 2 Map of HTLV-1 prevalence of South America, based on epidemiological data obtained from studies among pregnant women, blood donors, general population and indigenous groups. Brazil is the country most largely studied in South America, presenting the highest prevalence in Bahia state (which has a particularly large population of African ancestry, nearly 80% people are black or mixed race). BD, blood donors; GP, general population; IP, indigenous population; PW, pregnant women; W, women. Black dots indicate foci of HTLV-1 in indigenous groups (for more details see Table 1), [17,20–75].

Table 2 ATLL reported cases in Latin American countries [76–97], [139,140]

Country	ATLL Cases	Reference
Argentina	5 (1 Chilean origin)	Giuseffi <i>et al.</i> (1995) [97]
Bolivia	NPC	
Brazil	31 (Systematic search)	Oliveira <i>et al.</i> (2018) [76]
	52	Bittencourt <i>et al.</i> (2009) [77]
	1 (GI involvement)	Dos Santos <i>et al.</i> (2016) [78]
	1 (Skin involvement)	Oliveira <i>et al.</i> (2013) [79]
	31	Farre <i>et al.</i> (2008) [80]
	1 (Bone involvement)	Albuquerque <i>et al.</i> (2005) [81]
	1 (Unusual immunophenotype)	Lorand-Metze <i>et al.</i> (1996) [82]
	1 (Pseudogynecomasty)	Loureiro <i>et al.</i> (2000) [83]
	24 (Chronic/Smouldering types)	Magalhães <i>et al.</i> (2015) [84]
	13 (Bahia region)	Borduchi <i>et al.</i> (1998) [85]
	70 (Bahia region)	Bittencourt <i>et al.</i> (2015) [86]
	83 (Bahia region)	Oliveira <i>et al.</i> (2017) [87]
	28 (Bahia region)	Barbosa <i>et al.</i> (1999) [88]
Chile	26	Cabrera <i>et al.</i> (1999) [94]
	9	Cabrera <i>et al.</i> (1994) [95]
Colombia	6	Blank <i>et al.</i> (1993) [92]
	2	Medina <i>et al.</i> (2013) [93]
Ecuador	NPC	
Paraguay	NPC	
Peru	3	Rodríguez-Zúñiga <i>et al.</i> (2017) [89]
	95 (1987–2008 period)	Beltran <i>et al.</i> (2011) [90]
	120 (1997–2012 period)	Beltran <i>et al.</i> (2012) [91]
Uruguay	1 (Peru immigrant)	Boada <i>et al.</i> (2017) [96]
Venezuela	NPC	
Costa Rica	NPC	
Honduras	NPC	
Panama	NPC	
Mexico	NPC	
Cuba	NPC	
Dominican Republic	NPC	
Haiti	NPC	
Jamaica	90 (1984–2006 period)	Enose-Akahata <i>et al.</i> (2012) [139]
	32	Gibbs <i>et al.</i> (1984) [140]
Puerto Rico	NPC	

GI, gastrointestinal; NPC, no published cases.

method to prevent milk-borne infection and it will reduce incidence of ATLL patients among individuals born from HTLV-1 carrier mothers [148]. However, breastfeeding can reduce infantile mortality rates in more than 20% in some developing countries [149].

Most of Latin America is middle-income, but with a high rate of inequality [150]. Therefore, Latin American countries and Japan present a different scenario due to the socio-economic conditions of their population. In Latin America, breastmilk is still critically valuable for nourishment and protection against infectious agents. Thus, this preventive strategy, justified in developed countries such as Japan, may not be fully suitable for the Latin American scenario [150,151].

Alternative infant feeding methods

Human milk is considered the best food for neonates and is recommended by the American Academy of Pediatrics and WHO [151]. It is an invaluable food source for neonates as it contains not only numerous nutrients, but also biologically active proteins and immune factors, such as secretory immunoglobulin A (sIgA), lysozyme, lactoferrin and leptin. Hence, it has anti-infective, immune and neuroendocrine properties [152,153].

Several methods such as batch pasteurisation or freezing and thawing can be used to avoid viral transmission while maintaining breastfeeding. Batch pasteurisation is the process used to treat milk from

Table 3 HAM/TSP reported cases in Latin American countries. [99–122], [127], [134], [139,142,143,162]

Country	TSP/HAM Cases	Ethnicity	References
Argentina	11 (Jujuy)	Aymara (aborigines)	Biglione <i>et al.</i> (2003) [122]
Bolivia	NPC		
Brazil	11 (Manaus, Amazonas State)	NS	Takatani <i>et al.</i> (2017) [99]
	1 (Porto Alegre)	African descent	Steglich <i>et al.</i> (2015) [100]
	1 (Salvador)	African descent	Zorzi <i>et al.</i> (2010) [101]
	1 (Salvador)	African descent	Farre <i>et al.</i> (2008) [102]
	9 (Bahia)	African descent	Primo <i>et al.</i> (2005) [103]
	5 (Rio de Janeiro)	Caucasian	Araujo <i>et al.</i> (2002) [104]
Chile	30 (Santiago)	NS	Cervilla <i>et al.</i> (2006) [113]
	49 (Santiago)	NS	Ramirez <i>et al.</i> (2003) [114]
	12 (Santiago)	NS	Valenzuela <i>et al.</i> (2000) [115]
	43 (Santiago)	NS	Cartier <i>et al.</i> (1999) [116]
	8 (Santiago)	NS	Cartier <i>et al.</i> (1998) [117]
	22 (Santiago)	NS	Alberti <i>et al.</i> (2011) [118]
	46 (Santiago)	NS	Cartier L <i>et al.</i> (1996) [119]
Colombia	1(Tumaco)	African descent	McKhann <i>et al.</i> (1989) [107]
	5 (Cali)	African descent	Zaninovic <i>et al.</i> (1997) [108]
	3 (Nariño)	African descent	Ruiz-Perea <i>et al.</i> (2013) [109]
	4 (Northern Coast)	Mixed descent	Dangond <i>et al.</i> (1995) [110]
	22	NS	Dominguez <i>et al.</i> (2008) [111]
Ecuador	4 (Esmeraldas)	Black descent	Guderian <i>et al.</i> (1994) [121]
Paraguay	2 (Itagua)	NS	Arbo-Oze de Morvil Ca <i>et al.</i> (2002) [120]
Peru	5(Lima)	African descent	Alvarez C <i>et al.</i> (2015) [105]
	164 (Lima)	African descent (4) Mixed (105) Quechua (50) Asian descent (1)	Gotuzzo E <i>et al.</i> (2004) [106]
Uruguay	NPC		
Venezuela	6 (Caracas)	African descent (5) Caucasian (1)	Zabaleta M <i>et al.</i> (1994) [112]
Costa Rica	NPC		
Honduras	NPC		
Panama	5 (Calidonia)	NS	Gracia <i>et al.</i> (1990) [127]
Mexico	NPC		
Cuba	NPC		
Dominican Republic	54	Black descent	Koenig <i>et al.</i> (1992) [134]
Haiti	NPC		
Jamaica	2(Kingston)	Black descent	La Grenade <i>et al.</i> (1995) [162]
	128(Kingston)	Black descent	Smikle <i>et al.</i> (1994) [142]
	49 (Kingston)	Black descent (42) Caucasian (1) Other (4)	Enose-Akahata <i>et al.</i> (2012) [139]
Puerto Rico	2 (San Juan)	Mixed	Reyes-Iglesias <i>et al.</i> (1991) [143]

NPC, no published cases; NS, non-specified.

HTLV-1-infected mothers. In this process, milk is heated to 62.5°C for 30 min [154]. It is enough to destroy HTLV-1, which is inactivated within 30 min at 56°C [155]. Some studies about pasteurisation effect on biologically active molecules in human milk show that pasteurisation significantly reduces the concentration of several immunoactive compounds present in

breastmilk, such as IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-10 and HGF, but does not have an impact on others, like gangliosides [156].

An alternative method to treat breastmilk is freeze-thawing: expressed breastmilk is frozen at -20°C or below for more than 12 h. This freezing effectively destroys HTLV-1-infected cells in breastmilk. *In vitro*

and small-scale field studies showed a significant reduction in MTCT [157], although this method is laborious and may be impractical for many mothers.

Both pasteurisation and freezing and thawing processes are good options for the prevention of HTLV-1 MTCT. However, we have to keep in mind that these methods can decrease the nutritional properties and immunological protective value of breastmilk. This could be harmful in developing countries, where the risks of malnutrition and the exposure to infectious agents are greater than in the developed ones. Besides, milk extraction and its physical treatment are procedures which require both resources and the hygienic conditions necessary to avoid contamination.

Another method is reducing the duration of breastfeeding. A prospective study in Jamaica showed that 32% of children breastfed for more than 12 months were infected *vs.* 9% of those breastfed for shorter periods. The estimated median time of HTLV-1 infection in those children was 11.9 months [158].

In conclusion, the interruption of breastfeeding in developing countries without a feeding alternative and primary healthcare access can lead to malnutrition and to

an increase in the rate of co-infections and infant mortality. Alternative feeding formulas or methods to avoid HTLV-1 transmission from breastmilk, such as freezing–thawing or milk pasteurisation, or reduction in the duration of breastfeeding for children at risk of infection could be considered.

This has to be complemented with adequate counselling to avoid psychosocial problems such as fear or guilt about pregnancy, as well as depression and anxiety that may well be associated with HTLV-1 infection diagnosed during pregnancy.

HTLV-1 mother-to-child transmission (breastfeeding) prevention model

When designing preventive strategies for a disease, it is necessary to consider the environment of potentially infected individuals, their socio-economic situation and their level of education. For this reason, we have designed a prevention model that considers these factors to generate effective measures to prevent the transmission of HTLV-1 through breastfeeding in Latin America. First, we consider that epidemiological studies

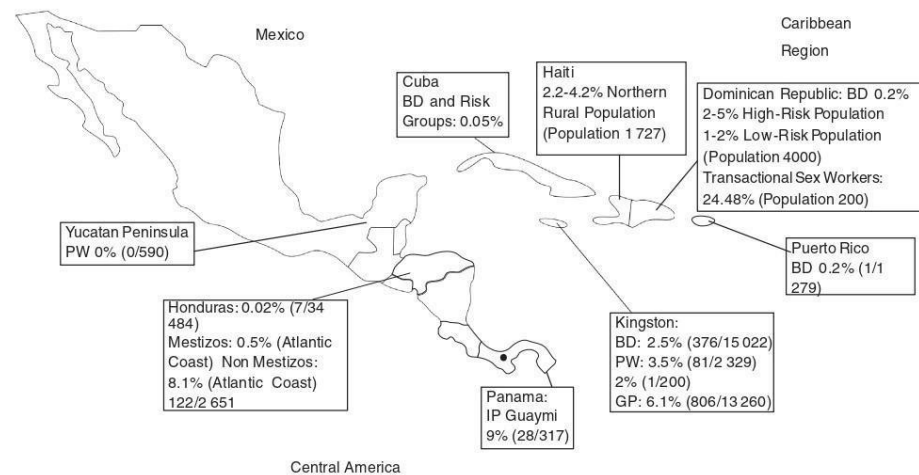


Figure 3 Map of HTLV-1 prevalence in Mexico, Central America and the Caribbean region, based on epidemiological data obtained from studies among pregnant women, blood donors and other populations (risk groups, indigenous). Jamaica is the country most largely studied in the Caribbean region, presenting the highest known prevalence. Nonetheless, further epidemiological studies are needed. BD: blood donors, PW: pregnant women, GP: general population, IP: indigenous population. Black dots indicate foci of HTLV-1 in indigenous groups [123–126] [128–138].

on HTLV-1 should be encouraged in these countries, in order to justify screening in pregnant women. After the screening is performed, individualised alternatives should be given to positive cases. Regardless of their socio-economic status, the mother should be adequately informed about HTLV-1, viral transmission and the prevention model.

Pregnant women with high socio-economic status could have a similar scenario as women in developed countries like Japan, where unless they give birth to high-risk infants such as premature babies, they are advised to undertake either exclusive formula feeding, freeze-thawing of expressed breastmilk, or breastfeeding for a maximum of 3 months. Pasteurisation could also be an option in these cases.

In the case of pregnant women with middle socio-economic status, we must individualise the cases, giving them several alternatives, such as breastfeeding for 3–6 months and then exclusive formula feeding, or pasteurisation/freeze-thawing of expressed milk. The option of breastfeeding for a year could be considered in some cases, as well as the use of the alternative methods (freeze-thawing/pasteurisation) for the last months.

The psychological implications of interfering with breastfeeding or of telling a woman to reduce breastfeeding, such as mood disorders, should be considered, giving adequate support and orientation in each case.

In the case of pregnant women with low or very low socio-economic status, the priority has to be the risk of malnutrition and infant mortality, so we have to promote

breastfeeding during the first 6–12 months and give the option of exclusive formula feeding or freeze-thawing/pasteurisation of expressed breastmilk after this period. We must individualise patient care, ensuring an adequate nutrition for the child.

Our prevention model of HTLV-1 mother-to-child transmission through breastfeeding in Latin America, based on pregnant women socio-economic status is summarised in Figure 4.

Prevention strategies of blood transmission in Latin America

Most ATLL cases occur in individuals infected by MTCT through breastfeeding [14,15]. Nonetheless, blood transfusion is another possible transmission route [10,11], and it is considered a major risk for HAM/TSP development [16,159]. Accordingly, in order to decrease the incidence of ATLL and HAM/TSP, we also have to consider prevention methods to avoid viral transmission through this route.

Due to historical reasons, many Latin American countries share common characteristics. However, each one has its own health system. Therefore, transfusion safety, hemovigilance and screening protocols are quite diverse. In particular, there are important disparities in the screening for HTLV among different countries in Latin America. Some countries have 100% screening coverage, while some others, such as Ecuador, Bolivia, El Salvador and Guatemala have less than 10% (Table 1, [138]).

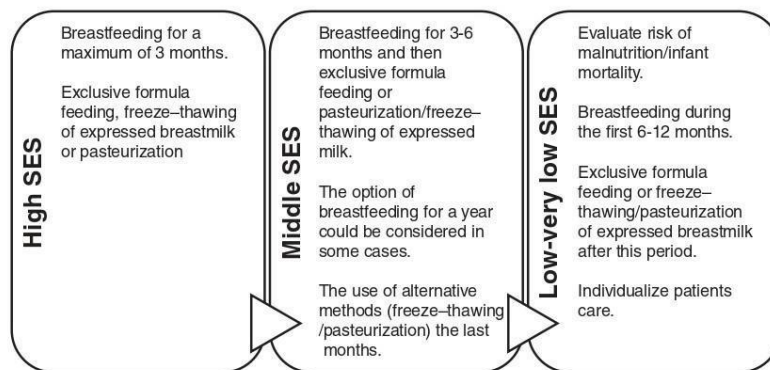


Figure 4 Prevention model of HTLV-1 mother-to-child transmission through breastfeeding in Latin America based on pregnant women socio-economic status. SES: Socio-economic Status.

Due to the diverse levels of endemicity in the different geographical areas, it is appropriate to perform studies in blood donors in different country areas to better estimate the risk of transmission and cost-effectiveness of the screening in a particular population.

Prevention strategies of sexual transmission

As with other sexually transmitted infections, some factors are associated with the sexual transmission of HTLV-1, such as unprotected sex, multiple sexual partners, contact with an infected partner, paying or receiving money for sex, and the presence of genital ulcers or sores [160]. Recommendations to prevent sexually transmission of HTLV-1 include condom use and avoiding these associated factors.

Access to correct information about the virus is also very important. Counselling should include orientation about the virus, emphasising differences with HIV, as many people tend to confuse them. Infected individuals should also receive orientation about the transmission of the virus and the possible source of the infection. HTLV-1 testing for partners and children should be offered as well [160].

Development of prevention strategies can lead to a reduction in HTLV-1 seroprevalence and associated diseases incidence, as in Martinique, where there was a rapid decline in HAM/TSP incidence from 2001 in comparison to the 1986–2000 period, in association with transmission prevention programs implemented in the early 1990s [161].

Conclusions

HTLV-1 infection is considered endemic in some countries of Latin America. As expected, cases of ATLL and HAM/TSP have been reported in these areas. ATLL has a very poor prognosis, and most cases are presented in individuals that have been infected through breastfeeding. Thus, prevention methods to avoid this malignancy in endemic countries have to be focused on this route of transmission. But, to design effective preventive strategies for a disease, it is necessary to consider the socio-economic situation and the level of education of affected individuals. Epidemiological studies on HTLV-1 should be encouraged in Latin American countries, in order to justify HTLV-1 screening in pregnant women. Then, individualised alternatives should be given to positive cases, depending on their socio-economic status. We present here a model of preventive strategies for the different cases with the purpose of decreasing the MTCT through breastfeeding.

In all cases, the priority has to be the risk of malnutrition and infant mortality. It is essential to consider these factors in developing countries, in which infected individuals of all socio-economic levels can be found.

Acknowledgements

This work was partially supported by “Hay esperanza” foundation.

References

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481–492.
2. Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Adult T cell leukemia in Japan. *Excerpta Medica* 1977; 73–77.
3. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991; 31: 67–75.
4. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn P, Minna J, Gallo R. 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* 1980; 77: 7415–7419.
5. Bastos M, Santos SB, Souza A *et al.* Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 199.
6. Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and strongyloides stercoralis. *Parasite Immunol* 2004; 26: 487–497.
7. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult t-cell leukemia/lymphoma—a tale of two proteins: Tax and HBZ. *Viruses* 2016; 8(6): 161.
8. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
9. Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 282–286.
10. Williams NP, Tsuda H, Yamaguchi K *et al.* Blood transfusion induced opportunistic adult T cell leukaemia/lymphoma after Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1991; 5: 435–439.
11. Chen YC, Wang CH, Su IJ *et al.* Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. *Blood* 1989; 74: 388–394.
12. Sakuma T, Satoh T, Satodate R *et al.* Adult T-cell leukemia by probable horizontal transmission from husband to wife. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 75–79.
13. Sibon D, Cassar O, Duga I *et al.* Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in a caucasian patient after sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *IOpen Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv032.

E. Eusebio-Ponce *et al.* HTLV-I in Latin America

14. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP *et al.* Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int Journal of Cancer* 1989; 2: 250–253.
15. Bartholomew C, Jack N, Edwards J *et al.* HTLV-I serostatus of mothers of patients with Adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Hum Virol* 1998; 1: 302–305.
16. Gessain A, Mahieux R. Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168: 257–269.
17. Paiva A, Casseb J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2015; 57: 1–13.
18. Van Dooren S, Gotuzzo E, Salemi M *et al.* Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus [type I] [corrected] in Latin America. *J Gen Virol* 1998; 79: 2695–2708.
19. Gessain A, Pecon-Slattery J, Meertens L *et al.* Origins of HTLV-1 in South America. *Nat Med* 2000; 6: 232.
20. Pinto MT, Slavov SN, Valente VB *et al.* Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 232–236.
21. Carneiro-Proietti AB, Sabino E, Leão S *et al.* Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and Type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007–2009. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 1265–1272.
22. Morais MP, Gato CM, Maciel LA *et al.* Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2017; 59: e80.
23. Mota-Miranda AC, Araújo SP, Dias JP *et al.* HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. *J Med Virol* 2008; 80: 1966–1971.
24. Broutet N, De Queiroz A, Basílio FP *et al.* Prevalence of HIV-1, HIV-2 and HTLV antibody, in Fortaleza, Ceara, Brazil, 1993–1994. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 365–369.
25. de Castro Viana GM, Nascimento Mdo D, de Oliveira RA *et al.* Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36: 50–53.
26. Figueiró-Filho EA, Almeida F, Antunes A *et al.* Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40: 181–187.
27. Dal Fabbro M, Cunha R, Bóia M *et al.* HTLV 1/2 infection: prenatal performance as a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 148–151.
28. Bittencourt A, Dourado I, Filho P *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 490–494.
29. Mello M, Da Conceição A, Sousa S *et al.* HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. *Virol J* 2014; 11: 28.
30. Neto J, Alves D. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu - São Paulo - Brasil: fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 28–32.
31. De Souza V, Martins M, Carneiro-Proietti A *et al.* High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, state of Maranhão. *Brazil. Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45: 159–162.
32. Monteiro D, Taquette S, Sodré Barmpas D *et al.* Prevalence of HTLV-1/2 in pregnant women living in the metropolitan area of Rio de Janeiro. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8: e3146.
33. Sequeira GC, Tamegão-Lopes B, Melo dos Santos E *et al.* Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the State of Pará, Northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45: 453–456.
34. Machado Filho AC, Sardinha JF, Ponte RL *et al.* Prevalence of infection for HIV, HTLV, HBV and of syphilis and chlamydia in pregnant women in a tertiary health unit in the western Brazilian Amazon region. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32: 176–183.
35. Mello L, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2009; 25: 668–676.
36. Mata EC, Bezerra RM, Proietti Junior AA *et al.* HTLV-1/2 prevalence in two Amazonian communities. *J Virus Erad* 2018; 4: 174–178.
37. Ydy RR, Ferreira D, Souto FJ *et al.* Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) infection among puerperae in Cuiabá, Mato Grosso, 2006. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 28–32.
38. Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML *et al.* HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 527–531.
39. Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MFR *et al.* HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171303.
40. Assis de Aguiar S, De Souza S, Santana B *et al.* T-lymphotropic virus 1aA circulation and risk factors for sexually transmitted infections in an Amazon geographic area with lowest human development index (Marajó Island, Northern Brazil). *BMC Infect Dis* 2017; 17: 758.
41. Bandeira LM, Uehara SN, Asato MA *et al.* High prevalence of HTLV-1 infection among Japanese immigrants in non-

- endemic area of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003691.
42. Bellei NC, Granato CF, Tomiyama H *et al.* HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 122–125.
 43. Siqueira M, Eizuru Y, De Andrade G *et al.* Human T Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) antibodies in healthy populations and renal transplanted patients in the North-East of Brazil. *Microbiol. Immunol* 1994; 38: 475–478.
 44. Do Nascimento L, Dos Santos M, Araújo S *et al.* Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. *Revista da Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 657–660.
 45. Barros L, Casseb J. Unusual finding of HTLV-I infection among Amazonian Amerindians. *Arch Med Res* 2007; 38: 897–900.
 46. Ishak R, Vallinoto A, Azevedo V *et al.* Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. *Cad Saúde Pública* 2003; 19: 901–914.
 47. Quispe NC, Feria EB, Santos-Fortuna E *et al.* Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Ins Med Trop São Pau* 2009; 51: 25–29.
 48. Alarcón J, Friedman H, Montano S *et al.* High endemicity of human T-cell lymphotropic virus type 1 among pregnant women in Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 604–609.
 49. 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.
 50. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM *et al.* Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 132–137.
 51. Trujillo L, Muñoz D, Gotuzzo E *et al.* Sexual practices and prevalence of HIV, HTLV-I/II, and *Treponema pallidum* among clandestine female sex workers in Lima. *Peru. Sex Transm Dis* 1999; 26: 115–118.
 52. Wignall FS, Hyams KC, Phillips I *et al.* Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I in Peruvian prostitutes. *J Med Virol* 1992; 38: 44–48.
 53. Stewart J, Heitzinger K, Pollett S *et al.* The changing epidemiology of human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 infection in Peruvian female sex workers, 1993–2010. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 373–379.
 54. 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.
 55. Alva I, Orellana R, Blas M *et al.* HTLV-1 and -2 Infections among 10 Indigenous Groups in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87: 954–956.
 56. Ita F, Mayer EF, Verdonck K *et al.* Human T-lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis* 2014; 19: 46–52.
 57. Macía C, Vargas S, Mora AM *et al.* Seroprevalence of human T-lymphotropic virus in blood bank donors at Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, 2008–2014. *Biomedica* 2016; 36: 108–115.
 58. Muñoz M, Carvalho S, Hernando J *et al.* Seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T humanas de tipos I y II en donantes del Banco de Sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe, entre 2014 y 2015. *Biomedica* 2018; 38: 37–41.
 59. Trujillo J, Concha M, Muñoz A *et al.* Seroprevalence and cofactors of HTLV-I infection in Tumaco, Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 651–657.
 60. Zaninovic V, Sanzon F, Lopez F *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: 97–101.
 61. Duenas-Barajas E, Bernal JE, Vaught DR *et al.* Human retroviruses in Amerindians of Colombia: high prevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection among the Tunebo Indians. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 657–663.
 62. Zamora T, Zaninovic V, Kajiwara M *et al.* Antibody to HTLV-1 in indigenous inhabitants of the Andes and Amazon Regions in Colombia. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 715–719.
 63. Dueñas-Barajas E, Bernal JE, Vaught DR *et al.* Coexistence of human T-lymphotropic virus types I and II among the Wayuu Indians from the Guajira Region of Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992; 8: 1851–1855.
 64. Arango C, Maloney E, Rugeles MT *et al.* HTLV-I and HTLV-II coexist among the Embera and Inga Amerindians of Colombia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1999; 20: 102–103.
 65. León G, Quiros AM, López JL *et al.* Seropositivity for human T-lymphotropic virus types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13: 117–123.
 66. Merino F, Robert-Guroff M, Clark J *et al.* Seropositivity for human T-lymphotropic virus types I and II among donors at the Municipal Blood Bank of Caracas and associated risk factors. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 13: 117–123.
 67. San Martín H, Balanda M, Vergara N *et al.* Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Seroprevalence among first-time blood donors in Chile, 2011–2013. *J Med Virol* 2016; 88: 1067–1075.
 68. Cartier L, Araya F, Castillo JL *et al.* Southernmost carriers of HTLV-III in the world. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84: 1–3.
 69. Inostroza J, Diaz P, Saunier C. Prevalence of antibodies to HTLV-1 in South American Indians (Mapuches) from Chile. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 507–508.
 70. De Cabral MB, Vera ME, Samudio M *et al.* HTLV-I/II antibodies among three different Indian groups from

E. Eusebio-Ponce *et al.* HTLV-I in Latin America

- Paraguay. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 548–549.
71. 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.
 72. Biglione M, Vidan O, Mahieux R *et al.* Seroepidemiological and molecular studies of human T cell lymphotropic virus type II, subtype b, in isolated groups of Mataco and Toba Indians of northern Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 407–417.
 73. Medeot S, Nates S, Recalde A *et al.* Prevalence of antibody to human T cell lymphotropic virus types 1/2 among aboriginal groups inhabiting northern Argentina and the Amazon region of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 623–629.
 74. Dipierri JE, Tajima K, Cartier Robirosa L *et al.* A seroepidemiological survey of HTLV-III carriers in the Puna Jujeña. *Med (B Aires)* 1999; 59: 717–720.
 75. Eirini ME, Berini CA, Jones LR *et al.* Stable human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) subtype a/subgroup a endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: a health problem to be resolved. *J Med Virol* 2010; 82: 2116–2122.
 76. Oliveira PD, Kachimarek AC, Bittencourt AL *et al.* Early Onset of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) and Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL): systematic search and review. *J Trop Pediatr* 2018; 64: 151–161.
 77. Bittencourt AL, Barbosa HS, Vieira MD *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. *Acta Oncol* 2009; 48: 598–604.
 78. Dos Santos VM, Ribeiro EF, de Faria PS *et al.* A 61-year-old woman with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Rom J Morphol Embryol* 2016; 57: 563–566.
 79. Oliveira PD, Magalhães M, Argolo JM *et al.* Double integration band of HTLV-1 in a young patient with infective dermatitis who developed an acute form of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Virol* 2013; 56: 163–166.
 80. Farre L, Bittencourt AL, Silva-Santos G *et al.* Fas 670 promoter polymorphism is associated to susceptibility, clinical presentation, and survival in adult T cell leukemia. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 220–222.
 81. Albuquerque MA, Migliari DA, Sugaya NN *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 315–320.
 82. Lorand-Metze I, Pombo-de-Oliveira MS. Adult T-cell leukemia (ATL) with an unusual immunophenotype and a high cellular proliferation rate. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 523–526.
 83. Loureiro P, Southern SO, Southern PJ *et al.* Clinicopathological studies of a patient with adult T-cell leukemia and pseudogynecomasty. *Am J Hematol* 2000; 65: 256–259.
 84. Magalhães M, Oliveira PD, Bittencourt AL *et al.* Microsatellite alterations are also present in the less aggressive types of adult T-cell leukemia-lymphoma. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003403.
 85. Borducchi DM, Oliveira JS, Bordin JO *et al.* HTLV-I infection among relatives of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil: analysis of infection transmission. *Leuk Lymphoma* 1998; 31: 411–416.
 86. Bittencourt A, Vieira M, Brites C *et al.* Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am Jour Clin Path* 2007; 128: 875–882.
 87. Oliveira PD, Gomes Í, Souza VH *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma treatment in Bahia, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2017; 39: 13–19.
 88. Barbosa HS, Bittencourt AL, Barreto de Araújo I *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in northeastern Brazil: a clinical, histopathologic, and molecular study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 65–71.
 89. Rodríguez-Zúñiga MJ, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *Int J Dermatol* 2017; 56: 503–509.
 90. Beltran B, Quiñones P, Morales D *et al.* Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: 334–339.
 91. Beltran B, Cotacallapa E, Castillo J. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Peru: A Report of 120 Cases. *Blood* 2012; 120: 5110.
 92. Blank A, Yamaguchi K, Blank M *et al.* Six Colombian patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1993; 9: 407–412.
 93. Medina EA, Orduz R, Morales OL *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1 infected patients: report of two cases in Colombia. *Biomédica* 2013; 33: 519–525.
 94. Cabrera ME, Labra S, Meneses P *et al.* Adult T cell leukemia lymphoma in Chile. A clinical pathologic and molecular study of 26 patients. *Rev Med Chil* 1999; 127: 935–944.
 95. Cabrera ME, Labra S, Catovsky D *et al.* HTLV-I positive adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL) in Chile. *Leukemia* 1994; 8: 1763–1767.
 96. Boada M, Grille S, Brugnini A *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma. Report of a case in Uruguay. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 235–238.
 97. Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D *et al.* Adult HTLV-I positive leukemia-lymphoma in Argentina. *Sangre (Barc)* 1995; 40: 421–424.
 98. Romanelli LC, Caramelli P, Martins ML *et al.* Incidence of human T cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in a long-term prospective cohort study of initially asymptomatic individuals in Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1199–1202.
 99. Takatani M, Crispim ME, Fraiji N, Stefani MM, Kiesslich D. Clinical and laboratory features of HTLV-I asymptomatic carriers and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from the Brazilian Amazon. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2017; 59: e5.

100. Bisacotti Steglich R, Tonoli R, Martins Souza P *et al.* HTLV-1-associated infective dermatitis and probable HTLV-1-associated myelopathy in an adolescent female. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 55–58.
101. Zorzi G, Mancuso R, Nardocci N *et al.* Childhood-onset HAM/TSP with progressive cognitive impairment. *Neurol Sci* 2010; 31: 209.
102. Farre L, Paim de Oliveira M, Primo J *et al.* Sequential development of infective dermatitis, Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy, and Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 440–442.
103. Primo J, Brites M, De Oliveira SP *et al.* Dermatitis and Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Childhood and Adolescence. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 535–541.
104. Araujo A, Fontenelle L, Padua P *et al.* Juvenile Human T Lymphotropic Virus Type 1–Associated Myelopathy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 201–204.
105. Alvarez C, Verdonck K, Tipismana M *et al.* A Peruvian family with a high burden of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *BMJ Case Rep* 2015; pii: bcr2015209619.
106. Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L *et al.* Clinical characteristics of patients in Peru with Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1–Associated Tropical Spastic Paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 939–944.
107. McKhann G, Gibbs CJ, Mora CA *et al.* Isolation and characterization of HTLV-I from symptomatic family members with tropical spastic paraparesis (HTLV-I encephalomyeloneuropathy). *J Infect Dis* 1989; 160: 371–379.
108. Zaninovic V, Moreno D, Payan C *et al.* A propósito de 5 casos de paraparesia espástica tropical en Puerto Tejada (Cauca). *Colomb Med* 2009; 28: 67–70.
109. Ruiz-Perea A, Ramirez L. Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatía Asociada a HTLV (PET/MAH). Reporte de casos en el pacífico colombiano. *Rev. Fac. Cienc. Salud Univ Cauca* 2003; 15: 31–40.
110. Dangond F, Daza J, Rosania A *et al.* Tropical spastic paraparesis on the Caribbean Coast of Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 155–158.
111. Domínguez M, Torres M, Tamayo O *et al.* Autoimmune syndrome in the tropical spastic paraparesis/myelopathy associated with human T-lymphotropic virus infections. *Biomédica* 2008; 28: 510–522.
112. Zabaleta M, Peralta J, Birges J *et al.* HTLV-I-Associated Myelopathy in Venezuela. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1289.
113. Cervilla O, Jorge Cartier R, Luis, & García F, Luis. Brain and spinal cord magnetic resonance imaging in spastic paraparesis associated to human T-lymphotropic virus. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1010–1018.
114. Ramirez E, Fernandez J, Cartier L, Villota C, Rios M. Defective human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus in seronegative tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM) patients. *Virus Res* 2003; 91: 231–239.
115. Valenzuela MA, Collados L, Kettlun AM, González F, Cartier L. Increased activity of metalloproteinases and their inhibitors in cerebrospinal fluid of patients with tropical spastic paraparesis. *Rev Med Chil* 2000; 128: 585–592.
116. Cartier L, Gormaz A. Subcortical dementia in HTLV-I tropical spastic paraparesis. Study of 43 cases. *Rev Med Chil* 1999; 127: 444–450.
117. Cartier L, Ramírez E, Galeno H. Familial form of tropical spastic paraparesis. Report of 4 families. *Rev Med Chil* 1998; 126: 419–426.
118. Alberti C, Cartier L, Valenzuela MA, Puente J, Tanaka Y, Ramirez E. Molecular and clinical effects of betamethasone in human T-cell lymphotropic virus type-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients. *J Med Virol* 2011; 83: 1641–1649.
119. Cartier L, Castillo JL, Verdugo R *et al.* Effect of the nucleus CMP forte in 46 patients with progressive spastic paraparesis. Randomized and blind study. *Rev Med Chil* 1996; 124: 583–587.
120. Arbo-Oze de Morvil CA, Cabrera de Abente M. HTLV I associated tropical spastic paraplegia. Two case reports diagnosed in Paraguay. *Rev Neurol* 2002; 35: 1198–1199.
121. Guderian R, Guevara A, Cooper P *et al.* HTLV-1 infection and tropical spastic paraparesis in Esmeraldas Province of Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 399–400.
122. Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón HE, Berría MI. 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.
123. Reeves WC, Cutler JR, Gracia F *et al.* Human T cell lymphotropic virus infection in Guaymí Indians from Panama. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43: 410–418.
124. De Rivera I, De Rivera E, Leda P. Prevalencia de HTLV-I/HTLV-II en donantes de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, determinado por PCR. *Rev Med Hond* 2004; 72: 3–9.
125. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Castro-Sansores C *et al.* Lymphotropic viruses type I and II in pregnant women in Yucatán. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 383–384.
126. De Rivera IL, Amador L, Mourra S, Li Z, Rasheed S. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type I infection in Honduras. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2999–3003.
127. Gracia F, Reeves WC, Levine PH *et al.* Human T-cell lymphotropic virus type I and neurologic disease in Panama, 1985 and 1986. *Arch Neurol* 1990; 47: 634–639.
128. Brady-West DC, Buchner LM. Retrospective audit of blood donation at a hospital-based blood centre. Implications for blood product supply and safety. *West Indian Med J* 2000; 49: 226–228.
129. Wiktor SZ, Pate EJ, Murphy EL. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1162–1167.

E. Eusebio-Ponce *et al.* HTLV-I in Latin America

130. Dowe G, King SD, Smikle MF *et al.* Prevalence of viral and bacterial sexually transmitted pathogens in Jamaican pregnant women. *West Indian Med J* 1998; 47: 23-25.
131. Tortevoye P, Tuppin P, Carles G *et al.* Comparative trends of seroprevalence and seroincidence rates of human T cell lymphotropic virus type I and human immunodeficiency virus 1 in pregnant women of various ethnic groups sharing the same environment in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 560-565.
132. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN *et al.* Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1114-1124.
133. Allain JP, Hodges W, Einstein MH *et al.* Antibody to HIV-1, HTLV-I, and HCV in three populations of rural Haitians. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 1230-1236.
134. Koenig E, Taveras L, Tolentino M *et al.* Prevalence of HTLV infection in the Dominican Republic: Association with neurological disease. *AIDS Res Hum Ret* 1992; 8: 221-226.
135. Paulino-Ramirez R, Tapia L, Ruiz-Matuk C *et al.* T-cell lymphotropic virus 1/2 and human immunodeficiency virus antibodies identification among transactional sex workers and drug users in the Dominican Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019; 113: 293-297.
136. Kaplan JE, Yamamura Y, Rios-Olivares EO *et al.* Seroprevalence of human T lymphotropic virus type I in Puerto Rico. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 659-662.
137. Silva Cabrera E, Pérez Guevara MT, Lubián Caballero AL *et al.* Search for antibodies against human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in blood donors and risk groups. *Rev Cubana Med Trop* 1997; 49: 24-27.
138. Pan American Health Organization. *Supply of Blood for Transfusion in Latin American and Caribbean Countries, 2014-2015*. PAHO: Washington, DC, 2017. ISBN 978-92-75-11958-7.
139. Enose-Akahata Y, Abrams A, Johnson K *et al.* Quantitative differences in HTLV-I antibody responses: classification and relative risk assessment for asymptomatic carriers and ATL and HAM/TSP patients from Jamaica. *Blood* 2012; 119: 2829-2836.
140. Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica and its relationship to human T-cell leukemia/lymphoma virus type I-associated lymphoproliferative disease. *Princess Takamatsu Symp*. 1984; 15: 77-90.
141. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS *et al.* Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17: 167-170.
142. Smikle MF, Morgan OS, Barton EN *et al.* Serological tests for Lyme disease in patients with tropical spastic paraparesis and healthy Jamaicans. *Trop Geogr Med* 1994; 46: 329-330.
143. Reyes-Iglesias Y, Melendez-Feliciano R, Garayalde-Cotroneo G. Presence of human T lymphotropic virus type I in two patients with progressive myelopathy in Puerto Rico. *Neurology* 1991; 41: 1515-1516.
144. Caterino-de-Araujo A, De los Santos-Fortuna E. No evidence of vertical transmission of HTLV-I and HTLV-II in children at high risk for HIV-1 infection from Sao Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr* 1999; 1999(45): 42-47.
145. Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC, Pedroso C, Moreira L. No evidence of vertical transmission of HTLV-I in bottle-fed children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 63-65.
146. Panfil A, Martinez M, Ratner L *et al.* Human T-cell Leukemia Virus-associated Malignancy. *Curr Opin Virol* 2016; 20: 40-46.
147. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87: 152-166.
148. Moriuchi H, Masuzaki H, Doi H, Katamine S. Mother-to-child transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 175-177.
149. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA *et al.* Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics* 2006; 117: e380-386.
150. Oxhorn P, Jouve-Martin JR. Inequality and Inclusion in Latin America. *Latin American Research Review* 2017; 52: 203-207.
151. World Health Organization. Nutrition topics: Breastfeeding. (Available from http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/)
152. Mehta R, Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *J Perinatol* 2011; 31: 58-62.
153. Bertino E, Giuliani F, Occhi L *et al.* Benefits of donor human milk for preterm infants: current evidence. *Early Hum Dev* 2009; 85: S9-10.
154. Jih-Chin C, Chao-Huei C, Li-Jung F *et al.* Influence of prolonged storage process, pasteurization, and heat treatment on biologically-active human milk proteins. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 360-366.
155. Yamato K, Taguchi H, Yoshimoto S *et al.* Inactivation of lymphocyte-transforming activity of human T-cell leukemia virus type I by heat. *Jpn J Cancer Res* 1986; 77: 13-15.
156. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL *et al.* Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol* 2011; 31: 593-598.
157. Ando Y, Kakimoto K, Tanigawa T *et al.* Effect of freeze-thawing breast milk on vertical HTLV-I transmission from seropositive mothers to children. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 405-407.
158. Furnia A, Lal R, Maloney E *et al.* Estimating the time of HTLV-I infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol* 1999; 59: 541-546.

E. Eusebio-Ponce *et al.* **HTLV-I in Latin America**

159. Osame M, Janssen R, Kubota H *et al.* Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol* 1990; **28**: 50–56.
160. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG *et al.* Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010; **23**: 577–589.
161. Olindo S, Jeannin S, Saint-Vil M *et al.* Temporal trends in Human T-Lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986–2010). *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: e0006304.
162. LaGrenade L, Morgan C, Carberry C *et al.* Tropical spastic paraparesis occurring in HTLV-1 associated infective dermatitis. Report of two cases. *West Indian Med J* 1995; **44**: 34–35.

Corresponding Author Eduardo Anguita, Hematology Department, IML, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, UCM. Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain. Email: eduardo.anguita@salud.madrid.org

• **Anexo 3:**



Original

Emiliana Eusebio-Ponce^{1,2}
Francisco Javier Candel^{2,3}
Robert Paulino-Ramirez¹
Irene Serrano-García⁴
Eduardo Anguita^{2,5}

Seroprevalence and Trends of HTLV-1/2 among Blood Donors of Santo Domingo, Dominican Republic, 2012–2017

¹Instituto de Medicina Tropical & Salud Global, Universidad Iberoamericana (UNIBE), Los Rios, Santo Domingo, Dominican Republic.

²Department of Medicine, Medical School, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, Spain.

³Clinical Microbiology and Infectious Diseases Department, Hospital Clínico San Carlos, IML, IdISSC, Madrid, Spain.

⁴Research methodology unit, Hospital Clínico San Carlos, IML, IdISSC, Madrid, Spain.

⁵Hematology Department, Hospital Clínico San Carlos, IML, IdISSC, Madrid, Spain.

Article history

Received: 6 October 2020; Revision Requested: 28 October 2020; Revision Received: 9 November 2020; Accepted: 13 November 2020; Published: 11 December 2020

ABSTRACT

Objectives. Being a Caribbean country, the Dominican Republic is considered endemic for HTLV-1. Viral screening in blood banks is recommended for this blood borne infection. The purpose of this work is to analyze the seroprevalence and trends of HTLV-1/2 in the Dominican Republic blood donors; it is focused on Santo Domingo, the capital of the country, which has the largest blood donation activity. We also aim at comparing our findings with published data from neighboring countries.

Patients and methods. We performed a retrospective cross-sectional study of 10 blood centers of Santo Domingo, which reported HTLV and the other blood-transmitted infections in full. They represent more than 40% of the province's blood donations. Annual seroprevalence of HTLV-1/2, period prevalence (2012–2017), and time trend were determined.

Results. A total of 352,960 blood donations were evaluated. The HTLV-1/2 period prevalence was 0.26% (929/352,960) (95% CI: 0.24–0.28%). We also found a marked predominance of replacement donation (90.4%) in comparison to voluntary contributions (9.6%). Therefore, this blood donor study may provide clues on the general prevalence of the infection.

Conclusions. Seroprevalence of HTLV-1/2 in blood donors of Santo Domingo, Dominican Republic, showed a relatively low and steady trend in the studied period.

Keywords: HTLV-1, Dominican Republic, blood donors, prevalence, Santo Domingo

Correspondence:
Eduardo Anguita
Hematology Department, Hospital Clínico San Carlos, IML, IdISSC, Medicine, UCM.
Professor Martin Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain.
Phone: + 34 91 3303321.
Fax: + 34 91 3303322
E-mail: eduardo.anguita@salud.madrid.org

Seroprevalencia y tendencias de HTLV-1/2 en los donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana, 2012–2017

RESUMEN

Objetivo. Como país caribeño, la República Dominicana es considerada endémica para HTLV-1. El propósito de este trabajo es analizar la seroprevalencia y la tendencia del HTLV-1/2 en donantes de Santo Domingo, que al ser la capital concentra la mayoría de las donaciones. También pretendemos comparar nuestros hallazgos con los datos de los países vecinos.

Pacientes y métodos. Hemos realizado un estudio transversal retrospectivo de los 10 centros de transfusión de Santo Domingo que comunicaron la detección de HTLV y las otras infecciones de transmisión sanguínea en su totalidad, que representan más del 40% de las donaciones de la provincia. Se determinó la seroprevalencia anual de HTLV-1/2, la prevalencia del período (2012–2017) y la tendencia temporal.

Resultados. Se evaluaron un total de 352.960 donaciones. La prevalencia de HTLV-1/2 en el período estudiado fue del 0,26% (929/352.960) (IC del 95%: 0,24–0,28%). Encontramos un marcado predominio de la donación de reemplazo en comparación con la voluntaria. Por lo tanto, este estudio puede proporcionar claves sobre la prevalencia general de la infección.

Conclusiones. La seroprevalencia de HTLV-1/2 en donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana, ha sido relativamente baja y estable en el período estudiado.

Palabras clave: HTLV-1, República Dominicana, donantes de sangre, prevalencia, Santo Domingo

INTRODUCTION

Human Lymphotropic Virus (HTLV) is a complex deltaretrovirus that belongs to the Retroviridae family [1]. It has four known strains named HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. HTLV-1 is the most pathogenic one for humans, and it is primarily associated with Adult T cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) and HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) [2]. HTLV-2 is rarely pathogenic, and it is only sporadically associated with neurological disorders [2].

HTLV-1 was first identified in 1979, when researchers from the Bethesda National Cancer Institute isolated the virus in a sample of Cutaneous T Lymphoma, later identified as ATLL. This was the first time that a link between a retrovirus and a human neoplasm was established [3].

HTLV-1 transmission routes may be vertical (mainly through breastfeeding), sexual or parenteral [4]. It is estimated that this virus affects at least 10 million people worldwide, producing pathologies in approximately 5% of the infected individuals. The main endemic regions for HTLV-1 are southwest Japan, Sub-Saharan Africa, Melanesia, South America, and the Caribbean [5].

Difficult access to the general population of specific areas and the non-homogeneous distribution of the virus makes it difficult to perform representative epidemiological studies. Therefore, information from selected populations, such as blood donors, is generally useful, since it grants access to large numbers of infected individuals, many of them asymptomatic. Furthermore, it allows us to break the chain of infection and to establish prevention strategies to avoid both the virus and its associated diseases.

Likelihood of HTLV-1 seroconversion after injection of contaminated blood products is approximately 40–60% [6]. Thus, the risk of transmission through asymptomatic blood donors should be considered, particularly in high prevalence areas. Therefore, it is crucial to validate the screening of donations for HTLV-1/2 with local epidemiological evidence [7].

The proportion of the different types of donors (voluntary/replacement) is different depending on the policies of each country. In some countries, donors are usually replacement donors, mainly family members or friends of hospitalized patients; sometimes, donors are illegally paid to give blood. Thus, epidemiological and demographic characteristics vary among blood donors. They can be entirely representative of the middle-class population in some countries, while in other areas, they may represent low socioeconomic populations [5]. In the Dominican Republic, where we have focused our study, blood donations are mainly made by replacement, with a wide socioeconomic and cultural diversity among these blood donors [8].

As a Caribbean country, the Dominican Republic has an estimated prevalence of HTLV-1 infection ranging from 1 to 5% [5]. Nonetheless, there are very few studies in this particular country, most of them focused on risk groups [9–11]. Therefore, new and specific studies are needed to estimate the

infection more accurately.

The presence of HTLV-1/2 in blood donors of Santo Domingo was first detected in 1987, when Koenig et al. conducted a prevalence study in different populations of the Dominican Republic [9]. A total of 1955 healthy blood donors were evaluated at a National Laboratory, showing a 1.2% seroprevalence. These authors suggested that the country could have an overall incidence of 200–400 newly infected individuals each year. Still, the cost of blood screening and the fact that the majority (98–99%) of HTLV-infected individuals never developed symptoms made a screening program untenable [9].

More recently, Paulino-Ramirez et al. performed a study in which they collected and analyzed plasma from 200 participants co-infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV); they were transactional sex workers and intravenous drug users of Santo Domingo and they presented an overall weighted seroprevalence of HTLV-1/2 IgG antibodies of 13.91% in men and 10.59% in women [11].

HTLV-1/2 has been screened in some blood banks of the Dominican Republic since 2005, but it was not until 2009 that it was fully implemented [8]. There are 63 blood banks in the country, half of which belong to the Ministry of Public Health. The private and military sectors manage the rest of the centers. In mid-2019, a National Hemocenter seeking to address the blood deficiency and raise the donation capacity of the Dominican Republic, was put into service [12].

It is particularly important to evaluate hemovigilance policies to ensure transfusion safety. The development of epidemiological studies is a valuable tool to achieve this purpose. This study aims at obtaining recent data on seroprevalence and trends of HTLV-1/2 in blood banks of Santo Domingo, Dominican Republic.

METHODS

Study design and population. We performed a retrospective cross-sectional study based on data obtained from the National Directory of Blood Banks (Public Health Ministry) of Santo Domingo, Dominican Republic. This included data collected from 10 transfusion centers of Santo Domingo (Dominican Red Cross, Salvador B. Gautier Hospital, Padre Billini Hospital, La Altagracia Maternity Hospital, Robert Read Cabral Child Hospital, Blood and Specialties Center, Dominican Medical Center, CEDIMAT, Referencia Clinical Laboratory, and Marcelino Velez Santana Hospital) during the 2012–2017 period.

Participants were blood donors that met the criteria established by the Ministry of Public Health in the Dominican Republic: aged between 18 and 65 years, or older than 16 years with parental consent; minimum weight of 110 pounds; no previous history of HIV, HBV, HVC, tuberculosis or organ transplant; no severe diseases or conditions such as cancer, heart failure or other severe chronic diseases; no current pregnancy or breastfeeding; no history of tattoos, piercings or acupuncture in the last 12 months; no consumption of alcoholic beverage

Year	HTLV I/II			Donation	
	Screened Samples	Positive samples	Seroprevalence	Voluntary (%)	Replacement (%)
2012	51,593	154	0.30%	7,634 (17%)	43,914 (86%)
2013	54,510	163	0.30%	6,157 (13%)	47,643 (87%)
2014	56,155	99	0.18%	4,993 (10%)	51,288 (90%)
2015	57,059	123	0.21%	5,348 (10%)	52,393 (90%)
2016	67,294	148	0.22%	4,332 (7%)	62,941 (93%)
2017	66,349	242	0.36%	5,537 (9%)	60,880 (91%)

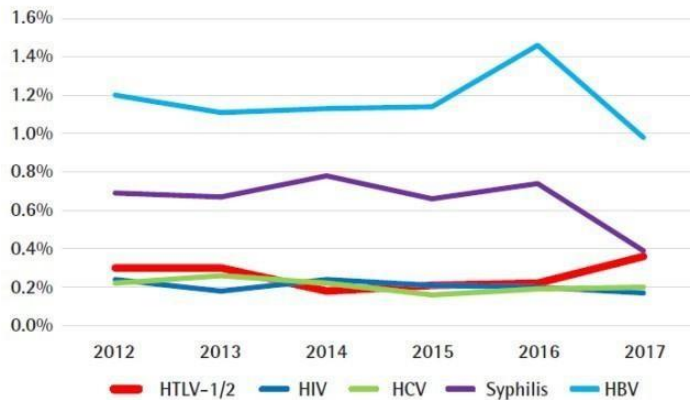


Figure 1 Seroprevalence and trends of HTLV-1/2 and other blood borne infections (HIV, HCV, HBV and syphilis) during 2012-2017 period in blood banks of Santo Domingo, Dominican Republic. Here, detection of HTLV-1/2 is shown in the context of other common blood transmitted microorganisms; so its relative impact and variation can be compared.

ages in the last 24 hours and not having undergone any major surgery in the last six months before donating blood [13].

The minimum sample size was estimated with a sample proportion of 50% following the formula used for qualitative variables of cross-sectional studies [14].

Detection tests. The serological tests were Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and Chemiluminescence Immunoassay (CLIA).

Statistical analysis. Annual seroprevalence of HTLV-1/2, HIV, Hepatitis C Virus (HCV), Hepatitis B Virus (HBV) and syphilis, period prevalence (2012-2017), and time trend were deter-

mined. For this purpose, we used a time series analysis adjusted to a first-order moving average model. We also performed the least-squares method to estimate the secular trend. Statistical analyses were performed using R and Graphpad softwares.

Ethics. The present research was approved by UNIBE's institutional review board and ethics committee (reference CEI-2019-03)

RESULTS

In Santo Domingo 25 blood banks use to report their data annually. Nonetheless, for the period 2012-2017, only 10 of them communicated their results fully. We selected these ten

Table 2 Seroprevalence of HIV (Human Immunodeficiency Virus), HCV (Hepatitis C Virus), HBV (Hepatitis B Virus) and Syphilis in the period 2012-2017

Year	Positive samples (seroprevalence)				Screened Samples
	HIV	HCV	HBV	Syphilis	
2012	125 (0.24%)	116 (0.22%)	621 (1.20%)	354 (0.69%)	51,593
2013	101 (0.18%)	140 (0.26%)	596 (1.11%)	368 (0.67%)	54,510
2014	135 (0.24%)	125 (0.22%)	720 (1.13%)	437 (0.78%)	56,155
2015	118 (0.21%)	92 (0.16%)	652 (1.14%)	379 (0.66%)	57,023
2016	136 (0.20%)	128 (0.19%)	985 (1.46%)	498 (0.74%)	67,294
2017	110 (0.17%)	129 (0.20%)	649 (0.98%)	260 (0.39%)	65,685

centers to analyze the HTLV-1/2, HIV, HCV, HBV and syphilis prevalence and trend for this period, thus avoiding incomplete information that could introduce a bias in our study. All of them are located in Santo Domingo city and represent more than 40% of the province's blood donations.

A total of 352,960 blood donations were evaluated by ELISA or CLIA (Table 1 and Figure 1).

HTLV-1/2 period prevalence was 0.26% (929/352,960) (95% CI: 0.24–0.28%). Overall HTLV-1/2 prevalence was 263 per 100,000 donations during the six years.

Annual HTLV-1/2 prevalence was 0.30% in 2012, 0.30% in 2013, 0.18% in 2014, 0.21% in 2015, 0.22% in 2016 and 0.36% in 2017, indicating that there was no significant secular trend during the 2012–2017 period (p for trend=0.5596).

Seroprevalence and trends of HIV, HCV, HBV and syphilis in the period 2012–2017 are shown in Figure 1 and Table 2.

The type of donation (voluntary and replacement) was studied. As detailed in Table 1, voluntary donations represented 9.6% (34,001/353,060) and replacement donation 90.4% (319,059/353,060).

DISCUSSION

We have analyzed seroprevalence and trends of HTLV-1/2 in blood banks of the capital city of the Dominican Republic, Santo Domingo. Most studies on HTLV-1 have been performed in Japan; other areas, like the Caribbean countries, are globally considered without understanding the substantial differences between them. Being a Caribbean country, the Dominican Republic is deemed endemic for HTLV-1. Nonetheless, there are very few epidemiological data about this virus, even though HTLV-1/2 has been fully screened in Dominican blood banks since 2009.

For the present study, we selected ten blood banks of Santo Domingo city, which collected most of the city's blood donations and studied them for the period 2012–2017. We show here a period prevalence of 0.26% of HTLV-1/2 among blood donors. The trend of HTLV seroprevalence in the studied

period (2012–2017) seems to be low and steady, like the other blood-borne diseases reported in the same period. Also, it showed similar data to those reported by the Ministry of Public Health for blood donors of the Dominican Republic in the period 2005–2011 [8]. However, by the time the first HTLV study on Dominican blood donors took place in 1987 seroprevalence was 1.2%. Since the implementation of a HTLV-1/2 blood unit screening in 2005, a lower prevalence has been shown, probably due to recent improvements in donor selection and blood donation policies [8].

Latin America and the Caribbean cannot be considered as a homogeneous region. Each country has different blood donation models (voluntary, replacement, non-remunerated, remunerated) and ethnic background. Several studies performed on large populations of blood donors have found differences in seroprevalence depending on the geographical location and ethnic origin of the donors [5, 15]. Most inhabitants of the Caribbean region are of African ancestry; in fact, HTLV-1 prevalence has been found to be higher in areas populated with inhabitants of African descent in comparison with those inhabited by people of mixed and white descent. This is the case of Brazil, where the prevalence of HTLV-1/2 in blood donors is heterogeneous, ranging from 0.04 to 1% [5, 16–22] and a large study on Brazilian blood donors showed that regional differences in HTLV-1 prevalence are probably due to the ethnic origin of the underlying population. A higher prevalence in colored donors (2.14/1,000), versus mixed-race donors (1.58/1,000), or white donors (0.79/1,000) was shown [5, 15]. In Peru, very few studies on HTLV-1 have been done in blood donors, showing a prevalence of around 0.9% [23]. Colombia shows a seroprevalence of HTLV-1/2 in the population of blood donors in Cali and Medellín of 0.24% and 0.176%–0.06%, respectively [24–26]. Also, a retrospective study analyzing screening and positivity for HTLV-1 and 2 data collected from 2001 to 2014 by Colombian blood banks, showed a cumulative reactivity of 0.30% [27]. Chile and Argentina, with a population of predominantly European origin, seem to have a low and exceptionally low seroprevalence of HTLV-1 of 0.10% and 0.01% respectively [28, 29]. Paraguay shows a prevalence of 0.37% according to the available information[30].

There is not much information available on Central America, but some studies indicate a seroprevalence of HTLV up to 0.14% in Honduras and 0.22% in Costa Rica [31, 32].

Other studies on blood donors of the Caribbean region also suggest a higher prevalence in countries where people are of predominantly Black descent, such as Jamaica, where studies show a prevalence of 2.5% (376/15,022) and 3.8% (30/794) [33, 34]. These dynamics are less evident in Haiti, where according to the 2015 report of the Panamerican Health Association there were 0.78% (216/27,752) positive blood units; and in the French West Indies (Martinique and Guadeloupe), where HTLV-1 seroprevalence in blood donors is around 0.4–0.3% [35, 36]. On the contrary, in countries like Cuba, where there are relatively few African ancestry persons compared with the previously mentioned countries, there is a very low prevalence of HTLV in blood donors of 0.01% (3/16,920) [37]. Consistently, Puerto Rico seems to have a low HTLV prevalence: around 0.25% (1/400) [38]. This rate is similar to the one we found in Santo Domingo, as could be expected due to their common historical and ethnographic background and the likenesses in their populations, where mixed-race is predominant. Nonetheless, further studies are needed to confirm the absence of HTLV foci in certain areas that might lead to an increase in global prevalence among blood donors.

Despite, globally speaking, HTLV-1/2 seroprevalence in the Dominican Republic's blood donors seems to be low, the situation of the border provinces is not fully known, especially in remote areas where there are not even blood banks, not to speak of HTLV studies. Thus, additional studies focused on these provinces are needed; there, Haitian immigration is higher, something which could confirm the increase of viral transmission among this type of population.

Our findings of this study cannot be extrapolated to the general population, as blood donors are usually not representative—they are selected according to the blood safety protocols of each center and to country policies and so doing this could lead to bias and to an underestimation of HTLV prevalence. Thus, real HTLV prevalence among the general population of Santo Domingo and in the rest of the country could be higher than the one observed, especially if we consider that we limited the data analysis to the ten blood centers of Santo Domingo which fully reported their information on HTLV and the other blood-borne infections in the period studied.

Although these results may not be fully representative of the general population nor of the donor population of the entire country, they could well be a guidance of HTLV-1/2 seroprevalence and trend in blood donors of Santo Domingo and give a hint on the prevalence in the wider population. Blood donors used to belong to primarily low-risk populations. However, the predominance of replacement donation and the diversity of origins of the capital inhabitants allows this study to be more representative of the city population and supports the idea of a lower prevalence of HTLV-1 in the Hispanic Caribbean countries in comparison with other areas with a higher pro-

portion of African ancestry population. However, studies on larger and broader populations are needed in order to confirm this hypothesis.

In the Dominican Republic, confirmatory testing of reactive donations is not performed in all blood centers. Ours is a study based on real-world diagnostic data with both the advantages and limitations of a work of this kind. The main drawback is the lack of confirmation of the results with other techniques in most of the centers and the absence of records of HTLV-1 and HTLV-2 discrimination in those performing western blot (WB) as confirmatory test. However, this also shows the need to improve blood bank procedures in Dominican Republic and probably in most of the HTLV endemic countries.

Tests commonly used for HTLV-1/2 confirmation and to differentiate between HTLV-1 and HTLV-2 infection are WB or innogenetics line immunoassay (INNO-LIA) and qualitative and/or quantitative polymerase chain reaction (PCR). Despite some improvements in the specificity of WB assays, indeterminate serological patterns are frequent and represent an important concern for routine screening and a major issue for comparative analyses between epidemiological studies [5, 39]. INNO LIA, although is not so commonly used as WB, represents a good alternative, especially in co-infected patients, in which indeterminate result of WB could be an issue [40]. PCR is useful for the diagnosis and follow-up of HTLV-1 associated diseases such as ATLL and TSP/HAM. Moreover, it provides amplicons for sequencing analysis to determine the HTLV-1 genotype and generate molecular epidemiological data to better comprehend the evolutionary past of this virus [41]. However, this is a more expensive and complex test, thus it is not available in most blood centers of developing countries. We aim at validating and implementing this method for future studies in the Dominican Republic.

Notwithstanding the previous statements, it is essential to continue improving donor selection because a higher prevalence could be found in high-risk populations. Also, it is necessary to encourage voluntary blood donation, which nowadays represents only approximately a 20% of all blood donations in the Dominican Republic. This could improve blood safety and guarantee the blood supply of the country.

FUNDING

None to declare

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank the Blood Bank National Directory from the Dominican Public Health Ministry for providing us with the epidemiological data for this work and Fundación Hay Esperanza for support.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have disclosed no conflicts of interest.

REFERENCES

- Giam C, Semmes O. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ. *Viruses*. 2016; 8(6):pii:E161. doi: 10.3390/v8060161.
- Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses*. 2011; 3(7):1074–90. doi:10.3390/v3071074
- Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar 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*. 1980;77(12):7415–9. doi: 10.1073/pnas.77.12.7415
- Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(6):485–96. PMID: 31648512
- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388. doi: 10.3389/fmicb.2012.00388.
- Karimi G, Zadsar M, Pourfathollah AA. Seroprevalence and geographical distribution of human T-lymphotropic virus type 1 among volunteer blood donors in endemic areas of Iran. *Virol J*. 2017;14(1):14. doi:10.1186/s12985-017-0693-9
- World Health Organization. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. 2009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK142989/>
- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Bancos de Sangre. Política Nacional de Sangre. Santo Domingo, República Dominicana, 2014. ISBN: 978-9945-591-04-0
- Koenig RE, Tolentino M, Taveras L, Ferro F, Zornoso C, Ferreira J, et al. Prevalence of HTLV infection in the Dominican Republic: association with neurological disease. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992;8(2):221–6. doi: 10.1089/aid.1992.8.221
- Eusebio-Ponce E, Candel FJ, Anguita E. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 and associated diseases in Latin America. *Trop Med Int Health*. 2019;24(8):934–53. doi: 10.1111/tmi.13278.
- Paulino-Ramirez R, Tapia L, Ruiz-Matuk C, Charow R, Budhwani H, Routy JP. T cell lymphotropic virus 1/2 and human immunodeficiency virus antibodies identification among transactional sex workers and drug users in the Dominican Republic. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2019;113(6):293–7. doi: 10.1093/trstmh/trz012
- OPS (Organización Panamericana de la Salud) República Dominicana. El déficit de sangre en el país es de 188,522 unidades. 2009. Available from: https://www.paho.org/dor/index.php?option=com_content&view=article&id=309:el-deficit-sangre-pais-188-522-unidades&Itemid=214
- Cruz Roja Dominicana (CRD). 2020. Available from: <https://www.cruzroja.org.do/banco-de-sangre/>
- Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013;35:121–6. doi:10.4103/0253-7176.116232
- Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Leao S, Salles NA, Loureiro P, Sarr M, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007–2009. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(10):1265–72. doi: 10.1089/aid.2011.0143
- Pinto MT, Slavov SN, Valente VB, Ubiali E, Covas D, Kashima S et al. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for a four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016; 49(2): 232–6. doi: 10.1590/0037-8682-0282-2015
- Morais MP, Gato CM, Maciel LA, Lalwani P, Costa C, Lalwani J et al. Prevalence of Human T-lymphotropic virus type 1 and 2 among blood donors in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e80. doi: 10.1590/s1678-9946201759080
- Mota-Miranda AC, Araújo SP, Dias JP, Duitz D, Kashima S, Covas D et al. HTLV-1 infection in blood donors from the Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. *J Med Virol*. 2008;80(11): 1966–71. doi: 10.1002/jmv.21300
- Viana G, Nascimento M, Souza de Oliveira R, Dos Santos AC, Galvao S, da Silva MA. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(1):50–3. doi: 10.5581/1516-8484.20140013
- Rebouças K, Narici F, Santos Junior M, Neres N, Oliveira M et Souza C. Seroprevalence of transfusion-transmissible infectious diseases at a hemotherapy service located in southwest Bahia, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41:324–8. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.007
- Pessoni L, De Aquino E et Alcantara K. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019; 41:310–31. doi: 10.1016/j.htct.2019.03.009
- Ribeiro IP, Kozłowski AG, Dias de Matos MA, da Costa E Silva AM, Dos Santos Carneiro MA, Vicente ACP et al. HTLV-1 and -2 in a first-time blood donor population in Northeastern Brazil: Prevalence, molecular characterization, and evidence of intrafamilial transmission. *J Med Virol*. 2018;90(10):1651–7. doi: 10.1002/jmv.25231.
- Quispe NC, Feria EB, Santos-Fortuna E, Caterino-de-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Ins Med Trop São Pau*. 2009;51(1):25–9. doi: 10.1590/S0036-46652009000100005
- Macía C, Vargas S, Mora AM, Sarmiento AM, Pacheco R, Rosso F et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus in blood bank donors at Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, 2008–2014. *Biomedica*. 2016;36(2):108–15. doi: 10.7705/biomedica.v36i0.2942
- Cardona-Arias J, Velez-Quintero C, Calle-Gonzalez O, Florez-Duque J and Zapata JC. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus HTLV and its associated factors in donors of a blood bank of Medellín-Colombia, 2014–2018. *Plos One*. 2019;14:e0221060. doi: 10.1371/journal.pone.0221060
- Muñoz M, Carvalho S, Donado JH, Barco GE, Jaramillo S. [SHTLV-I/II seroprevalence in blood donors of Hospital Pablo Tobón Uribe Blood Bank during the period 2014–2015]. *Biomedica*. 2018;38(1):37–41. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.3417.

27. Bermúdez-Forero MI, Berrió-Pérez M, Herrera-Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco S, Orjuela-Falla G et al. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus I and II in Colombian blood donors, 2001-2014: Implications for transfusion safety. *Biomedica*. 2016;36(0):194-200. doi: 10.7705/biomedica.v36i0.2943.
28. San Martín H, Balanda M, Vergara N, Valenzuela MA, Cartier L, Ayala S et al. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Seroprevalence among first-time blood donors in Chile, 2011-2013. *J Med Virol* 2016; 88(6):1067-75. doi: 10.1002/jmv.24428
29. Borda MA, Svibel GR, Biglione MM, Berini CA. Hallazgo del virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1) subtipo Cosmopolita subgrupo Transcontinental (Aa) y del HTLV-2 subtipo b en donantes de sangre de Corrientes [Detection of Human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Cosmopolitan subtype Transcontinental subgroup (Aa) and HTLV-2 subtype b in blood donors of Corrientes]. *Rev Argent Microbiol*. 2019;51(4):307-15. doi: 10.1016/j.ram.2018.10.004
30. Real Delor R, Moral A, Pérez L. Prevalencia del Virus Linfotrópico Humano en Donantes de Sangre del Hospital Nacional, Paraguay. *Rev. Méd. La Paz*. 2016;22(1):5-12. ISSN 1726-8958
31. De Rivera I, De Rivera E, Leda P. Prevalencia de HTLV-I/HTLV-II en donantes de Sangre de la Cruz Roja Hondureña, determinado por PCR. *Rev Med Hond*. 2004;72(1):3-9.
32. García Z, Cortés X, Torres L, Araúz P, Pacheco E, Taylor L. Detección de anticuerpos contra los virus linfotrópicos de células T tipo I/II (HTLV I/II) como medida de seguridad sanguínea en donantes de sangre en Costa Rica, mayo del 2002 a diciembre del 2004. *Rev. costarric. cienc. méd.* 2006;27(1-2):11-29. ISSN 0253-2948
33. Brady-West DC, Buchner LM. Retrospective audit of blood donation at a hospital-based blood centre. Implications for blood product supply and safety. *West Indian Med J*. 2000;49(3):226-8. PMID: 11076215
34. Vickers IE, Brathwaite AR, Levy M, Figueroa JP. Seroprevalence of sexually transmitted infections among accepted and deferred blood donors in Jamaica. *West Indian Med. J* 2006;55(2): 89-94. doi:10.1590/s0043-31442006000200005
35. Césaire R, Bera O, Maier H, Lezin A, Martial J, Ouka M, et al. Seroindeterminate patterns and seroconversions to human T-lymphotropic virus type I positivity in blood donors from Martinique, French West Indies. *Transfusion*. 1999;39(10): 1145-9. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39101145.x
36. Rouet F, Foucher C, Rabier M, Gawronski I, Taverne D, Chanceler B, et al. Human T-lymphotropic virus type I among blood donors from Guadeloupe: donation, demographic, and biologic characteristics. *Transfusion*. 1999;39(6):639-44. doi: 10.1046/j.1537-2995.1999.39060639.x
37. Lubian A, Díaz H, Silva E, Pérez M, Cruz Sui Otto, De la Fuente JL, et al. Seroprevalencia de la infección por HTLV-1 en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Rev Cubana Med*. 1998;37(4):199-204.
38. Martínez-Díaz H, Frye-Maldonado AC, Climent-Peris C, Vélez-Rosario R. Evaluation of serologic markers for transfusion transmitted infectious diseases for allogeneic blood donors in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 1997;16(3):255-8. PMID: 9431563
39. Filippone C, Bassot S, Betsem E, Tortevoye P, Guillotte M, Mercereau-Puijalon O et al. A new and frequent human T-cell leukemia virus indeterminate Western blot pattern: epidemiological determinants and PCR results in central African inhabitants. *J. Clin. Microbiol*. 2012;50,1663-72. doi: 10.1128/JCM.06540-11
40. Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):297-305. doi: 10.1016/j.bjid.2017.02.005
41. Cassar O, Gessain A. Serological and Molecular Methods to Study Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *Methods Mol Biol*. 2017;1582:3-24. doi: 10.1007/978-1-4939-6872-5_1

Anexo 4:

- **Herramienta de evaluación de calidad de estudios transversales (AXIS):**

	Question	Yes	No	Don't know/ Comment
Introduction				
1	Were the aims/objectives of the study clear?			
Methods				
2	Was the study design appropriate for the stated aim(s)?			
3	Was the sample size justified?			
4	Was the target/reference population clearly defined? (Is it clear who the research was about?)			
5	Was the sample frame taken from an appropriate population base so that it closely represented the target/reference population under investigation?			
6	Was the selection process likely to select subjects/participants that were representative of the target/reference population under investigation?			
7	Were measures undertaken to address and categorise non-responders?			
8	Were the risk factor and outcome variables measured appropriate to the aims of the study?			
9	Were the risk factor and outcome variables measured correctly using instruments/measurements that had been trialled, piloted or published previously?			
10	Is it clear what was used to determine statistical significance and/or precision estimates? (e.g. p-values, confidence intervals)			
11	Were the methods (including statistical methods) sufficiently described to enable them to be repeated?			
Results				
12	Were the basic data adequately described?			
13	Does the response rate raise concerns about non-response bias?			
14	If appropriate, was information about non-responders described?			
15	Were the results internally consistent?			
16	Were the results presented for all the analyses described in the methods?			

<i>Discussion</i>				
17	Were the authors' discussions and conclusions justified by the results?			
18	Were the limitations of the study discussed?			
<i>Other</i>				
19	Were there any funding sources or conflicts of interest that may affect the authors' interpretation of the results?			
20	Was ethical approval or consent of participants attained?			

Anexo 5:

Índice de Figuras:

Figura 1: Esquema del genoma del HTLV-1	23
Figura 2: Ciclo de vida del HTLV-1	24
Figura 3: Esquema de posibles mecanismos de entrada viral	27
Figura 4: Transmisión de célula a célula del HTLV-1	29
Figura 5: Representación esquemática de la infección por HTLV-1	35
Figura 6: Distribución geográfica mundial de la infección por HTLV-1.....	44
Figura 7: Modelo hipotético de la distribución epidemiológica del HTLV-1	45
Figura 8: Mapa de distribución geográfica de los subtipos de HTLV-1	48
Figura 9: Diagrama de flujo de los artículos incluidos basados en el esquema PRISMA.....	58
Figura 10: Mapa de prevalencia de HTLV-1 en América del Sur	63
Figura 11: Mapa de prevalencia de HTLV-1 de México, Centroamérica y el Caribe	65
Figura 12: Seroprevalencia de VIH, VHC, VHB y Sífilis (2012-2017)	84
Figura 13: Algoritmo diagnóstico de la LLTA	93
Figura 14: Modelo de prevención de la Transmisión Materno Infantil del HTLV-1	101
Figura 15: Esquema del diagnóstico de LLTA	122

Anexo 6:

Índice de Tablas:

Tabla 1: Datos epidemiológicos de prevalencia de HTLV-1 en América Latina	73
Tabla 2: Casos de LLTA reportados en América Latina.....	75
Tabla 3: Casos de PET/MAH reportados en países de América Latina	78
Tabla 4: Seroprevalencia HTLV I/II en el periodo 2012-2017 y tipos de donación	85
Tabla 5: Seroprevalencia de VIH, VHC, VHB y Sifilis (2012-2017)	86
Tabla 6: Serie de casos de LLTA del Hospital Heriberto Pieter (2014-2017).....	90