



Reçu le :  
25 avril 2007  
Accepté le :  
26 août 2007  
Disponible en ligne  
28 mars 2008

Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

## Atteinte des glandes salivaires et lacrymales et infection par le HTLV-1<sup>☆</sup>

### Salivary and lacrymal gland disorders and HTLV-1 infection

S.P. Giozza\*, S.B. Santos, M. Martinelli, M.A. Porto, A.L. Muniz, E.M. Carvalho

Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Professor-Edgar-Santos (HUPES),  
Universidade Federal da Bahia (UFBA), Rua João das Botas, S/N Canela,  
CEP 40 110 160 Salvador, Bahia, Brésil

#### Summary

**Introduction.** The frequency and severity of salivary and lacrymal gland human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection were assessed in HTLV-1 plus patients, presenting with neurological deficit (tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy [TSP/HAM]) or not. The mechanism of this deficit was investigated.

**Material and methods.** A case-control study was made from April 2002 to December 2005, in an area strongly endemic for HTLV-1. The patients were classified in three groups: group 1 with 16 patients presenting with TSP/HAM; group 2 with 67 HTLV-1 carriers and group 3 with 29 healthy volunteers.

The dry syndrome was investigated by history taking and by oral and ophthalmological clinical examination. Immunological and biological screening for rheumatoid factors, antinuclear antibodies, and antibodies against soluble nuclear antigens (SSA, SSB). Peripheral blood was separated by density gradient and mononuclear cells were recovered to dose *interferon-γ* and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Patients in the three groups were assessed for salivary flow by stimulated weighing using Saxon's test.

A Chi-2 test, a variance analysis (Anova), and the Spearman rank correlation test were used for the statistical analysis.

**Results.** The dry syndrome was mild and more common in group 1 patients (75%). In group 2, 22% of the patients presented with functional signs of buccal mucosa dryness comparable to those observed in group 1. No correlation was found between salivary flow and screened pro-inflammatory cytokines.

**Discussion.** Our results show that hyposialia is an important part of the disease induced by HTLV-1, even in virus carriers without

#### Résumé

**Introduction.** Nous avons évalué la fréquence et la sévérité des atteintes des glandes salivaires et lacrymales chez les séropositifs à l'*human T-cell lymphotropic virus type 1* (HTLV-1), qu'ils soient porteurs ou non d'une atteinte neurologique (*tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy* [TSP/HAM]). Et nous avons recherché le mécanisme de cette atteinte.

**Matériels et méthodes.** L'étude cas témoins a été réalisée entre avril 2002 et décembre 2005, en zone de forte endémie à l'HTLV-1. Les patients ont été répartis en trois groupes : groupe 1 constitué de 16 patients atteints de TSP/HAM ; groupe 2 comprenant 67 porteurs simples du HTLV-1 et groupe 3 formé de 29 volontaires sains.

Le syndrome sec a été recherché par l'interrogatoire et par l'examen clinique buccal et ophtalmologique. Un bilan biologique immunologique a recherché les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-nucléaires et les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (SSA, SSB). Les cellules mononucléaires du sang périphérique ont par ailleurs été séparées au moyen de gradients de densité permettant la séparation lymphocytaire pour les dosages d'*interféron-γ* et le *tumor necrosis factor-α*. Les patients des trois groupes ont eu une débitmétrie salivaire par pesée stimulée selon le test de Saxon.

L'analyse statistique a fait appel au test de Khi-2, à l'analyse de variance (Anova) et au test de corrélation de Spearman.

**Résultats.** Le syndrome sec était modéré et plus commun chez les patients du groupe 1 (75 % des cas). Dans le groupe 2, 22 % des sujets présentaient des signes fonctionnels de sécheresse buccale comparables à ceux observés dans le groupe 1. Aucune corrélation

<sup>☆</sup> Cette enquête a été supportée par le conseil de la recherche brésilien (CNPq) et par la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado Bahia (FAPESB). Je suis extrêmement reconnaissante au Dr Edgar M. Carvalho, chercheur senior du conseil de la recherche brésilien (CNPq) pour son support constant et son encouragement. Je remercie Dilma Simplicia et Clenildo Bispo pour l'aide apportée pendant ce travail. Je suis également reconnaissante au Dr H. Szpirglas pour ses encouragements et conseils.

\* Auteur correspondant.  
e-mail : silvanagiozza@terra.com.br, imuno@ufba.br

neurological deficit. Its mechanism seems different than that of the Gougerot-Sjögren syndrome.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** HTLV-1, Hyposalivation, TSP/HAM

## Introduction

Le *human T-cell lymphotropic virus type 1* (HTLV-1) fut le premier rétrovirus identifié chez l'homme [1]. Le nombre de personnes infectées par ce virus dans le monde est estimé entre dix et 20 millions. Les principaux foyers endémiques sont localisés au Japon, aux Caraïbes, en Amérique centrale et du Sud, en Afrique intertropicale et en Afrique du Sud [2]. Deux affections majeures sont associées à l'infection par HTLV-1.

- La leucémie lymphome T de l'adulte (ATLL : *adult T leukemia lymphoma*), de très mauvais pronostic. Sa physiopathologie est connue : HTLV-1 exprime trois protéines non structurales dont Tax qui contrôle l'expression virale et interfère avec le métabolisme de la cellule hôte en stimulant de nombreux gènes. Tax joue un rôle dans l'immortalisation des cellules infectées et donc dans l'apparition du lymphome.
- La paraparésie spastique tropicale, appelée aussi myélopathie associée à l'HTLV-1 (*tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy* : TSP/HAM) [2].

La majorité des individus infectés par le HTLV-1 ne présentera aucune symptomatologie en rapport avec cette infection et les sujets sont considérés comme de simples porteurs du virus. On estime que moins de 5 % d'entre eux développeront durant leur vie des manifestations cliniques d'ATLL ou de TSP/HAM [3].

L'HTLV-1 est également associé à d'autres pathologies : dermatite infectieuse, uvéite, polymyosite, arthrite, syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) [4].

Le SGS est une maladie auto-immune chronique des glandes exocrines, caractérisée par la présence d'un syndrome sec (association xérostomie et/ou xérophtalmie). Histologiquement, un infiltrat lymphocytaire est présent dans les glandes affectées [5].

Par ailleurs, on sait que HTLV-1 infecte préférentiellement les lymphocytes T CD4+, qui sont anormalement activés. Il en

n'a été trouvée entre flux salivaire et les cytokines pro-inflammatoires recherchées.

**Discussion.** Nos résultats montrent que l'hyposialie est une composante importante de la pathologie causée par le HTLV-1, même chez les porteurs du virus sans atteinte neurologique. Son mécanisme semble différent de celui du syndrome de Gougerot-Sjögren.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** HTLV-1, Hyposialie, TSP/HAM

résulte une surexpression de cytokines pro-inflammatoires [6] et/ou la multiplication de cellules T autoréactives, par un mécanisme auto-immun [7].

De nombreuses publications ont suggéré l'implication du HTLV-1 dans la pathogénie du SGS en se basant sur l'étude de sous-populations de malades en zones endémiques (Japon [8–10], Antilles [4,11,12]). Par ailleurs, les souris transgéniques Tax, modèle murin de l'ATLL, développeraient une exocrinopathie évocatrice du SGS [13].

Le mécanisme immunologique d'une telle relation, controversée, reste inconnu.

À travers une étude cas témoins réalisée au Brésil, dans la ville de Salvador (province de Bahia) qui présente la plus forte séroprévalence au HTLV-1 du pays (1,73 % chez les donneurs de sang) [14], nous avons cherché à répondre à deux questions :

- y a-t-il une corrélation entre l'infection par HTLV-1 et une atteinte des glandes salivaires et lacrymales ?
- si oui, par quel mécanisme ?

## Matériel et méthodes

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire Professeur-Edgar-Santos. Tous les participants, malades et témoins, ont donné leur consentement après information.

Entre avril 2002 et décembre 2005, 120 donneurs de sang HTLV-1 séropositifs (technique Elisa, confirmée par Western-Blot) ont été présélectionnés après signalement par les banques du sang et ils ont été admis dans le service.

Quatre-vingt-trois patients ont été retenus après exclusion des sujets virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou virus de l'hépatite C (VHC) positifs, des diabétiques, des toxicomanes, des fumeurs, des alcooliques et des patients traités par des médicaments ayant un effet anticholinergique (pouvant être responsable d'un syndrome sec).

Après examen clinique, deux groupes ont été définis : le groupe 1, correspondant aux sujets atteints de TSP/HAM selon les critères diagnostiques de l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) ( $n = 16$ ) ; et le groupe 2, correspondant aux sujets porteurs du HTLV-1 sans affection associée ( $n = 67$ ).

Tous les patients ont été interrogés à la recherche de signes de xérostomie et de xérophtalmie [15]. L'examen clinique s'est attaché à retrouver une hypertrophie des glandes salivaires. Le bilan biologique a recherché les facteurs rhumatoïdes, les anticorps antinucléaires et les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (SSA, SSB). Un bilan ophtalmologique, avec test de Schirmer, temps de rupture du film lacrymal, coloration au rose Bengale, a été réalisé chaque fois que possible.

Un groupe de patients HTLV-1 séronégatif (groupe 3), comprenant 29 sujets (16 femmes et 13 hommes, âgés de 22 à 78 ans) indemnes de xérostomie ou de xérophtalmie a servi de témoin.

Une débitmétrie salivaire par pesée stimulée (g/2 mn) selon le test de Saxon [16] a été systématiquement effectuée. L'épreuve a été exécutée entre 9:00 et 11:00 du matin, toujours par le même investigateur. Les sujets étaient à jeun et n'avaient procédé à aucune hygiène orale une heure avant la collecte de salive. La valeur limite entre la production normale de salive et l'hyposialie a été établie au dixième percentile le plus bas des valeurs du groupe témoin [17].

Les signes cliniques retenus pour le diagnostic de xérostomie ont été les suivants [18] :

- des muqueuses rouges et vernissées, recouvertes d'un enduit mucoïde, blanchâtre spumeux et collant à l'abaisse-langue ;
- une langue lisse, dépapillée, d'aspect atrophié ;
- une salive rare ou absente ;
- une difficulté à faire sourdre de la salive lors du massage des glandes salivaires ;
- des signes indirects de candidose orale (pseudomembranes ou érythème, perlèche).

Pour le dosage des cytokines, les cellules mononucléaires du sang périphérique ont été séparées au moyen de gradients de densité permettant la séparation lymphocytaire. Après le lavage des cellules avec une solution saline, elles ont été ajustées au  $3 \times 10^6$  cellules/ml dans un milieu RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640, Gibco, Grand Island, NY, États-Unis) additionné de 10 % de sérum AB Rh+ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Les cellules ont été cultivées dans des incubateurs à 37 °C en atmosphère à 5 % de CO<sub>2</sub> sans stimulation pour une durée de 72 heures. Le surnageant a ensuite été récupéré. L'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et le *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) ont été dosés par méthode Elisa (R & D system, Minneapolis, MN).

Le test de Khi-2 ou test de Fischer a été utilisé pour l'analyse univariée. L'analyse de variance (Anova) a été appliquée pour les analyses multivariées du débit salivaire. La corrélation entre le dosage des cytokines et le débit salivaire a été recherchée par le test de corrélation de Spearman ( $\rho$ ). Les logiciels SPSS (version 9.0) et Graphpad Prism (version 3.03) ont été utilisés. Les valeurs de  $p$  inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

## Résultats

Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées dans le [tableau I](#). Il n'y avait aucune différence significative pour l'âge ou le genre ( $p > 0,05$ ) entre les groupes.

La recherche d'auto-anticorps s'est avérée négative pour tous les patients examinés. Le bilan ophtalmologique a été réalisé chez dix patients, dont neuf présentaient une kératoconjonctivite sèche.

Une symptomatologie fonctionnelle de sécheresse oculaire a été rapportée dans 31 % des patients du groupe 1 et dans 18 % des patients du groupe 2. Une symptomatologie fonctionnelle de sécheresse buccale a été retrouvée dans 69 % des patients du groupe 1 et 27 % de ceux du groupe 2 ([tableau II](#)).

**Tableau I**  
Caractéristiques démographiques des trois groupes.

	Groupes 1 TSP/HAM $n = 16$	Groupes 2 Porteurs sains de HTLV-1 $n = 67$	Groupes 3 Témoin $n = 29$	$p$ (comparaison intergroupes)
Âge (années)	51 $\pm$ 14 (20–76)	45 $\pm$ 11 (21–72)	43 $\pm$ 14 (22–78)	NS
Sexe				
F	9 (56 %)	42 (63 %)	13 (45 %)	NS
M	7 (44 %)	25 (37 %)	16 (55 %)	

NS : non significatif ( $p > 0,05$ ).

**Tableau II**  
Signes fonctionnels de syndrome sec.

	Groupe 1 n = 16	Groupe 2 n = 67	Groupe 3 n = 29	Groupe 1/groupe 2 p
Oculaire	5 (31 %)	12 (18 %)	–	NS
Buccal	11 (69 %)	18 (27 %)	–	0,003

**Tableau III**  
Débitmétrie salivaire (g/2 mn).

	Groupe 1 n = 16	Groupe 2 n = 67	Groupe 3 n = 29
Flux salivaire	3,1 ± 1,2 <sup>*,*</sup> (0,9–4,6)	4,4 ± 1,8 (0,8–9,3)	5,1 ± 1,4 (3,1–10)

\* p < 0,014 entre groupe 1 et 2 ; <sup>†</sup> p < 0,001 entre groupe 1 et 3.

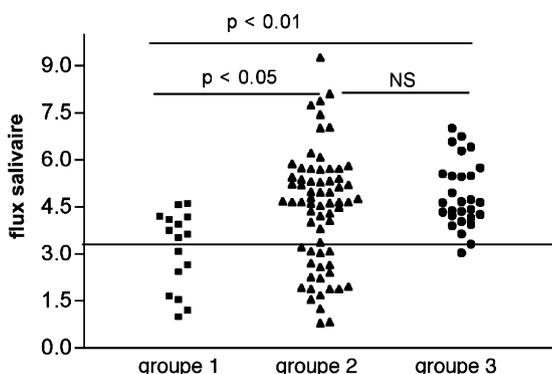
La sécheresse buccale a été significativement plus fréquente dans le groupe 1 comparé au groupe 2 ; ce n'était pas le cas pour la sécheresse oculaire.

Des signes cliniques de sécheresse buccale ont été observés, chez 12 patients du groupe 1 (75 %) et chez 15 patients du groupe 2 (22 %) ( $p < 0,01$ ).

Les signes fonctionnels et cliniques de sécheresse buccale étaient significativement corrélés ( $p < 0,05$ ).

Une augmentation de volume des glandes parotides a été retrouvée cliniquement chez cinq patients, mais dans chaque cas l'échographie était normale.

Le groupe 1 a présenté un débit salivaire significativement inférieur à celui des groupes 2 et 3 (tableau III). La limite entre déficit salivaire et salivation normale, valeur correspondant au dixième percentile le plus bas du groupe témoin (fig. 1) a été de 3,1 g/2 mn. Sur cette base, sept patients du groupe 1 (44 %), 19 patients du groupe 2 (28 %) et un patient du groupe 3 (3,4 %) présentaient un déficit salivaire.



**Figure 1.** Débitmétrie salivaire (g/2 mn) chez des sujets infectés par le HTLV-1 et chez les sujets témoins.

Les signes cliniques de sécheresse buccale étaient corrélés au déficit salivaire ( $p < 0,05$ ). Ce n'était pas le cas pour les signes fonctionnels ( $p > 0,05$ ).

Les dosages de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  ont été réalisés chez 54 patients des groupes 1 et 2. Aucune corrélation n'a été trouvée entre ces cytokines et le déficit salivaire ( $p > 0,05$ ).

## Discussion

Notre étude montre que l'hyposialie observée au cours de l'infection par le HTLV-1 n'est pas exclusive des malades ayant une atteinte neurologique (TSP/HAM). Elle peut également atteindre les porteurs sains et se manifester par des signes fonctionnels et cliniques de sécheresse buccale.

Le flux salivaire chez les patients atteints de TSP/HAM a été significativement inférieur à celui des porteurs sains et des témoins. La sévérité de l'hyposialie chez quelques porteurs sains a atteint les mêmes niveaux que ceux de sujets TSP/HAM.

Les valeurs que nous avons mesurées avec le test de Saxon sont supérieures à celles de Kohler et Winter [16], mais ces auteurs n'ont rapporté ni les valeurs moyennes, ni les déviations standards. Notre valeur limite (*cut-off*) est proche de celle de Stevens et al., calculée dans deux populations différentes d'enfants et d'adultes sains [19].

Nous avons trouvé une corrélation entre les signes fonctionnels et les signes cliniques de sécheresse buccale et entre les signes cliniques de sécheresse buccale et le déficit salivaire. Comme Longman et al., nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les signes purement fonctionnels et le déficit salivaire [20], probablement parce qu'ils sont très précoces par rapport à la gravité du déficit. Cela expliquerait le retard au diagnostic, puisqu'un syndrome sec fonctionnel amène à rechercher des étiologies diverses (SGS, sarcoïdose), notamment en recourant à une biopsie de glandes salivaires accessoires [18].

De nombreuses hypothèses sont avancées pour expliquer l'atteinte des glandes salivaires chez les malades infectés par le HTLV-1, en particulier l'infiltration des glandes salivaires par le gène Tax et/ou un mécanisme auto-immun déclenché par le virus HTLV-1 [13,21,22]. Des souris transgéniques transfectées avec le gène Tax du HTLV-1 développent une inflammation de leurs glandes salivaires et lacrymales. Le gène Tax est retrouvé dans ces glandes, ce qui confirme le tropisme de HTLV-1 pour les glandes exocrines. Histologiquement, on observe une forte prolifération de l'épithélium des canaux excréteurs associée à un infiltrat lymphocytaire et à une destruction de l'architecture des acini [13]. Le gène Tax

augmente la production des cytokines pro-inflammatoires en activant le facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B. Les lymphocytes infectés et les macrophages ont la capacité de sécréter de grandes quantités de cytokines, IL-2, IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ . Le processus de développement d'un SGS et l'expression de l'ARNm pour plusieurs cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 et de IFN- $\gamma$ ) ont été observés dans les tissus glandulaires salivaires chez l'homme et l'animal transgénique [23].

Des auteurs ont suggéré que le syndrome sec du à l'infection par le HTLV-1 est différent du SGS idiopathique [11,24,25], mais comparable à celui rencontré au cours de l'infection par le VIH ou HCV [12]. Nous corroborons ces résultats puisque nous n'avons trouvé ni facteurs rhumatoïdes, ni anticorps antinucléaires, ni anticorps dirigés contre des antigènes solubles SSA et SSB chez les sujets infectés par le HTLV-1. L'absence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB dans cette forme de syndrome sec s'expliquerait par une induction directe ou indirecte de la réponse immune contre le virus par l'intermédiaire d'une protéine virale [22]. Des travaux récents ont par ailleurs confirmé l'absence de SGS chez les patients infectés par les virus VIH, HCV et HTLV-1 [5]. Et contrairement à ce qui est suggéré dans la pathogénie du SGS [23], nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de corrélation entre la production d'IFN- $\gamma$  et le déficit salivaire.

## Références

- 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 USA* 1980;77:7415-9.
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407-10.
- Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 2002;186:5187-92.
- Vernant JC, Buisson G, Magdeleine J, De Thore J, Jouannelle A, Neisson-Vernant C, et al. T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis, and Sjögren syndrome. *Lancet* 1988;1:177.
- Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-31.
- Carvalho EM, Bacellar O, Porto AF, Braga S, Galvao-Castro B, Neva F. Cytokine profile and immunomodulation in asymptomatic human T-lymphotropic virus type 1-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:1-6.
- Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, Tomaru U, Yao K, Grant CW, et al. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest* 2005;115:1361-8. Comment in: *J Clin Invest* 2005;115:1144-1146.
- Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, Nakashima M, Sakai M, Sakito S, et al. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:769-76.
- Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1994;344:1116-9. Comment in: *Lancet* 1995;345:71-2.
- Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, Mizokami A, Shirabe S, Kawakami A, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997;56:167-72.
- Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Lacave J, Berlet F, Teron-Aboud B, et al. HTLV-1 infection and sicca syndrome. *J Fr Ophtalmol* 1995;18:597-602.
- Merle H, Cabre P, Smadja D, Josset P, Landau M, Vernant JC. Sicca syndrome and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:509-12.
- Green JE, Hinrichs SH, Vogel J, Jay G. Exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in HTLV-1 Tax transgenic mice. *Nature* 1989;341:72-4.
- Dourado I, Alcantara LC, Barreto ML, da Gloria Teixeira M, Galvao-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;34:527-31.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
- Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum* 1985;28:1128-32.
- Dayan B, Elstein D, Zimran A, Neshet G. Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM* 2003;96:53-6.
- Szpirglas H, Giozza S, Agbo-Godeau S, Le Charpentier Y. Biopsie des glandes salivaires accessoires. 5 ans d'expérience. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994;95:204-6.
- Stevens WJ, Swartele FE, Empsten FA, De Clerck LS. Use of the Saxon test as a measure of saliva production in a reference population of schoolchildren. *Am J Dis Child* 1990;144:570-1.
- Longman LP, Higham SM, Bucknall R, Kaye SB, Edgar WM, Field EA. Signs and symptoms in patients with salivary gland hypofunction. *Postgrad Med J* 1997;73:93-7.
- Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, et al. Relationship between Sjögren's syndrome and human T-lymphotropic virus type I infection: follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med* 2000;135:139-44.
- Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, et al. Detection of the Tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:341-7.
- Azuma MMK, Aota K, Hayashi Y, Sato M. Role of cytokines in the destruction of acinar structure in Sjögren's syndrome salivary glands. *Lab Invest* 1997;77:269-80.
- Cartier L, Ramirez E. Presence of HTLV-I Tax protein in cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. *Arch Virol* 2005;150:743-53.
- Merle H, Cabre P, Olindo S, Merle S, Smadja D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in Martinique (French West Indies). *Am J Ophthalmol* 2002;134:190-5.