

11227

84
zej.

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital de Especialidades "Centro Médico La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social

INVESTIGACION DE ANTICUERPOS ANTI HTLV-1 EN PACIENTES CON DERMATO/POLIMIOSITIS

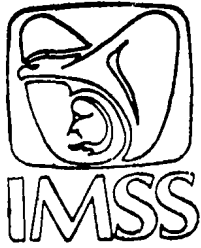
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

DR. JORGE VILLARREAL CAREAGA

Asesor: **DR. RAUL ARIZA ANDRACA**





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	2
- GENERALIDADES SOBRE ETIOPATOGENIA DE LA DERMATO/POLIMIOSITIS	
- GENERALIDADES SOBRE RETROVIRUS. CON ESPECIAL ATENCION AL HTLV-1.	
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
IV. OBJETIVO DEL ESTUDIO	7
V. HIPOTESIS	8
VI. DISEÑO DE LA INVESTIGACION	9
- PACIENTES	
- METODOS	
VII. RESULTADOS	11
VIII. ANALISIS ESTADISTICO	14
IX. DISCUSION	15
X. CONCLUSIONES	17
XI. BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUCCION

La miopatía Inflamatoria Idiopática es un término que engloba a un número considerable de padecimientos, dentro de los cuales se encuentra la Dermato/Polimiositis (DM/PM). Como su nombre lo indica, la etiología de este síndrome no se conoce en la actualidad y es tema de extensa investigación.

Dentro de los agentes ambientales involucrados potencialmente, se encuentran entre otros, los virus. A muchos distintos tipos de virus les ha sido imputado un probable papel etiopatogénico, pero no ha existido consistencia en los resultados de estudios experimentales en modelos animales, ni tampoco en los hallazgos en humanos, que permitiesen establecer conclusiones claras.

Recientemente se ha informado que un retrovirus con potencial patogénico demostrado en el ser humano, denominado virus linfotrópico de células T del humano, tipo 1 (mejor conocido con el acrónimo de HTLV-1), pudiera tener un rol etiológico en la DM/PM. Las evidencias hasta ahora son pocas, pero la hipótesis es altamente atractiva ya que este retrovirus tiene la capacidad de alterar el sistema inmune, y característicamente no es solo linfotrópico, sino además neurotrópico y muy probablemente miotrópico.

En el presente trabajo hemos decidido investigar si la infección por HTLV-1 es especialmente prevalente en un grupo de pacientes con DM/PM, utilizando para ello, técnicas de serología altamente sensibles y específicas.

GENERALIDADES

GENERALIDADES SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATO/POLIMIOSITIS

La DM/PM es un síndrome clínico, que consiste en una miopatía inflamatoria de causa desconocida y que en ocasiones puede acompañarse de afección cutánea. Se caracteriza por dolor y debilidad simétrica de los músculos proximales. Se clasifica dentro de las enfermedades inflamatorias vasculares del tejido conectivo, pues comparte con estas, alteraciones clínicas y de laboratorio (1). Constituyen las formas más comunes de las miopatías inflamatorias idiopáticas, rubro bajo el cual se clasifican, junto con la miopatía por cuerpos de inclusión y otras entidades más raras (2).

La DM/PM es una entidad poco frecuente, estimándose su prevalencia en 0.1 a 0.6 por 100,000 personas por año (1).

La etiología de la DM/PM se desconoce, pero todo parece indicar, que existe necesariamente interacción entre factores ambientales y predisposición genética. Dicha predisposición genética se hace evidente por una estrecha asociación entre el haplotipo HLA DR3 (muy frecuentemente ligado al HLA B8) y la gran mayoría de casos de DM/PM. Por otro lado, entre los agentes ambientales asociados a miopatía inflamatoria crónica, se encuentran sustancias tóxicas y agentes infecciosos. Una larga lista de fármacos se encuentran dentro de los primeros (3), pero el mecanismo exacto por el cual producen miopatía no se conoce. Por su parte, tanto parásitos, como bacterias y virus, han sido implicados como agentes etiológicos de miopatía inflamatoria, siendo estos últimos de los que mayor evidencia experimental existe para apoyar un posible rol etiológico (3,4).

Dentro de dicha evidencia experimental tenemos: a) Identificación del virus en cultivo de tejidos, pero no necesariamente de músculo esquelético; b) Miositis inducida experimentalmente en modelos animales al inocularlos con picornavirus; c) Identificación ultraestructural de coxsackievirus en el músculo de ratones infectados, así como de algunos pacientes con miositis; d) Evidencia serológica de infección por coxsackievirus B en niños y adultos con dermatomiositis; e) Evidencia indirecta que sugiere mimetismo molecular entre el RNA de picornavirus y la enzima histidil-transfer RNA (tRNA) sintetasa, conocida también como antígeno Jo-1, contra el cual la tercera parte de los pacientes con polimiositis tienen anticuerpos (2).

GENERALIDADES SOBRE RETROVIRUS CON ESPECIAL ATENCION AL HTLV-1

Los retrovirus son virus tipo RNA que, a diferencia de otras familias de virus, tienen la particularidad de poseer una enzima conocida como transcriptasa reversa. Esta utiliza el RNA viral como plantilla para producir DNA, el cual se integra en los cromosomas de la célula huésped y allí en los mismos, sirve como base para la replicación viral. (5)

Los retrovirus pueden clasificarse de acuerdo al grupo de padecimientos que causan, de acuerdo a su apariencia por microscopía electrónica, por sus efectos biológicos, así como por su estructura genética y mecanismos patogénicos (6).

Dentro de los retrovirus descubiertos en humanos se encuentran: El HTLV-1, del que hablaremos en forma más extensa posteriormente (vide infra).

El HTLV-II, del que inicialmente se pensó que estaba relacionado con la Leucemia de Cel. Peludas o Tricoleucemia, lo que no ha sido confirmado, por lo que su potencial patogénico permanece incierto.

El HTLV-III/LAV, ahora mejor conocido como virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), que es el agente causal del tan conocido y temido Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Finalmente el VIH-2, o virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2, causante poco común de inmunodeficiencia humana adquirida.

El HTLV-1, o Virus Linfotrópico de Células T del humano, tipo 1 (también conocido como virus de la leucemia humana de células T tipo 1), fué el primer retrovirus identificado en humanos, por el -- Dr. Robert Gallo en 1978 (5).

Es un retrovirus tipo C de acuerdo con sus características ultraestructurales. Es un lentivirus pues no induce enfermedad de manera inmediata o rápidamente como lo hacen otras familias de virus (v.gr. virus de la influenza). Se clasifica dentro del grupo de los oncovirus pues tiene la capacidad de inducir neoplasia. Es un retrovirus de - trans-activación, pues una de sus características esenciales es la de poseer en su genoma al gen *tax* (al que más recientemente se le ha llamado *tax*), el cual le confiere la capacidad de transformar los linfocitos T que ha infectado, inmortalizándose en ellos.

Se conoce con certeza que el HTLV-1 está involucrado en la etiopatogenia de enfermedades oncohematológicas, como lo es la Leucemia/Linfoma de Cel. T adultas o maduras (ATL/L) (7). y menos claramente con otras neoplasias hematológicas como la Leucemia Linfocítica Crónica, linfoma histiocítico difuso y otras (6).

Sabemos ahora también, que el HTLV-1 es neurotrópico, y de hecho se encuentra involucrado en la patogénesis de una enfermedad desmielinizante conocida como Paraparesia Espástica Tropical ó Mielopatía asociada a HTLV-1 (HAM), especialmente prevalente en áreas donde la infección por HTLV-1 es endémica (8,9).

Recientemente se ha informado de un posible papel etiopatogénico de este retrovirus en la DM/PM, y de ello hablaremos en forma extensa posteriormente (vide infra).

El HTLV-1 tiene una distribución epidemiológica característica, encontrándose áreas de alta prevalencia, como son: Japón, especialmente las islas del suroeste de este país (Kyushu y Shikoku). También consideradas dentro de las áreas particularmente afectadas por este virus, se encuentran, el continente africano, las islas del caribe y algunos países de Sudamérica (ver figura 1). En el Japón la seroprevalencia se estima es del 15% en la población general (10). En Jamaica se ha estimado en un 5% para la población general, y hasta del 15% en personas mayores (11). En los E.U.A., la seroprevalencia en donadores altruistas de sangre es de solo el 0.025% (12), mientras que ha llegado a ser tan alta como un 7-49% en drogadictos que utilizan drogas de administración intravenosa (13).

En nuestro país la seroprevalencia en donadores altruistas de sangre se ha estimado, en los exámenes de escrutinio inicial, que oscila entre el 0.45 y el 2.5% (14). De confirmarse estos hallazgos al aumentar se el número de muestras en todo el país, querrá decir que nuestro país es un área de prevalencia intermedia, menor que la encontrada en los países del caribe o en Japón, pero ciertamente mayor que la encontrada en los E.U.A. (12).

El HTLV-1, como otros retrovirus, se transmite de madre a hijo, ya sea por vía transplacentaria o por alimentación al seno materno, se transmite también por contacto sexual, por transfusión sanguínea (siempre y cuando se transfundan los componentes celulares de la sangre), y por compartir agujas contaminadas.

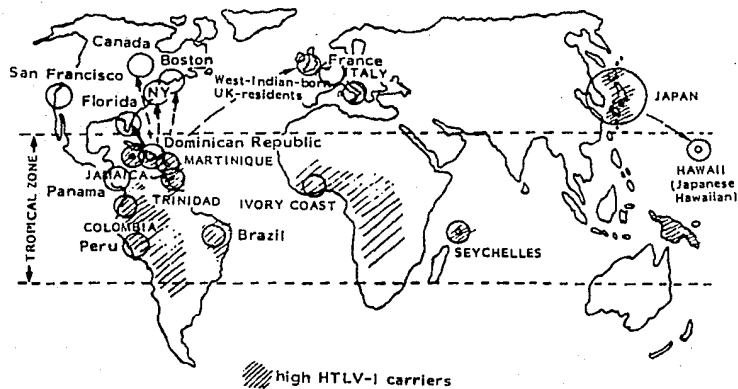


FIGURA no. 1

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

POSIBLE PAPEL ETIOPATOGENICO DEL HTLV-1 EN LA DERMATO/POLIMIOSITIS

Así como otros virus, algunos retrovirus también han sido implicados en la etiopatogenia de la DM/PM.

El virus de la inmunodeficiencia humano (tipo 1 (VIH-1)) ha sido - también considerado factor causal de miopatía inflamatoria, pero nunca se ha identificado el virus dentro del músculo afectado (15).

Dalakas en 1986, indujo miositis en el 50% de los monos rhesus infectados con un retrovirus tipo D, identificando por inmunocitoquímica y análisis de transcriptasa reversa, el virus en el músculo de dichos animales (16).

En 1987, Mora estudió a 7 pacientes con polimiositis en Jamaica, todos los cuales eran portadores de anticuerpos anti HTLV-1. Este mismo autor estudió en E.U.A., a 49 pacientes con DM/PM, de los cuales solo 1 fue seropositivo para HTLV-1 (17). Por su parte, Llofi estudió en Suecia, a un grupo de pacientes con diversas enfermedades reumatológicas, incluyendo pacientes con DM/PM, no encontrando seropositividad en ninguno de los pacientes estudiados (18).

Posteriormente se han reportado tres casos de pacientes con DM/PM y evidencia de infección por HTLV-1 (19,20,21). El último de tales casos, es el antecedente de mayor importancia: Se trata del caso de un paciente con polimiositis, coinfectado por HTLV-1 y VIH-1. La importancia de este caso radica, en que los autores de esta publicación demostraron la presencia inequívoca del HTLV-1 en el músculo afectado, por técnicas de hibridización *in situ* e inmunocitoquímica. Hay que hacer mención que los autores del trabajo descartaron la presencia de VIH-1 en el músculo, utilizando las mismas técnicas, y que el paciente no había recibido zidovudine.

Los antecedentes mencionados dan lugar a la siguiente interrogante: ¿ Está el HTLV-1 relacionado etiopatogénicamente con la DM/PM ?. De ser así ¿ Representa el HTLV-1, el factor etiológico de todos los casos de DM/PM ? o acaso ¿ Está solo involucrado en un subgrupo de pacientes con DM/PM ?. Para responder a esta interrogante positivamente se requiere:

1) Consistencia en los resultados de los modelos experimentales en animales, en los cuales se logre inducir miopatía inflamatoria al ino_

cular con HTLV-1 los animales de experimentación.

2) Demostrar que los sujetos HTLV-1 positivos, sin DM/PM, en un seguimiento prospectivo durante años, tienen una mayor incidencia de dicho padecimiento en relación con sujetos HTLV-1 negativos.

3) Demostrar que los sujetos con DM/PM ya establecida, presentan más frecuentemente infección por HTLV-1, que los sujetos sanos.

El presente trabajo explora este último punto.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

En base a los antecedentes mencionados, y tomando en cuenta la falta de un trabajo que investigase prospectivamente la presencia de anticuerpos anti HTLV-1, en pacientes con DM/PM, en un área de prevalencia, decidimos hacer precisamente esto en un grupo de pacientes de la Cd. de México con esta enfermedad.

OBJETIVO: INVESTIGAR LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI HTLV-1, EN PACIENTES CON DERMATO/POLIMIOSITIS.

HIPOTESIS

- A) HIPOTESIS DE NULIDAD: LOS PACIENTES CON DM/PM NO TIENEN UNA MAYOR FRECUENCIA DE INFECCION POR HTLV-1 -SEROLOGICAMENTE DEMOSTRADA-, QUE LOS GRUPOS CONTROL.
- B) HIPOTESIS ALTERNA: LOS PACIENTES CON DM/PM TIENEN UNA MAYOR MAYOR FRECUENCIA DE INFECCION POR HTLV-1 -SEROLOGICAMENTE DEMOSTRADA-, QUE LOS GRUPOS CONTROL.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

PACIENTES

Los pacientes se dividieron en 5 grupos de la siguiente manera:

GRUPO I: (Grupo de estudio). Se constituyó con 16 pacientes con DM/PM, incluyéndose solo aquellos que reunieran los siguientes criterios: Cuadro clínico característico, elevación enzimática, patrón electromiográfico compatible con miopatía inflamatoria y biopsia muscular que confirmase la misma. Se excluyó a los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo.

Los siguientes fueron grupos controles:

GRUPO II: 20 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), incluyéndose se en este grupo solo a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (22).

GRUPO III: En este grupo se incluyeron 20 sujetos sanos trabajadores de hospital.

GRUPO IV: Formado por 20 pacientes conocidos portadores de anticuerpos anti VIH-1, pero sin SIDA o complejo relacionado a SIDA.

GRUPO V: Se incluyeron en este grupo a 180 pacientes donadores altruistas de sangre.

MÉTODOS

A todos los pacientes se les investigó la presencia de anticuerpos anti HTLV-1, realizándose por duplicado la técnica de aglutinación de partículas de gelatina sensibilizadas con antígenos virales (23) (Serodia-ATLA, Fujirebio Inc.). Esta técnica detecta tanto anticuerpos IgM como IgG, y de ella se ha informado que tiene una sensibilidad del 100%, y una especificidad del 96.3% (24). Se contempló la realización de prueba confirmatoria por inmunoelectrotransferencia en aquellos casos que resultasen positivos. Asimismo, en los 5 grupos se investigó también la presencia de anticuerpos anti VIH-1 por método de ELISA (Abbott Laboratories) con confirmación por método de inmunoelec_

trotransferencia , debido a que por lo menos en el estudio se ha demostrado coinfección por HTLV-1 y VIH-1 en un paciente con DM/PM (2/).

En una hoja de recolección de datos se registró la edad, el sexo, edad de inicio del padecimiento y tiempo de evolución del mismo, así como presencia de factores de riesgo para adquisición de infección por retrovirus (homosexualidad, bisexualidad, historia de donación profesional de sangre, antecedentes transfusionales, drogadicción por vía intravenosa). Por otra parte se estudió el comportamiento clínico de la DM/PM.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Estas son las características de los pacientes del grupo en estudio (DM/PM):

La edad promedio fué de 45 años, siendo la edad de inicio de la enfermedad en promedio los 40 años, con un rango de 15 a 77 años. El tiempo de evolución promedio al momento del estudio fué de 4.3 años, con un rango de 1 a 16 años. Fueron 10 mujeres y 6 hombres. De estos 16 pacientes, 13 son residentes del D.F. y zona metropolitana del Edo. de México, 3 habitan en estados vecinos al D.F.

De los 16 pacientes con DM/PM, solo 2 tenían antecedentes trans-fusionales y ninguno tenía historia de homosexualidad, bisexualidad, donación profesional de sangre o de drogadicción.

RESULTADOS DE LA INVESTIGACION DE ANTICUERPOS ANTI HTLV-1

De los 16 pacientes con DM/PM, ninguno fué positivo para HTLV-1 ni para VIH-1.

Para los grupos testigos los resultados fueron los siguientes: De los 20 pacientes con LES, ninguno fué seropositivo para HTLV-1 o para VIH-1. De los 20 sujetos sanos trabajadores de hospital, resultaron todos igualmente negativos para la presencia de estos retrovirus. Los 20 pacientes ya conocidos portadores de VIH-1, fueron negativos para HTLV-1, es decir, no hubo coinfección en ninguno de ellos. Por otro lado, de los 180 donadores altruistas de sangre, 1 fué positivo para la presencia de anticuerpos anti HTLV-1, lo que corresponde a una seroprevalencia del 0.55%.

(Ver cuadros 1 y 2)

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

	DM / PM	LES
EDAD (\bar{X}) AÑOS	45 .5	33 .7
EDAD DE INICIO \bar{X} (RANGO) AÑOS	40.2 (15 - 77)	28.1 (14 - 47)
TIEMPO DE EVOLUCION \bar{X} (RANGO) AÑOS	4.3 (1 - 16)	4.02 (< DE 11)
HOMBRES	6	2
MUJERES	10	18
RESIDENCIA		
D.F. Y EDO. DE MEX.	13	17
OTROS ESTADOS	3	3
PACIENTES CON ANTECEDENTES DE TRANSFUSIONES	2	5
ANTECEDENTE DE :		
HOMOSEXUALIDAD	0	0
BISEXUALIDAD		
DROGADICCION IV		
DONACION PROFESIONAL		

RESULTADOS

Grupo	PM	LES	Trabajador Hospital	VIH(+)	Donador Altruista
Nº.	16	20	20	20	180
HTLV-1	(-)	(-)	(-)	(-)	(1+)
VIH	(-)	(-)	(-)	(20+)	

ANALISIS ESTADISTICO

Se contempló que los resultados se analizarían y contrastarían con métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos (χ^2 , T de student y análisis de varianza) de acuerdo a los resultados que se obtuviesen.

Sin embargo, en virtud de que los resultados obtenidos fueron negativos, y no hubo diferencias entre los grupos, no fué necesario utilizar pruebas estadísticas para analizar los resultados.

DISCUSION

Las causas de la miopatía inflamatoria ideopática continúan siendo desconocidas, pero se piensa que involucran un "gatillo", posiblemente dependiente del medio ambiente, el cual actúa en un fondo de susceptibilidad genética, para desencadenar una respuesta inmune anómala, que a su vez desencadena el proceso de enfermedad (2).

La búsqueda del factor ambiental ha sido, y continúa siendo, exhaustiva, siendo - como ya se mencionaba - los virus los principales candidatos.

La idea de que el HTLV-1 esté involucrado en la patogénesis de la DM/PM, es atractiva en virtud de que este virus ha demostrado no solo ser linfotrópico, sino además neurotrópico y miotrópico.

Los antecedentes existentes en la literatura con respecto a esta posibilidad, han resultado muchas veces contradictorios y siempre controversiales. ¿ A qué se debe este conflicto entre las distintas piezas de evidencia ? Aunque no podemos responder a esto con certeza, es probable que la epidemiología de cada región determine una etiología variable de la miopatía inflamatoria, y en concreto de la DM/PM, que parece ser más un síndrome clínico (en el sentido estricto), que una enfermedad. Esto hace necesario la búsqueda del factor etiológico ambiental, a la luz de la realidad epidemiológica de cada región del mundo.

Así pues, al interpretar nuestros resultados, se deberá de tener siempre en cuenta que la infección por HTLV-1 en nuestro medio tiene una prevalencia intermedia en relación al resto de los países del mundo. De hecho 1 de 180 donadores altruistas fué positivo para HTLV-1, correspondiendo a una prevalencia de 0.55% .

El resto de los pacientes del grupo en estudio, del grupo de pacientes con LES, los sujetos sanos y los pacientes portadores de anti VIH-1, fueron todos negativos para anti HTLV-1.

Los resultados de seronegatividad obtenidos son reales pues:

- 1) No son resultado de falsas negativas, pues el método empleado para la determinación de anticuerpos anti HTLV-1 es 100% sensible, como ha sido demostrado previamente (24).
- 2) No puede explicarse por influencia de los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores a los que nuestros pacientes estaban sujetos, pues también ha sido demostrado con anterioridad que dichos tratamien

tos no bioquean la producción de anticuerpos contra el virus (25).

3) No obedecen a error tipo II o beta, pues el número de pacientes incluidos en el grupo de estudio, está dentro del rango esperado de acuerdo a la prevalencia de la DM/PM**.

Dado que los pacientes en el grupo de estudio son representantes fidedignos del síndrome clínico de DM/PM, pues cumplieron estrictamente con los criterios diagnósticos de esta entidad, podemos concluir - a luz de los resultados negativos obtenidos - que el HTLV-1 no se encuentra involucrado en etiopatogenia de la DM/PM en nuestro medio.

No podemos descartar sin embargo, que en países donde la infección por HTLV-1 es endémica, este juegue algún papel en la etiopatogenia de la miopatía inflamatoria idiopática. Esto, por supuesto, debe ser tema de investigación exhaustiva, y está aún por definirse.

** El Hospital de Especialidades de CMR, tiene una cobertura aproximada de 5 millones de habitantes. Si la prevalencia de la enfermedad es de 0.1 a 0.6 por cada 100,000 personas, es de esperar que existan entre 5 y 30 pacientes con DM/PM en tal población; nuestra muestra de 16 pacientes da por tanto validez al estudio y permite descartar la posibilidad de error tipo II o beta.

CONCLUSIONES

- 1) NO SE ENCONTRO EVIDENCIA SEROLOGICA DE INFECCION POR HTLV-1 EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS.
- 2) LA INFECCION POR HTLV-1 NO PARECE ESTAR INVOLUCRADA EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATO/POLIMIOSITIS EN NUESTRO MEDIO.
- 3) LA MIOPATIA INFLAMATORIA POR HTLV-1, PUDIERA REPRESENTAR UN SUBGRUPO DE LA DERMATO/POLIMIOSITIS.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraga Mouret A.: POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS. En Reumatología Clínica. Lavalle M. (ed.). Ed. LIMUSA. 1989. pp 357-358.
2. Plotz P.H., et al.: CURRENT CONCEPTS IN THE IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES: POLYMYOSITIS, DERMATOMYOSITIS, AND RELATED DISORDERS. Ann Intern Med 1989;111:143-157.
3. Mastaglia F.L., Ojeda V.J.: INFLAMMATORY MYOPATHIES: Part I. Ann Neurol 1985;17:215-227.
4. Denman A.M.: AETIOLOGY OF POLYMYOSITIS. Clinics in Rheumatic Diseases. 1984;10:9-23.
5. Gallo R.C.: THE FIRST HUMAN RETROVIRUS. Sci Am 1986;255:78-88.
6. Gallo R.C., Fauci A.S.: THE HUMAN RETROVIRUSES. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Wilson et al. (eds.). McGraw Hill 1991. pp 677-681.
7. Tokudome S., et al.: INCIDENCE OF ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA AMONG HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE I CARRIERS IN SAGA, JAPAN. Cancer Research 1989;49:226-228.
8. Gessain A., Berin F., Vernant J.C.: ANTIBODIES TO HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE I IN PATIENTS WITH TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS. Lancet 1985;2:407-10.
9. Osame M., Usuku K., Izumo S.: HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY, A NEW CLINICAL ENTITY (Letter). Lancet 1986;1:1031-2.
10. Hinuma Y., et al.: ANTIBODIES TO ADULT T-CELL LEUKEMIA VIRUS-ASSOCIATED ANTIGEN (ATLA) IN SERA FROM PATIENTS WITH ATL AND CONTROLS IN JAPAN: A NATION-WIDE SEROEPIDEMIOLOGIC STUDY. Int J Cancer 1982;29:631-5.
11. Clark J., et al.: SEROEPIDEMIOLOGIC STUDIES OF HUMAN T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA VIRUS TYPE I IN JAMAICA. Int J Cancer 1985;36:37-41.
12. Williams A.E., et al.: SEROPREVALENCE AND EPIDEMIOLOGIC CORRELATES OF HTLV-1 INFECTION IN U.S. BLOOD DONORS. Science 1988;240:643-646.
13. Robert Gurof M., et al.: PREVALENCE OF ANTIBODIES TO HTLV-1, -II, AND -III IN INTRAVENOUS DRUG ABUSERS FROM AN AIDS ENDEMIC REGION. JAMA 1986;255:3133-7.
14. Becerril J., et al.: INFORME PRELIMINAR SOBRE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI HTLV-1 EN DONADORES ALTRUISTAS DE SANGRE EN DISTINTAS REGIONES DE LA REPUBLICA MEXICANA. (Comunicación Personal.)
15. Balloy R.O., et al.: MYOSITIS AND ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. Hum Pathol 1987;18:749-751.

16. Dalaka M.C., et al.: POLYMYOSITIS IN AN IMMUNODEFICIENCY DISEASE IN MONKEYS INDUCED BY A TYPE-D RETROVIRUS. *Neurology* 1986;36:569.
17. Mora C.A., et al.: SEROPREVALENCE OF ANTIBODIES TO HTLV-1 IN PATIENTS WITH CHRONICAL NEUROLOGICAL DISEASE OTHER THAN TROPICAL SPASTIC PARAPARESIS. *Ann Neurol* 1988;23 (suppl):192.
18. Llofi F., et al.: NO ASSOCIATION BETWEEN ANTIBODIES TO HTLV-1 AND POLYMYOSITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND SLE. *Scand J Rheumatol* 1987;16:213-215.
19. Tarras S., et al.: POLYMYOSITIS AND CHRONIC MYELOPATHY ASSOCIATED WITH PRESENCE OF SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID ANTIBODY TO HTLV-1. In HTLV-1 and the Nervous System. Alan R. Liss Inc. 1989. pp435-41.
20. Evans V.K., et al.: HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY AND POLYMYOSITIS IN A U.S. NATIVE. *Neurology* 1989;39:1572-1575.
21. Wiley C.A., et al.: HTLV-1 POLYMYOSITIS IN A PATIENT ALSO INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. *N Engl J Med* 1989;320:992-95
22. Tan E.M., et al.: THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.
23. Ikeda M., et al.: A NEW AGGLUTINATION TEST FOR SERUM ANTIBODIES TO ADULT T-CELL LEUKEMIA VIRUS. *Gann* 1984;75:845-48.
24. White P.M.B.: COMPARISON OF ASSAYS FOR ANTIBODY TO HTLV-1. *J Clin Pathol* 1988;41:700-702.
25. Yamaguchi K., et al.: COMPARISON OF IMMUNOPEROXIDASE STAINING WITH INDIRECT IMMUNOFLOURESCENCE, ELISA, AND WESTERN BLOTTING ASSAYS FOR DETECTING ANTI-HTLV-1 ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *J Clin Pathol* 1988;41:57-61.