

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA LOS VIRUS HTLV-I/II EN PACIENTES LEUCÉMICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”, CUMANÁ, VENEZUELA

SEROPREVALENCE OF ANTIBODIES AGAINST HTLV-I/II VIRUSES IN LEUKEMIA PATIENTS OF UNIVERSITY HOSPITAL “ANTONIO PATRICIO DE ALCALA” CUMANÁ, VENEZUELA

JORZY CEDEÑO¹, ANTONIO MALDONADO¹, YOLEIDA RODRÍGUEZ¹,
OSWALDO TOVAR², NELSON MALAVÉ³

¹Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Bioanálisis, Cumaná, estado Sucre, Venezuela. ²Laboratorio de la Unidad de Banco de Sangre del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. ³Laboratorio de la Unidad de Banco de Sangre del Hospital “Santos Aníbal de Dominicci”, Carúpano, estado Sucre.
E-mail: jorzced@hotmail.com

RESUMEN

Se evaluó la seroprevalencia de los virus linfotrópicos de células T (HTLV- I/II) en 80 pacientes leucémicos de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 10 y 90 años, que accedieron de forma voluntaria a participar en la investigación, procedentes de la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” en Cumaná, estado Sucre, Venezuela, conducida durante el periodo mayo 2007 a mayo 2008. Se obtuvo información básica de cada paciente por medio de una encuesta, y se determinó la presencia de anticuerpos (IgM e IgG) anti-HTLV-I/II en sangre mediante el análisis de inmunoensayo indirecto (ELISA). Los resultados evidenciaron la presencia de anticuerpos anti-HTLV-I/II en tres pacientes, lo cual representó una prevalencia de la infección del 3,75%. Dos pacientes infectados con HTLV-I/II se ubicaron en el grupo 31 a 50 años de edad, pertenecientes al género masculino y con hepatomegalia. Los tres presentaron hábitos heterosexuales y habían recibido transfusiones sanguíneas y tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio. Además, dos pertenecieron al grupo étnico mestizo y uno al indígena, y la mayoría con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). La prevalencia del HTLV-I/II en los pacientes leucémicos evaluados pudiera indicar que la morbilidad por estos virus es importante en la región.

PALABRAS CLAVE: Virus HTLV-I/II, anticuerpos, pacientes, leucemia.

ABSTRACT

Seroprevalence of the lymphotropic viruses of T-cells HTLV-I/II was evaluated in 80 patients with leukemia, of both sexes, between 10 and 90 years old. These patients came from the Hematology service of the University Hospital “Antonio Patricio de Alcalá”, in Cumaná, Sucre state, Venezuela, and voluntarily participated in this research, conducted between May 2007 and May 2008. Each patient filled out a survey and a blood sample was taken to determine the presence of antibodies (IgM and IgG) anti-HTLV-I/II by means of ELISA test. The results show the presence of antibodies anti-HTLV-I/II in three patients, which represents a 3.75% prevalence of the infection. Two patients were males between 31 and 50 years old with hepatomegaly. All three had heterosexual tendencies and had been receiving blood transfusions and chemotherapy at the time of the study. In addition, two of them were of mixed race and one was indigenous, most were diagnosed with acute (lymphoblastic/ lymphocytic) leukemia (ALL). The prevalence of HTLV-I/II in the patients with leukemia evaluated, appears to indicate that the morbidity by these viruses is important in this region.

KEY WORDS: Viruses HTLV-I/II, antibodies, patients, leukemia

INTRODUCCIÓN

Los virus linfotrópicos de células T tipo I/II fueron los primeros retrovirus identificados en seres humanos. Poiesz *et al.* (1980) aislaron por primera vez el virus linfotrópico de células T humanas de tipo I (HTLV-I) y Kalyanaraman *et al.* (1982) el HTLV tipo II. Estos virus pertenecen a la familia Retroviridae, sub-familia Oncovirinae y están relacionados entre si con un 60% de

homología entre las secuencias de nucleótidos (Murphy *et al.* 1995). El HTLV-I y el HTLV-II tienen tropismo para los linfocitos TCD4⁺ y TCD8⁺ (Vrieling y Reesink 2004).

El material genético está constituido por dos moléculas idénticas de ARN de cadena simple y de polaridad positiva, que contienen una enzima transcriptasa reversa que permite la síntesis del ADN proviral a partir del

genoma vírico tras la infección de la célula huésped. El genoma viral contiene tres genes principales: *gag*, *pol* y *env*, que codifican proteínas estructurales de la nucleocápside, transcriptasa reversa y glicoproteínas de la envoltura, respectivamente. Además posee los genes *tax* y *rex*, los cuales son fundamentales para la replicación viral, así como para la proliferación y transformación neoplásica de los linfocitos TCD4⁺ (IARC 1996).

Cuando el ADN proviral se integra al ADN del linfocito T puede permanecer en él largo tiempo e inducir una transformación e inmortalización de éstas células por la expresión continua del gen vírico *tax*. Cuando estos eventos ocurren en la médula ósea, y en otros órganos hematopoyéticos, hay aumento incontrolado de células inmaduras (blastos) que invaden progresivamente la médula ósea interfiriendo negativamente en la generación de células normales, alterando sus funciones, lo que conlleva al desarrollo de la leucemia (Ruiz y San Miguel 1996, Collier y Oxford 2000).

El HTLV-I es endémico en el suroeste de Japón, sureste de los Estados Unidos, en Melanesia, en ciertas regiones de África, Sur América y especialmente en la cuenca del Caribe (CDC 1993). En 1996, la agencia internacional de investigación sobre el cáncer estimó que posiblemente existían entre 15 y 20 millones de infectados en todo el mundo, aunque esta cifra debe ser mayor actualmente (IARC 1996).

El HTLV-II por su parte, tiene una mayor prevalencia (80% de seropositividad) entre los consumidores de drogas intravenosas en los Estados Unidos y Europa, también es endémico en poblaciones Amerindias de América del Sur y Central, por lo que se ha estimado entre 11 y 20 millones de personas infectadas con HTLV-II en todo el mundo (Khabbaz *et al.* 1992).

En Latinoamérica la prevalencia de infección para HTLV-I/II está entre 1 a 2% (Murray 2000) y en Venezuela, según estudios realizados por Merino *et al.* (1984), está entre 1,3 y 13,5%. Se han realizado estudios de HTLV-I/II en varias regiones de Venezuela como Caracas (León *et al.* 2001, Ball *et al.* 2004), Carabobo (Azocar *et al.* 1984), Zulia (Hassanhi 1998), Bolívar (Echeverría *et al.* 1993) y Nueva Esparta (Castro y Echeverría 1998), pero en el estado Sucre no existe información sobre la presencia de este virus, lo que motivó evaluar la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus HTLV-I/II en una población de pacientes leucémicos de la región de Cumaná, estado Sucre y relacionarlos con factores epidemiológicos, clínicos y otros datos de interés.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se realizó un estudio transversal-descriptivo en una población de 80 pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA) en Cumaná, estado Sucre, entre mayo de 2007 y mayo de 2008.

Los pacientes, de ambos género y entre 10 y 90 años de edad, que aceptaron participar en el estudio, se les informó sobre los objetivos y alcance del trabajo tomando en cuenta las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en grupos humanos y la declaración de Helsinki (1964).

Extracción y almacenamiento de las muestras

A cada paciente leucémico se le extrajo 5 mL de sangre por punción venosa, previa asepsia, y vertida en tubos estériles sin anticoagulante. Se dejaron en reposo por 10 a 15 min y luego centrifugados a 3.500 rpm por 10 min. Los sueros obtenidos se colocaron inmediatamente en tubos estériles y fueron enviados al laboratorio para la determinación de anticuerpos anti HTLV-I/II, o conservados a -20°C hasta el momento de su análisis.

Determinación de anticuerpos totales (IgM e IgG) contra el HTLV I/II

Se empleó el estuche comercial Anti-HTLV-I/II, DIMA, Diagnostika CA, USA, y el procedimiento se realizó de acuerdo a las indicaciones del fabricante. En resumen, se agregaron 200 µL del diluyente de la muestra a todos los pozos de las tiras a utilizar excepto a los correspondientes al blanco y controles; a estos últimos se agregaron 200 µL de solución control negativo y positivo. Luego se agregaron 10 µL de las muestras a cada pozo más 50 µl del diluyente ensayo, se cubrió la placa con una lámina adhesiva para incubar por 45 min a 37°C. Posterior a esto, se retiró la placa y se procedió a lavar 5 veces en un equipo automatizado (Multi Wash II, Triocontinent, USA). Después se agregaron 100 µL del conjugado en todos los pocillos, menos al blanco, se cubrió con una lámina adhesiva nueva y se incubó por 45 min a 37°C. Después de lavar los pocillos se agregaron 100 µL del sustrato y se incubó por 15 min en oscuridad a temperatura ambiente. Finalmente se dispensaron en cada pozo 100 µL de solución de parada (ácido sulfúrico 2M) para detener la reacción y se procedió a leer las

absorbancias a 450 nm en un lector de microplacas (ELx800, Bio Tek, USA).

Análisis de datos

Los resultados obtenidos en el estudio, se presentan en tablas de distribución porcentual y se analizaron mediante estadística descriptiva. Para el cálculo del porcentaje de prevalencia del HTLV-I/II en pacientes leucémicos, se aplicó la siguiente fórmula (Tapia 1995):

Prevalencia = N° de casos positivos x 100/Total de la población estudiada

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 80 muestras de sueros provenientes de los individuos leucémicos, se detectaron 3 (3,75%) casos con anticuerpos anti HTLV-I/II. La prevalencia de infección (HTLV-I/II) encontrada fue similar a las reportadas en Venezuela por Ball *et al.* (2004), quienes de un total de 80 pacientes evaluados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas Venezuela, en conjunto con la unidad de Hemato-Oncología del MSDS con lesiones cutáneas de linfoma primario o secundario, se encontraron 4 casos (5,0%) con LLTA asociados al HTLV-I/II.

Estudios realizados en otros estados de Venezuela, como el de Merino *et al.* (1984) en Caracas, Amazonas y Zulia, el de Echeverría *et al.* (1993) en áreas indígenas, y el de Castro y Echeverría (1998) en la Isla de Margarita, han reportado prevalencias de 1-13%, 25% y 2,5%, respectivamente. Lo que demuestra la heterogeneidad de las prevalencias del HTLV-I/II entre los estados del mismo país. Esto también ocurre entre países, por ejemplo Cuba ha reportado una prevalencia del 0,32% (Lubián *et al.* 1998) y Chile del 48% (Cabrera *et al.* 2003).

La Tabla 1 expresa la distribución porcentual del HTLV-I/II según la edad en los pacientes estudiados, donde se muestra un caso (1,25%) para el HTLV-I/II en el grupo de 10-30 años, y dos casos (2,50%) en el de 31-50 años. Aunque Couroucé *et al.* (1999) sugirieron que la infección por HTLV-I/II puede ocurrir en personas de todas las edades, ellos encontraron que la mayoría de los diagnósticos positivos a este virus se ubicó en el grupo de edad 30-50 años, concordando con los datos obtenidos en esta investigación. Igual hallazgo, en el mismo grupo de edad, lo obtuvieron Cabrera *et al.* (1994) en Chile.

La distribución porcentual de HTLV-I/II en los

pacientes leucémicos estudiados según el grupo étnico (Tabla 1) muestra que dos de los tres pacientes pertenecieron a la mestiza, y solo uno a la indígena. Este hecho demuestra distribución heterogénea de estos virus, que va desde zonas desarrolladas entre individuos de la población blanca en general o los descendientes de africanos, hasta regiones indígenas escasamente modificadas por fenómenos migracionales y modernos (Murphy *et al.* 1999).

Tabla 1. Prevalencia del HTLV-I/II según edad, grupo étnico, género y preferencia sexual en pacientes leucémicos. Consulta de Hematología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" en Cumaná, estado Sucre, mayo 2007 a mayo 2008.

	PACIENTES LEUCÉMICOS				
	HTLV-I/II positivos		HTLV-I/II negativos		Total
	n°	%	n°	%	
Edad (años)					
10 - 30	1	1,25	21	26,25	22
31 - 50	2	2,50	9	11,25	11
51 - 70	0	0,00	33	41,25	33
71 - 90	0	0,00	14	17,50	14
Total	3	3,75	77	96,25	80
Grupo Étnico					
Blanca	0	0,00	30	37,50	30
India	1	1,25	12	15,00	13
Mestiza	2	2,50	35	43,75	37
Total	3	3,75	77	96,25	80
Género					
Femenino	1	1,25	27	33,75	28
Masculino	2	2,50	50	62,50	52
Total	3	3,75	77	96,25	80
Inclinación Sexual					
Homosexual	0	0,00	1	1,25	1
Heterosexual	3	3,75	76	95,00	79
Total	3	3,75	77	96,25	80

Estudios serológicos realizados en la región Sudoeste del Japón y en poblaciones con ancestros africanos en las islas del Caribe, demostraron que el HTLV-I es endémico en esas regiones, en cambio, el HTLV-II posee una distribución mundial muy diferente al del HTLV-I, ya que es endémico de tribus amerindias de América del Sur y Central y su seroprevalencia puede alcanzar niveles de hasta 30%, así como también en pigmeos africanos del Zaire y Camerún (IARC 1996).

En Venezuela, la infección por estos virus, ha sido demostrada en miembros de la tribu de indios Yaruros que habitan en el sudeste del país, en el límite con Colombia,

encontrando portadores del HTLV-II en un 12%; además, han sido localizados en la etnia de los Guajibos que emigraron hacia sus asentamientos venezolanos en Puerto Ayacucho y en el estado Bolívar, con una prevalencia del virus de un 25%, mucho más elevada que la hallada en los Yaruros (Echeverría *et al.* 1993).

Se observó una tendencia de infección por HTLV-I/II en el género masculino (2,50%) de los pacientes leucémicos estudiados (Tabla 1). Esta inclinación se asemeja a lo reportado por Rodríguez *et al.* (2005), en el estado Carabobo, quienes de 420 pacientes HTLV-I/II evaluados, el 84,2% pertenecieron al género masculino; igualmente, Hassanhi, (1998) en Maracaibo, Venezuela, encontró un predominio por el género masculino en 13 pacientes estudiados con HTLV-I/II, de los cuales 9 fueron hombres representando el 69,2%.

Cortes *et al.* (1999) señalaron que la mayoría de los grupos de pacientes infectados por el HTLV-I/II estudiados incluyen preponderantemente pacientes masculinos. Sin embargo, aun no se han podido establecer datos concluyentes sobre esta susceptibilidad en hombres.

La mayoría de los pacientes leucémicos en este estudio positivos a anticuerpos anti HTLV-I/II (3,75%), afirmaron poseer una conducta heterosexual. Se cree que la transmisión del HTLV-I/II puede ocurrir tanto por contacto heterosexual como homosexual a través de las secreciones genitales y semen de personas infectadas (Stuver *et al.* 1993).

Castro y Echeverría (1998) en un estudio realizado en la Isla de Margarita, Venezuela, en muestras de grupos epidemiológicamente importantes para su transmisión, donde examinaron sueros de 141 trabajadoras sexuales y 40 hombres homosexuales, encontraron que la seroprevalencia de infección por el HTLV-I/II fue de 2,5%, que correspondió a un individuo homosexual, quien manifestó no haber utilizado protección durante sus prácticas sexuales. Además, en otro estudio realizado en la Costa de Marfil y Zaire por Wiktor *et al.* (1990), se encontró una alta prevalencia de infección (6,7%) en prostitutas. Ambos trabajos sugieren que los contactos sexuales podrían vehicular la infección de esta enfermedad.

En cuanto al uso de transfusiones sanguíneas por parte de los pacientes leucémicos estudiados (Tabla 2), se observó que dos de los tres casos seropositivos a HTLV-I/II la recibieron. Dado que estos pacientes habían requerido de continuas transfusiones, no se descarta la

posibilidad de que esta haya sido la vía de transmisión, a pesar de que en este estudio no se determinó.

Tabla 2. Prevalencia del HTLV-I/II, en pacientes leucémicos de acuerdo a la administración de transfusiones y tratamiento quimioterapéutico. Consulta de hematología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" en Cumaná, estado Sucre. Mayo 2007 a mayo 2008.

	PACIENTES LEUCÉMICOS				Total
	HTLV-I/II positivos		HTLV-I/II negativos		
	n°	%	n°	%	
Transfusión					
No	1	1,25	32	40,00	33
Si	2	2,50	45	56,25	47
Total	3	3,75	77	96,25	80
Tratamiento Quimioterapéutico					
No	1	1,25	30	37,50	31
Si	2	2,50	47	58,75	49
Total	3	3,75	77	96,25	80

Los virus HTLV-I/II, están fuertemente asociados a las células linfoides de personas portadoras crónicas asintomáticas pudiendo transmitir la infección mediante transfusiones, especialmente por ó a través de componentes celulares con poco tiempo de almacenamiento y por lo tanto poner en riesgo la salud de aquellos pacientes receptores de transfusiones. Algunos reportes han revelado que del 5 al 10% de la infección por el HTLV-I/II en la población Japonesa pueden ser atribuidos a la transmisión por transfusión (Gout *et al.* 1990). En Estados Unidos donde el HTLV-I/II no es endémico, la transfusión puede ser la vía más significativa para introducir la infección en grupos sanos, aun cuando el número de individuos con riesgo de adquirir la infección por esta ruta es bajo (Manns y Blattner 1991).

Resulta difícil precisar cuántas personas desarrollan la enfermedad una vez infectadas por una transfusión. Esta dificultad se debe a lo prolongado del período de incubación y a la corta supervivencia de buena parte de los pacientes que reciben transfusiones, como consecuencia de su enfermedad de base. Sin embargo, se ha reportado el rápido desarrollo de la hemopatía después de la infección postransfusional con el HTLV-I/II (Gout *et al.* 1990).

En el periodo estudiado se pudo constatar que de los tres casos seropositivos a HTLV-I/II dos estuvieron en tratamiento quimioterapéutico para el momento del estudio (Tabla 2), pero a pesar de ello, estos pacientes

fallecieron al agravarse su cuadro clínico. De manera similar ocurrió en Cuba, a una mujer de 38 años de edad, con diagnóstico clínico, histológico e inmunológico de leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA), en donde, a pesar de la quimioterapia empleada, falleció como consecuencia de esta enfermedad algunas semanas después del diagnóstico definitivo (Muñio *et al.* 2003).

Tabla 3. Prevalencia del HTLV-I/II, según tipo de leucemia y clínica en los pacientes estudiados. Consulta de Hematología del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" en Cumaná, estado Sucre, mayo 2007 a mayo 2008.

Tipo de Leucemia	PACIENTES LEUCÉMICOS				Total
	HTLV-I/II positivos		HTLV-I/II negativos		
	n°	%	n°	%	
LLA	2	2,50	30	37,50	32
LLC	1	1,25	8	10,00	9
LMA	0	0,00	14	17,50	14
LMC	0	0,00	22	27,50	22
Tricoleucemia	0	0,00	3	3,75	3
Total	3	3,75	77	96,25	80
Clínica					
Dolor óseo	2	2,50	49	61,25	51
Fiebre	2	2,50	41	51,25	43
Lesión en Piel	2	2,50	31	38,75	33
Esplenomegalia	1	1,25	15	18,75	16
Hepatomegalia	2	2,50	14	17,50	16
Adenopatías	1	1,25	12	15,00	13

LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LLC= Leucemia Linfoide Crónica; LMA= Leucemia Mieloide Aguda; LMC= Leucemia Mieloide Crónica.

Los tipos de leucemia que se presentaron en los pacientes positivos a Acs anti HTLV-I/II fue la leucemia linfoide aguda (2,50%) y la leucemia linfoide crónica (1,25%) (Tabla 3). Los virus HTLV-I/II están asociados a las células linfoides de personas portadoras, por lo que en este estudio, las patologías neoplásicas halladas pudieran estar asociadas a estos retrovirus humanos.

Cuando un individuo se contagia con HTLV-I tiene de 0,1 a 5% de probabilidad de padecer una enfermedad maligna en donde los linfocitos T (especialmente los TCD4⁺) sufren un proceso de integración monoclonal, que puede llevar al desarrollo de la Leucemia / Linfoma de Células T del adulto (LLTA). La LLTA es una enfermedad linfoproliferativa de las células T y se pueden reconocer cuatro formas clínicas de la enfermedad: aguda, crónica, linfoma y latente. En todos los casos, sólo las células malignas contienen ADN proviral del HTLV-I (Tsukasaki *et al.* 1993). Shimomaya *et al.* (1991), en su casuística de 818 casos en Japón encontraron que 57% presentó la forma aguda y 18,5% la forma crónica. En un estudio

realizado en Chile por Cabrera *et al.* (1994), observaron 46% con la forma aguda y 15% de los casos con la forma crónica.

Igualmente si un individuo se contagia con HTLV-II las enfermedades que pudiera desarrollar también están relacionadas a un tipo de Leucemia (tricoleucemia) conocido como leucemia de células peludas, aunque debido a la baja virulencia del HTLV-II con respecto al HTLV-I, las manifestaciones clínicas son poco frecuentes (CDC 1993).

De acuerdo a las manifestaciones clínicas presentes en los pacientes con HTLV-I/II (Tabla 3), se puede decir que la mayoría presentó dolores óseos, fiebre, lesiones en la piel y hepatomegalia, representadas todas con un 2,50%. Estas características clínicas son similares a las descritas en Japón, el Caribe y en otros países sudamericanos (Yamaguchik 1994, Muñio *et al.* 2003, Cabrera *et al.* 2003). Sin embargo, no se pueden atribuir estas manifestaciones al virus HTLV-I/II, debido a que son síntomas clínicos generales de la enfermedad (Ruiz y San Miguel 1996).

La presencia del HTLV-I/II en una frecuencia importante en la población de leucémicos estudiada, hace que éste se considere un factor de morbilidad fundamental, que puede acarrear daños severos en la calidad de vida de estos pacientes, de allí, la importancia de evaluar la presencia del HTLV-I/II de manera rutinaria en las consultas hematológicas, lo cual permitiría conocer el verdadero grado de infección del virus en dicha población y estudiar los factores epidemiológicos que puedan estar asociados. En este estudio se pudo detectar la presencia del virus en los pacientes leucémicos, el cual, cobra importancia no solo por su hallazgo si no porque sirve de alerta al evidenciar que dicho retrovirus circula en nuestro medio. Es por esta razón que sería de gran interés continuar este tipo de estudio, pero con un mayor número de pacientes leucémicos lo que permitiría corroborar los hallazgos de este trabajo e ir acumulando información importante sobre la epidemiología de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La prevalencia del HTLV-I/II encontrada en los pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de hematología del HUAPA de Cumaná, se corresponde con estudios previos realizados en el país y pareciera indicar que la morbilidad por esta causa es importante en la región.

Aun cuando se conocen varias vías de transmisión (relaciones sexuales, transfusiones) del virus HTLV-I/II, en este estudio no se pudo precisar cuál de ellas fue la causa principal del contagio en los pacientes.

El espectro clínico presentado por los pacientes leucémicos infectados con HTLV-I/II es similar al descrito en países del Caribe y suramericanos. Los virus HTLV-I/II se encontraron más asociado a las leucemias linfoides que a las leucemias mieloides.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal que labora en el laboratorio del Banco de Sangre y en la consulta de Hematología del Hospital Universitario "Antonio Patricio Alcalá" en Cumaná, estado Sucre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZOCAR J., LINARES J., ESSEX M. 1984. Distribución de anticuerpos contra el virus de leucemia linfocítica T humana en adultos sanos de la población venezolana. *Act. Cientif. Venez.* 36:170-172.
- BALL E., MORENO Y., ORDOÑES Y., MORALES M. 2004. Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo I, presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura. *Rev. Dermat. Venez.* 42:2-6.
- CABRERA M., GRAY A., CARTIER L., ARAYA F., HIRSH T., GREAVES M. 1994. Simultaneous adult T-cell leukemia/lymphoma and sub-acute polyneuropathy in a patient from Chile. *Leukemia*, 5:350-353.
- CABRERA M., MARINOV N., GUERRA C. 2003. Síndromes linfoproliferativos crónicos en Chile. Estudio prospectivo de 132 casos. *Rev. Méd. Chile.* 131:291-298.
- CASTRO E., ECHEVERRÍA G. 1998. Seroprevalencia de HTLV-I/II en hombres gays y trabajadoras sexuales de la Isla de Margarita, Venezuela. *Rev. Med. Soc. Bras. Trop.* 31:391-393.
- CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND THE USPHS WORKING GROUP). 1993. Working Group. Guidelines for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) and Type II (HTLV-II). *Ann. Int. Med.* 118:448-454.
- COLLIER L., OXFORD J. 2000. Viruses and cancer in humans. En: Collier L, Oxford J. *Human Virology*. Oxford: Oxford University Press. 49-56.
- CORTÉS A., BELTRÁN M., GALLEGGO G. ISAZA L. 1999. Estudio prospectivo seroepidemiológico de infección por el virus linfotrópico humano I y II (HTLV-I/II) en donantes de sangre de áreas colombianas endémicas. *Rev. Med. Colomb.* 30:19-25.
- COUROUCÉ A., PILLONNEL J., SAURA C. 1999. Screening of blood donations for HTLV I/II. *Transact. Med. Retroviruss.* 13:267-274.
- ECHEVERRÍA G., LEÓN M., NOYA O., GALLO D., BIANCO N. 1993. First description of endemic HTLV-II infection among Venezuelan Amerindians. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 6:1368-1372.
- GOUT O., BAULAC M., GESSAIN A., SEMAH F., PÉRIES J. 1990. Rapid development of myelopathy alters HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *Neng. J. Med.* 322:383-388.
- HASSNI M., RIVERA S., WEIR M. J., ALCALÁ M., GONZÁLEZ M. 1998. Infección por virus linfotrópico T humano (HTLV-I/II) en pacientes del banco de sangre e indígenas Bari, Maracaibo, Edo. Zulia, Venezuela. *Kasmera.* 26:1- 8.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). 1996. Summaries and Evaluations: Human T-cell lymphotropic viruses: HTLV-I/II, 67:261-263.
- KALYANARAMAN V., SARNGADHARAN M., ROBERT-GUROFF M. 1982. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science.* 281:571-573.
- KHABBAZ R., ONORATO I., CANNON R. 1992. Seroprevalence of HTLV-I and HTLV-II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N. Engle. J. Med.* 326:375-380.
- LEÓN G., QUIRÓZ A., HUNG M. 2001. Virus Linfotrópico de Células T (HTLVI/II) en donantes de sangre.

- Rev. Soc. Venez. Hematol. 1:144.
- LUBIÁN A., DÍAZ H., SILVA E., PÉREZ M., CRUZ O., DE LA FUENTE J. 1998. Seroprevalencia de la infección por HTLV-I en diferentes grupos de riesgo estudiados en Cuba. *Rev. Cubana. Med.* 37:199-204.
- MANN S A., BLATTNER W. 1991. The epidemiology of the human T-Cell lymphotropic virus type I and type II: Etiologic role in human disease. *Transfusion.* 31:667-75.
- MERINO F., ROBERT- GURROF M., CLARK J. BLATTNER W., GALLO R. 1984. Natural antibodies to human T cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int. J. Cancer.* 34:501-506.
- MUÑO J., DÍAZ H., CASTRO R., NAVEA L., RODRÍGUEZ I. 2003. Leucemia/linfoma T del adulto. Primer caso en Cuba. *Rev. Cubana Med.* 42:32- 45.
- MURPHY E., FAUQUET C., BISHOP D. 1995. *Virus taxonomy: Sixth report of the international committee on the taxonomy of viruses.* New York: Sprinyer-Verlang.
- MURPHY E., WATANABE K., NASS C., WILLIAMS A., NEMO G. 1999. Evidence among blood donors for a 30 year old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *J. Infect. Dis.* 180:1777-1783.
- MURRAY P. 2000. *Microbiología Médica. Segunda Edición.* Harcourt Brace.
- POIESZ B., RUSCETTI F., GAZDAR A., MINNA J., GALLO R. 1980. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with coetaneous T - cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79:7415-7419.
- RODRÍGUEZ N., ROJAS O., SALAZAR A., SÁNCHEZ C., DI PASCUALE E. 2005. Anticuerpos anti HTLV I / II y otros marcadores serológicos en donantes de siete Bancos de Sangre de la Ciudad de Valencia, Edo. Carabobo. XIV Congr. Societ. Venez. Medic. Inter.
- RUIZ A., SAN MIGUEL J. 1996. *Actualización en leucemias.* DF: Editorial Médica Panamericana. México.
- SHIMOMAYA AND MEMBERS OF THE LYMPHOMA STUDY GROUP. 1991. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br. J. Hematol.* 79:428-437.
- STUVER S., TACHIBANA N., OKAYAMA A., SHIOIRI S., TSUDA K. 1993. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J. Infect. Dis.* 167:57-65.
- TAPIA G. 1995. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. *Med. Clin.* 105:216.
- TSUKASAKI K., LKEDA S., MURATA K., MAEAD T., ATOGAMI S. 1993. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk. Res.* 17:157- 166.
- VRIELINK H., REESINK H. 2004. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. *Transfusion. Med. Rev.* 18:1-6.
- WIKTOR S., PIOT P., MANN J., NZILAMBI N., VERCAUTEREN G. 1990. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) among female prostitutes in Kinshasa, Zaire. *J. Infect. Dis.* 161:1073- 1077.
- YAMAGUCHIK K. 1994. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet.* 343:213-216.
- ZEHENDER G., MERONI L., PICONI S., PARRAVICINI C., CLERICI M. 1995. Frequent detection of antibodies against HTLV antigens in patients with AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. *AIDS. Rev. Hum. Retroviruses.* 11:823-8277.