

REVISIÓN



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):107-113

Infección por el virus linfotrópico de células T humano en España – 30 años de evolución (1986-2016)

Beatriz Esparza-Echevarría^a, Vicente Soriano-Vázquez^b

(a) *Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Medicina. Leioa, Bizkaia*

(b) *Universidad Autónoma de Madrid y Hospital Universitario La Paz, Madrid*

Recibido el 2 de mayo de 2017; aceptado el 6 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Infección Virus Linfotrópico de células T humano.
HTLV-1/ HTLV-2/ HTLV-3/ HTLV-4.
Evolución 1986-2016.
España.

Resumen:

Los retrovirus humanos constituyen un grupo de virus que infectan a vertebrados y en los que pueden ocasionar enfermedades. El virus linfotrópico de células T humano (*Human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) pertenece a la familia Retroviridae y se han descrito hasta la fecha cuatro variantes filogenéticas: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4.

En el año 1986 se analizó la frecuencia de anticuerpos naturales al retrovirus HTLV-1 en España. Durante 30 años de estudio, se han encontrado 327 personas portadoras de la infección.

Respecto a la infección HTLV-2 se detectaron los 2 primeros casos en el año 1990. Desde entonces y hasta diciembre del 2016, se han hallado 793.

Hasta el presente, no hay evidencia de la existencia en el Estado, de infección por los retrovirus HTLV-3 y HTLV-4.

La infección por HTLV constituye un desafío que requiere permanecer expectantes.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Human T lymphotropic Virus Infection.
HTLV-1/ HTLV-2/ HTLV-3/ HTLV-4 Viruses-
1986-2016 years evolution.
Spain.

Infection with the human T-cell lymphotropic virus in Spain - 30 years of evolution (1986-2016)

Abstract:

The Human Retroviruses are a group of viruses that infect vertebrates and that can result in disease.

The human T-cell lymphotropic virus (Human T-cell lymphotropic virus HTLV) belongs to the Retroviridae family and have been described to date, four variants phylogenetic relationships: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4.

In the year 1986 was first analyzed the frequency of natural antibodies to the retrovirus HTLV-1 in Spain. During 30 years of study, 327 people have been found to be carriers of the infection.

With regard to the HTLV-2 infection, in the year 1990 were detected the first 2 cases in Spain. Since then and until December 2016, 793 have been found.

Up to the present, there is no evidence of the existence in the State, of infection by the retrovirus HTLV-3 and HTLV-4.

The HTLV infection constitutes a challenge that requires remain expectant.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Giza T zelulak birus linfotropikoaren infekzioa. HTLV-1/, HTLV-2/, HTLV-3/HTLV-4. 1986-2016 bilakaera. Espainia.

Infekzioa giza T zelulen birus linfotropikoaren eraginez Espainian – 30 urteko eboluzioa (1986-2016)

Laburpena:

Giza erretrobirusak ornodunak infektatzen dituen birus talde bat dira, eta gaitzak eragin diezazkiekete. Giza T zelulen birus linfotropikoa (Human T-cell lymphotropic virus, HTLV) Retroviridae familiakoa da, eta gaurdaino lau aldaera filogenetiko deskribatu dira: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 eta HTLV-4.

1986. urtean, HTLV-1 erretrobiruserako antigorputz naturalen maiztasuna aztertu zen Espainian. 30 azterketa urtetan, infekzioa daramaten 327 pertsona aurkitu dira.

HTLV-2 infekzioari dagokionez, 1990. urtean, lehendabiziko 2 kasuak detektatu ziren. Ordudanik eta 2016ko abendu arte, 793 aurkitu dira.

Gaurdaino, ez dago ebidentziarik Estatuan HTLV-3 eta HTLV-4 erretrobirusen infekzioari buruzkoak esateko.

HTLV bidezko infekzioa zain geratzea eskatzen duen erronka da.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

El virus linfotrópico de células T humano (Human T-cell lymphotropic virus, HTLV) pertenece a la familia *Retroviridae* y dentro de ella al género *Deltaretrovirus*. Hasta la fecha se han descrito cuatro variantes filogenéticas: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4.

El diagnóstico de la infección por estos retrovirus, se realiza mediante la detección de anticuerpos séricos específicos en las pruebas de cribado que posteriormente se confirman mediante la técnica de Western blot. En ocasiones, se lleva a cabo un estudio de las secuencias genéticas provirales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹.

Retrovirus HTLV-1

El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), primer retrovirus humano, fue identificado en el año 1980 y aislado de un paciente con un linfoma cutáneo. Infecta a los linfocitos T CD4+ y produce su inmortalización. Es considerado como el agente etiológico de la leucemia/linfoma de células T del adulto (adult T-cell leukemia, ATL)² y la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-I (tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy TSP/HAM)³. Los factores que provocan la aparición de estas dos entidades no son del todo conocidos, pero interviene la interacción de componentes genéticos del huésped, entre ellos algunos alelos HLA y elementos del virus⁴.

El HTLV-I tuvo su origen en África, y se considera que por lo menos uno de los tipos víricos llegó a América por

la vía del tráfico de esclavos. La existencia de una zona endémica en Japón se explicaría porque la infección fue llevada por los marineros portugueses que tuvieron contactos en África y Japón durante el siglo XVI. Por otra parte, el hallazgo de una alta prevalencia de anticuerpos séricos para este virus entre los habitantes ainu de Hokkaido, considerados descendientes de las poblaciones nativas pre-agrícolas del norte de Japón, parece indicar que este retrovirus se encuentra en ese país, desde tiempos prehistóricos⁵.

Existe endemidad a este retrovirus en áreas del Caribe⁶. Se han hallado señales de esta infección en fósiles de momias milenarias en Iberoamérica, lo que hace sospechar que la infección podría tener su origen en esta región. Se descarta la posibilidad de que la infección en el área del Caribe y en el territorio continental, pudo haber ocurrido por transmisión desde Europa en tiempos de la conquista española, ya que el estudio serológico de diferentes poblaciones españolas, incluyendo las de las Comunidades Autónomas de Castilla y Andalucía, mostró su negatividad para esta infección vírica⁷. Idéntica observación y conclusión se ha objetivado en las poblaciones portuguesas tanto coloniales como de la península ibérica. Por tanto, es probable que este virus es endémico en los países tropicales y que la infección natural es propia de los mismos⁸.

La transmisión del retrovirus HTLV-1 por vía vertical se efectúa en la etapa perinatal a través de la lactancia; ocurre especialmente en regiones endémicas y cuando el proceso de amamantamiento se lleva a cabo durante

un periodo prolongado. La frecuencia de infección a través de esa vía es alrededor del 20% de los nacidos de madres infectadas⁹.

Sin embargo, la vía de transmisión más frecuente del HTLV-1 en adultos es la sexual o parenteral, mediante transfusiones, inoculación de drogas y en trasplante de órganos^{10,11}.

Se ha propuesto también, la transmisión de este virus a partir de artrópodos hematófagos, por ejemplo mosquitos, debido a la asociación epidemiológica entre la prevalencia de anticuerpos anti-HTLV-I y la presencia de enfermedades tropicales transmitidas por insectos (malaria, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, etc.) En las primeras descripciones de este retrovirus en el Japón se sugirió una posible asociación entre la leucemia del adulto, filariasis y la transmisibilidad vírica por vectores, dada la mayor prevalencia de individuos serológicamente positivos en áreas previamente endémicas de filariasis. Una evidencia adicional que soporta este concepto, es la observación de una alta frecuencia de seropositividad en pacientes con malaria aguda¹².

Se estima que existen aproximadamente 15 millones de personas infectadas por HTLV-1 en todo el mundo, habiendo áreas de elevada endemidad como son África Ecuatorial, Centro y Sudamérica, el sur de Japón, algunas islas del sur del Pacífico y determinadas áreas de Irán. En nativos europeos, excepto en Rumanía, la infección por HTLV-1 es escasa; sin embargo, la frecuencia ha aumentado debido a los emigrantes desde áreas endémicas y a sus contactos sexuales¹³.

En España, en el año 1986 se analizó la prevalencia de anticuerpos naturales a este retrovirus, en donantes de banco de sangre, encontrándose una frecuencia del 0,5% y distribución uniforme en las diferentes regiones del país. Esta baja frecuencia no se corresponde con la alta prevalencia de anticuerpos naturales en diferentes poblaciones de países latinoamericanos como Vene-

zuela, a pesar del estrecho intercambio existente entre las poblaciones españolas y autóctonas desde los tiempos coloniales. Este hecho podría explicarse a que en la población española no existen los vectores de transmisión, como los artrópodos y/o mosquitos hematófagos, existentes en otras áreas, como las del Caribe⁷.

Los bancos de sangre aportan el mayor número de casos diagnosticados de esta infección en España, siendo la fuente de detección anual de más de la mitad de los nuevos casos de infección por HTLV-1 en el país. En el año 2008, se introdujeron los análisis de cribado del HTLV-1 en los bancos de sangre. Anualmente hay en España alrededor de 1.700.000 donaciones de sangre y la seroprevalencia a HTLV-1 es baja, uno por cada 100.000, similar a la encontrada en otros países occidentales, indicativo de no ser una zona endémica de esta infección¹⁴.

El coste de la realización del cribado a la infección por HTLV-1 es bajo considerando el beneficio de la prevención del contagio post-transfusional, por lo que su mantenimiento y en la medida de lo posible su implementación, debería considerarse como una absoluta prioridad de salud pública.

Desde el año 1988 existe en España un registro de casos de personas infectadas por el retrovirus HTLV-1. A pesar de que no es un país endémico para este retrovirus, se han detectado hasta el mes de diciembre del año 2016, 327 personas portadoras de la infección. La incidencia de casos desde el año 1986, es considerablemente superior desde el año 2008, fecha en que se introdujo el análisis de cribado de este retrovirus en los bancos de sangre del Estado y la creciente llegada de inmigrantes y turistas de regiones endémicas¹⁴. En los últimos años, la incidencia de nuevos casos diagnosticados en España es prácticamente estable, alrededor de 20-25 cada año (Figura 1).

De los 327 casos detectados, únicamente el 19% de ellos, son nativos españoles. Concretamente en el año

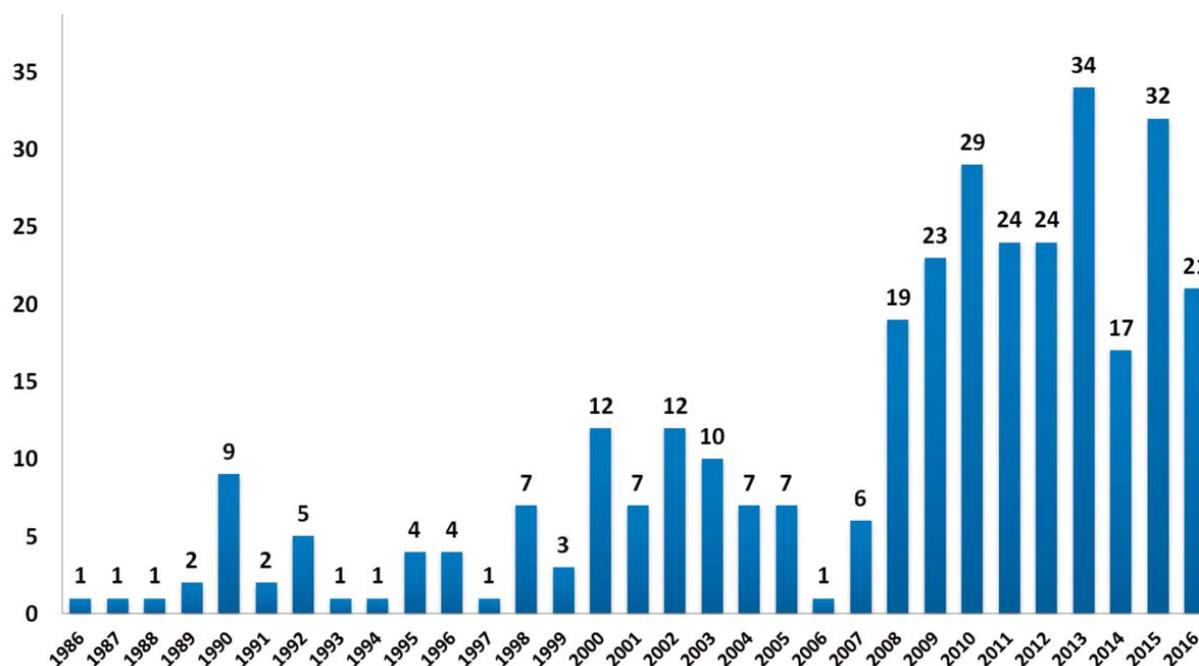


Figura 1. Incidencia de casos de HTLV-1 en España.

2016, se diagnosticaron 21 nuevos casos, 2 nativos, 16 procedentes de América Latina, 2 de África y uno de Rumanía. La edad media del total de casos fue de 41 años, el porcentaje de varones, 39% y el de mujeres, 61%. La localización de casos en España está centrada en Madrid y Barcelona, las grandes áreas donde se concentra la mayor población de inmigrantes, pero hay casos en todas las Comunidades Autónomas.

El mayor número de infectados por este retrovirus en España se halla entre los drogadictos y sus parejas sexuales, así como los pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis C¹⁵.

Aproximadamente, el 15-20% de los sujetos infectados, desarrollará a lo largo de la vida manifestaciones clínicas por esta infección. Del total de los 327 casos de infección, 59 son sintomáticos, 34 presentaron paraparesia espástica tropical (TSP) y 25 ATL. En el año 2016, del total de los 21 casos identificados, 5 de ellos, fueron sintomáticos, 3 con ATL y 2 con TSP¹⁶.

Existen también casos de infección por HTLV-1 en España, entre los inmigrantes provenientes de regiones endémicas y en pacientes que han recibido un trasplante de órganos; concretamente 2 sujetos con trasplante renal y uno de hígado procedentes del mismo donante infectado con HTLV-1, desarrollaron TSP en un periodo menor de 2 años. La rápida aparición de sintomatología, en casos de trasplante de órganos, se debe sin duda, a que la inmunosupresión inducida para evitar fenómenos de rechazo, favorece el desarrollo de la enfermedad en los receptores¹⁴.

Los estudios realizados a nivel nacional sobre la prevalencia de infección por HTLV-1 en España, indican que es estable y baja. Dada la alta tasa de emigración de regiones endémicas, especialmente de Iberoamérica a nuestro país, pudiera darse un aumento de la infección, por lo que es imprescindible permanecer expectantes al devenir de la misma.

Retrovirus HTLV-2

El retrovirus HTLV-2 fue descubierto en el año 1982 y se estima que hay entre 3 y 5 millones de personas infectadas en todo el mundo. La mayor prevalencia se encuentra en América del Norte y Europa Occidental entre en el colectivo de usuarios de drogas por vía endovenosa y sus contactos sexuales. Se han encontrado algunas zonas endémicas en población amerindia, tribus africanas e Irán¹⁷⁻¹⁹.

Los retrovirus HTLV-2 y 1, presentan una considerable homología en cuanto a la estructura del genoma, modo de replicación y propiedades de sus proteínas tanto estructurales como reguladoras. También poseen similitud en las vías de transmisión, la vertical, sexual y la parenteral por compartir agujas contaminadas o a través de sangre u órganos infectados. Para que exista la replicación vírica, debe darse la transmisión entre célula y célula que se produce a través de sinapsis²⁰.

A pesar de este paralelismo entre ambas infecciones, muestran también diferencias. Mientras que el HTLV-1 presenta tropismo por los linfocitos T CD4+, las células diana en el caso del 2, son los linfocitos T CD8+. Existen

desigualdades biológicas que les otorgan distintas propiedades patogénicas y expresión clínica; en el caso del retrovirus HTLV-2, está asociado con una mayor cantidad de linfocitos y plaquetas, pero no es causante de desórdenes hematológicos y únicamente de modo esporádico se le asocia con la mielopatía subaguda²¹.

El HTLV-2 es un virus menos patogénico que el HTLV-1 y las manifestaciones clínicas en los pacientes, son mucho menos frecuentes que en los portadores del HTLV-1 y aparecen más tardíamente; aunque pueden producir cuadros neurológicos similares, la clínica es más larvada. El desarrollo de la enfermedad en sujetos infectados, está vinculado a una carga proviral elevada²².

Los estudios de caracterización molecular de este retrovirus a través de los casos aislados en América del Norte y en Europa, han demostrado la existencia de al menos 2 subtipos denominados HTLV-2a y 2b. En drogadictos de América del Norte predomina la variante HTLV-2a; en Europa, se han encontrado los dos subtipos con diferente distribución geográfica; la variante 2a predomina en el norte y la 2b en el sur²³.

En España, se han hallado hasta diciembre del 2016, 793 casos de infección por HTLV-2, siendo 35 años la edad media de los infectados.

La mayor parte de los infectados por este retrovirus en España, la encontramos en el colectivo de drogadictos por vía parenteral y corresponde a varones, el 76% de los mismos, nativos españoles y pertenecientes a este colectivo actualmente o en el pasado. La diseminación de esta infección se ha producido sobre todo por vía parenteral y un alto porcentaje de los sujetos infectados, están co-infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El único subtipo encontrado en este colectivo de infectados en España, es el HTLV-2 b4. Es de considerar la alta prevalencia de esta infección en sujetos drogodependientes en régimen carcelario y el aumento experimentado en este colectivo en la década de los 90 en España, posiblemente por compartir jeringuillas. En estos últimos años, la seroprevalencia en la población reclusa ha disminuido, probablemente debido a la introducción de medidas preventivas, como el reparto de jeringuillas²⁴.

La incidencia de la infección a lo largo de los años, desde el 1990 hasta diciembre del 2016, difiere en los años, según el consumo de drogas por vía endovenosa y por la realización de cribados activos en población de riesgo. Manifiesta que desde el año 2003, el número de nuevos casos de infección por HTLV-2 comunicados en los últimos años en España está disminuyendo, debido a la reducción en el uso de drogas inyectables en nuestro país y la introducción de medidas preventivas. En el año 2016 únicamente se han detectado 2 casos (Figura 2).

La distribución geográfica de esta infección en España, está concentrada en las grandes ciudades y un alto porcentaje de los sujetos infectados, 84%, presenta también co-infección por VIH²⁵.

Retrovirus HTLV-3 y HTLV-4

En el año 2005 se describieron los retrovirus HTLV-3 y HTLV-4. Fueron encontrados en un pequeño número de

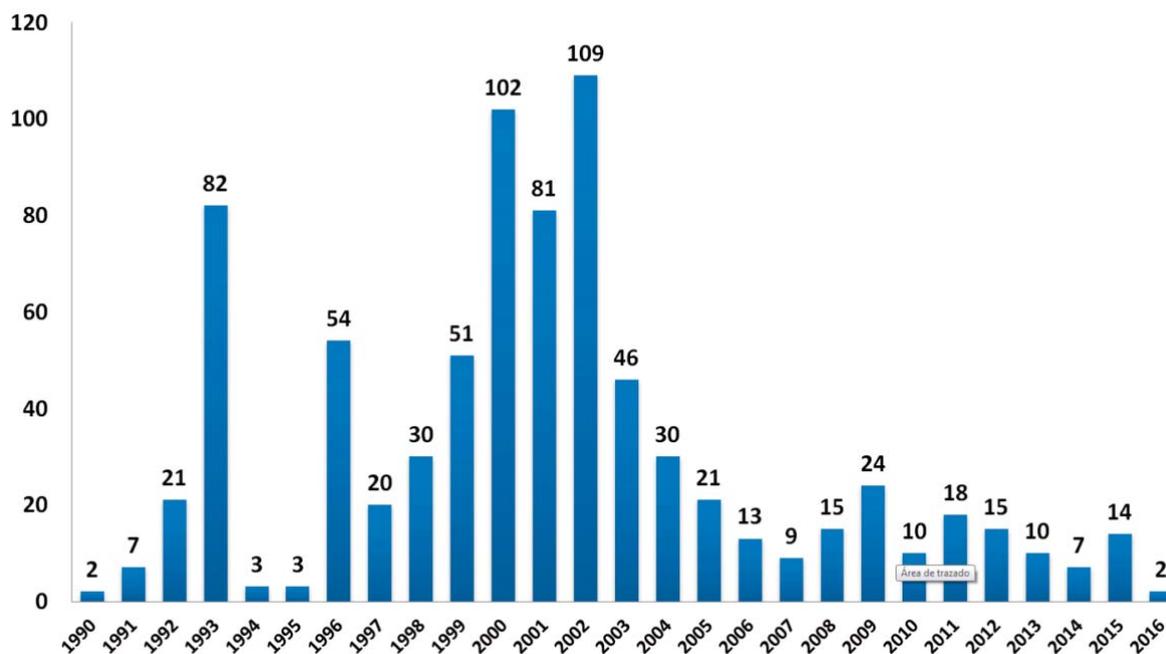


Figura 2. Incidencia de casos de HTLV-2 en España.

individuos asintomáticos en Camerún y no se han asociado enfermedades relacionadas con estas infecciones virales. Estos únicos hallazgos han sido descritos en la región sur de Camerún, un área donde la infección por STLV-3 es endémica para varias especies de primates y existe una alta prevalencia de serología indeterminada para HTLV; no se han publicado estudios de otras poblaciones cercanas, del centro y oeste africano, como Nigeria, Gabón, Congo y Guinea Ecuatorial entre otras, cuyas condiciones son similares a las de Camerún²⁶⁻²⁸.

En España no se han identificado casos de infección a estos retrovirus. Dada su reciente caracterización, es aconsejable realizar una vigilancia epidemiológica, tanto en cuanto a la posible aparición de nuevos casos de infección, como a la asociación entre ésta y alguna enfermedad o manifestaciones clínicas.

Conclusiones

En España, en el año 1986 se analizó la prevalencia de anticuerpos naturales al retrovirus HTLV-1 en donantes de banco de sangre, encontrándose una frecuencia baja. Hasta diciembre del año 2016 se han diagnosticado en España 327 casos, presentando 59 de ellos patologías asociadas. Aproximadamente entre el 15-20% de los sujetos infectados, desarrollará a lo largo de la vida manifestaciones clínicas por esta infección.

El número de casos de infección por el retrovirus HTLV-2 hallados en España desde el año 1990 hasta el mes de diciembre del 2016 es de 793 casos, superior al doble de los infectados por HTLV-1 en menor número de años (Figura 3).

No se han encontrado hasta el presente en nuestro país, indicios de infección al retrovirus HTLV-3 ni HTLV-4.

Anualmente se lleva a cabo en España, la reunión anual del grupo español para el estudio de las infecciones por retrovirus humanos distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, principalmente el VIH-2 y los virus

linfotrópicos de células T humanas (HTLV), especialmente el HTLV-1 y 2 por su gran importancia a nivel epidemiológico y clínico. La infección al primer retrovirus se mantiene estable, a pesar del aumento de inmigrantes procedentes de áreas endémicas y ha disminuido la prevalencia del segundo. Actualmente la infección por HTLV perdura a lo largo de toda la vida, es incurable e intratable. Las reuniones y trabajos colaborativos de diferentes investigadores respecto a la infección, son de gran utilidad, permiten permanecer expectantes y emprender acciones ante cualquier cambio.

Sirva el presente artículo, como llamada de atención y de sensibilización ante un problema que no se ha cerrado en modo alguno y que sigue constituyendo un auténtico desafío dada su intrínseca complejidad y las incalculables consecuencias que una falta de control pudiere desencadenar.

Declaraciones de autoría

Ambos autores, B. Esparza y V. Soriano, son coautores y responsables del artículo por igual. Han aportado ideas, interpretado los hallazgos y revisado los borradores del manuscrito, así como han aprobado la versión final.

Financiación

Trabajo sin financiación.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Fernando Merino Niño (q. e. p. d.) pionero en la investigación de los retrovirus en España, por sus aportaciones en este campo.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- 1 Besson G, Kazanji M. One-step, multiplex, real-time

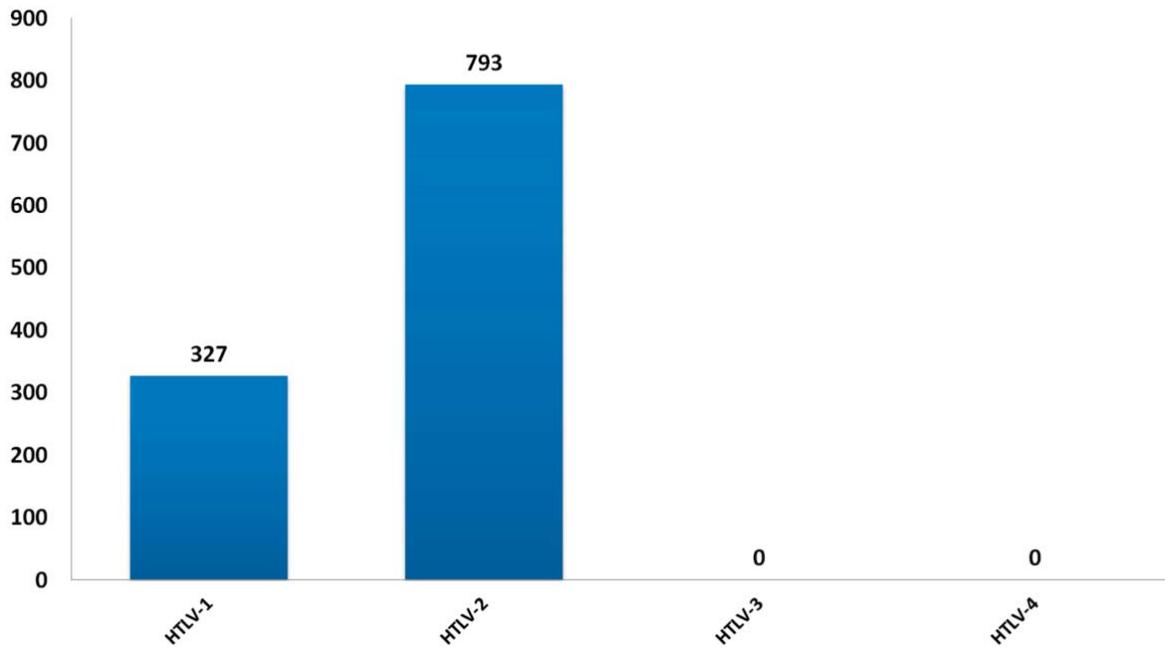


Figura 3. Infección por HTLV en España.

- PCR assay with molecular beacon probes for simultaneous detection, differentiation, and quantification of HTLV types 1, 2 and 3. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1129-35.
- 2 Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, 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 USA.* 1980; 77:7415-9.
 - 3 Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2:407-10.
 - 4 Tattermusch S, Bangham RM. HTLV-1 infection: what determines the risk of inflammatory disease? *Trends in Microbiology* 2012; 20: 494- 500.
 - 5 Gallo RC, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of human T-cell leukemia/lymphoma virus. *Lancet* 1983; 2: 962-3.
 - 6 Merino F, Robert-Guroff M, Clark J, Biondo-Bracho M, Blattner WA, Gallo R. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer* 1984; 34: 501-6.
 - 7 Esparza B, Robert-Guroff M, Blattner WA, Merino F y Gallo RC. Frecuencia de anticuerpos naturales al virus de la leucemia/linfoma de células T del adulto subgrupo I (HTLV-I) en donantes del Banco de Sangre de España. *Inmunología* 1986; 5: 98-9.
 - 8 Larouze B, Schaffar-Deshayes L, Blesonski S, Gaudebout C, Afoutou JM, Couillin Pet al. Antibodies to HTLV-I p24 in African and Portuguese populations. *Cancer Res.* 1985; 46:30s-2s.
 - 9 Li H, Biggar RJ, Miley W J, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to- child transmission of HTLV type 1. *J Infect Dis.* 2004; 190: 1275-8.
 - 10 Esparza B, Santamaria JM, Miguel F, Saenz de Ugarte JR, Aizpiri J, Merino F. HTLV-I infection in high-risk groups in Vizcaya, northern Spain. *AIDS Res.* 1991; 7: 569-70.
 - 11 Nagamine Y, Hayashi T, Kato Y, Horiuchi Y, Tanahashi N. HTLV-1-associated myelopathy manifesting shortly after living-donor renal transplantation. *Intern Med.* 2015; 54: 75-8.
 - 12 Merino F, Layrissé Z, Gody G. Immunoregulatory alterations in plasmodium-falciparum and plasmodium vivax infections. *Tropical Medicine and Parasitology* 1986; 37: 241-4.
 - 13 Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3: 388.
 - 14 Mendoza de C, Caballero E, Aguilera A, Pirón M, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez C et al. HIV-2 and HTLV-I infections in Spain, a non-endemic region. *AIDS Rev.* 2014; 16: 152-9.
 - 15 Treviño A, Aguilera A, Rodríguez-Iglesias M A, Hernandez A, Benito R, Roc L, et al. HTLV infection in HCV-antibody positive patients in Spain. *AIDS Res Human Retrovir.* En prensa 2017.
 - 16 Mendoza de C, Caballero E, Aguilera A, Requena S, Ortiz de Lejarazu R, Pirón M, et al. Human T-Lymphotropic virus type 1 infection and disease in Spain. *AIDS.* En prensa 2017.
 - 17 Roucoux D, Murphy E. Epidemiology and disease outcomes of human T lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6:144-54.
 - 18 Fox JM, Mutalima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH* 2016; 3: 312-24.
 - 19 Salehi M, Shokouhi M, Seyyed K, Ghasemian A, Gholami M, Kazemi-Vardanjani A, et al. Seroepidemiology

- logy of HTLV-1 and HTLV-2 Infection in Neyshabur City, North-Eastern Iran, during 2010-2014. *Iranian Biomedical Journal* 2017; 21: 57-60
- 20 Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli G. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses and distinct oncogenic properties. *Frontiers in Microbiology* 5: 398, doi: 10.3389/fmicb.2014.00398
- 21 Bertazzoni U. Editorial to the research topic “Comparative studies between HTLV-1 and HTLV-2 function and pathobiology” *Frontiers in Microbiology* 5: 792, doi: 10.3389/fmicb.2015.00792.
- 22 Roucoux D, Murphy E. The epidemiology and disease outcomes of human T lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6:144-54
- 23 Magri, MC; Morimoto, H K; De Macedo L F; Rodrigues, R; Caterino-de-Araujo, A. Long Terminal Repeat Sequence Analysis of HTLV-2 Molecular Variants Identified in Southern Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2010; 26:1327-31.
- 24 Toro C, Rodés B, Bassani S, Jiménez V, Tuset C, Brugal MT, Fuente de la L, Soriano V on behalf of the HTLV Spanish Study Group. Molecular epidemiology of HTLV-2 infection among intravenous drug users in Spain. *J Clin Virol.* 2005; 33: 65–70.
- 25 Treviño A, Soriano A y Grupo Español para el Estudio del VIH-2 y HTLV. Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 y por los virus linfotrópicos de células T humanas en España. *Med Clin (Barc).* 2014; 142:323–6.
- 26 Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A: Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2005; 2:30.
- 27 Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects (Review) *Viruses* 2011; 3: 1074-90.
- 28 Rodgers MA, Vallari AS, Harris B, Yamaguchi J, Holz-mayer V, Forberg K, Berg MG, Kenmenge J, Ngansop C, Awazi B, Mbanya D, Kaptue L, Brennan C, Cloherty G, Ndambi N. Identification of rare HIV-1 Group N, HBV AE, and HTLV-3 strains in rural South Cameroon. *Virology* 2017; 504: 141-151.