

## TRABAJOS ORIGINALES

Laboratorio de Investigaciones del SIDA (LISIDA)

### SEROPREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR HTLV-1 EN DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO ESTUDIADOS EN CUBA

*Dra. Ana Luisa Lubián Caballero, Dr. Héctor Manuel Díaz Torres, Dr. Eladio Silva Cabrera, Lic. María Teresa Pérez Guevara, Lic. Otto Cruz Sui, Lic. José Luis de la Fuente Arzola, Dra. Leonor Navea Leyva y Lic. Enrique Noa Romero*

#### RESUMEN

Se estudiaron, en el período comprendido desde 1991 hasta 1996, 26 352 muestras de suero procedentes de diferentes grupos de riesgo y donantes de sangre para conocer la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico de las células T humanas tipo I (HTLV-I) y como continuación de investigaciones realizadas entre 1989 y 1990. Se empleó el sistema de ELISA DAVIH-HTLV-I para el pesquisaje de anticuerpos y como prueba confirmatoria, el Western Blot DAVIH-Blot HTLV-I, ambos de Laboratorios DAVIH, Cuba. Se confirmó la presencia de anticuerpos anti HTLV-I en 10 personas y en la mayoría de ellas el estudio epidemiológico logró esclarecer la vía probable de contagio. El índice de seropositividad observado fue de 0,037 %, lo que en comparación con las tasas de seroprevalencia reportadas para el área del Caribe resulta bajo.

Descriptores DeCS: INFECCIONES POR HTLV-I/epidemiología; INFECCIONES POR HTLV-I/sangre; ANTICUERPOS HTLV-BLV/sangre; DONADORES DE SANGRE; GRUPOS VULNERABLES; CUBA.

El virus linfotrópico de las células T humanas tipo I (HTLV-I) se considera el agente etiológico de la leucemia-linfoma de células T del adulto (LLTA)<sup>1</sup> y de la parapneumotórax espástica tropical (PET) o mielopatía asociada al HTLV-I.<sup>2</sup>

La infección por HTLV-I es endémica en el suroeste del Japón, centro y sur de África, América Central, sureste de Estados Unidos y en el área del Caribe.<sup>3</sup> También ha sido reportada en Colombia<sup>4</sup> y Costa

Rica,<sup>5</sup> Ecuador<sup>6</sup> y otros países de América del Sur.

La transmisión natural del HTLV-I se produce por diferentes vías; la vertical, que incluye todas las formas de transmisión de la madre al niño y la horizontal que incluye el contagio por contacto sexual y la infección adquirida por transfusión de sangre de personas seropositivas.<sup>7-9</sup>

Entre 1988 y 1990 se realizaron en Cuba 3 estudios serológicos en busca de anti-

cuerpos anti-HTLV-I/II en muestras de suero de 3 031 personas.<sup>10-12</sup> Se incluyeron pacientes con hemopatías malignas, nefróticas crónicas sometidos a hemodiálisis, personas con síndromes neurológicos, seropositivos al VIH-1 y grupos de donantes de sangre de casi todas las provincias del país. En estos estudios se detectaron 2 personas seropositivas, la primera resultó ser una mujer negra de 38 años de edad, de la provincia de Matanzas, con diagnóstico clínico, histológico e inmunológico de leucemia-linfoma de células T del adulto (LLTA), que a pesar de la quimioterapia empleada, falleció como consecuencia de esta enfermedad algunas semanas después del diagnóstico definitivo. Este fue el primer caso de LLTA asociado a infección por HTLV-I diagnosticado en Cuba;<sup>10</sup> el segundo corresponde a una mujer blanca de 38 años de edad, procedente de Ciudad de La Habana que a consecuencia de un síndrome anémico había recibido múltiples transfusiones de sangre.<sup>12</sup> Una vez comprobada la existencia de infección por HTLV-I en nuestro país y dado el carácter invalidante e incurable de las enfermedades que ocasiona, además de tener una evidencia indirecta de transmisión del virus a través de transfusiones de sangre, nos propusimos ampliar el universo de estudio y el número de muestras estudiadas. En este trabajo ofrecemos los resultados de estas investigaciones.

## MÉTODOS

Estudiamos muestras de suero de 26 352 individuos pertenecientes a grupos considerados de bajo riesgo para la infección -donantes de sangre- y grupos de alto riesgo -politransfundidos, que incluye nefróticas crónicas, hemópatas, politransfundidos por otras causas, pacientes con

enfermedades neurológicas que incluye aquellos con cuadros clínicos compatibles con PET, contactos sexuales de los seropositivos notificados durante nuestra investigación, hijos de madres seropositivas al HTLV-I, seropositivos al VIH-1 conocidos, pacientes con enfermedades de transmisión sexual (ETS) y otras personas no clasificadas, que fueron enviadas a nuestro laboratorio entre los años 1991 y 1996 procedentes de la mayoría de las provincias del país.

Analizamos muestras mediante el sistema ELISA DAVIH- HTLV-I y confirmamos aquellas doblemente reactivas con el Western blot DAVIH-Blot HTLV-I, ambos de Laboratorios DAVIH, Cuba. Usamos 2 sistemas siguiendo las indicaciones del fabricante. El estuche DAVIH-HTLV-I es un ELISA indirecto que detecta anticuerpos anti-HTLV-I, en la interpretación de los resultados se considera reactiva aquella muestra cuya densidad óptica sea igual o mayor que el valor de corte calculado para cada corrida. El DAVIH-Blot HTLV-I es la fase final de la inmunoelectrotransferencia y se basa en los principios de un ELISA indirecto sobre una membrana de nitrocelulosa donde han sido fijadas las proteínas virales. Para interpretar los resultados seguimos los criterios recomendados por la OMS<sup>13</sup> que considera una muestra negativa cuando no se observa reactividad específica contra ninguna de las proteínas codificadas por el gen de envoltura (Env) ni contra las que codifica el gen de antígeno de grupo (Gag) y positiva cuando aparece reactividad contra al menos una de las proteínas codificadas por el gen Env y al menos una de las que codifica el gen Gag. Otros perfiles no considerados positivos o negativos se informan como indeterminados. Las proteínas (p) codificadas por el gen Gag, según sus pesos moleculares en kilodaltons (kD), son p53, p26, p24 y p19 y la del gen Env es una glicoproteína (gp) de 46 kD, gp46.

Entrevistamos los seropositivos, mediante una encuesta diseñada al efecto, para obtener información acerca de la probable fuente de infección y de su estado de salud. Los resultados del estudio serológico con los porcentajes de seropositividad calculados para cada grupo se presentan en la tabla y los principales hallazgos de la encuesta epidemiológica se comentan en el texto.

TABLA. *Detección de anticuerpos anti-HTLV-I*

Grupos de estudio	Personas estudiadas	Positivos	Positividad (%)
Donantes	16 920	3	0,01
Hemópatas	241	1	0,04
Nefrópatas	1 708	2	0,11
Politransfundidos	180	1	0,55
Contactos sexuales de seropositivos	7	2	28,57
Hijos de madres seropositivas	6	1	16,66
Enfermedades de transmisión sexual	6 081	-	-
Enfermedades neurológicas	187	-	-
Neuropatía epidémica	617	-	-
Seropositivos al VIH-1	121	-	-
Otros	284	-	-
<b>Total</b>	<b>26 352</b>	<b>10</b>	<b>0,037</b>

Fuente: Laboratorio de investigaciones del SIDA.

## RESULTADOS

En el período de estudio detectamos 10 seropositivos al HTLV-I (tabla) para el 0,037 % de positividad (IC 95 %, 0,017-0,057): 3 pertenecían al grupo de donantes de sangre; 1 al de hemópatas; 2 al de nefrópatas crónicos, 1 al de politransfundidos, 2 son contactos de seropositivos al HTLV-I detectados durante el estudio y 1 es hijo de una madre seropositiva. En el

resto de los grupos estudiados no encontramos seropositivos.

De las 10 personas diagnosticadas, 3 habían recibido transfusiones de sangre, 2 de ellos por nefropatías crónicas y en el tercer caso recogimos el antecedente de haberlas recibido en múltiples ocasiones durante su infancia; el estudio de familiares y contactos no aportó datos de interés, por lo cual consideramos la exposición repetida a transfusiones de sangre la fuente probable de infección. Ninguno de ellos presentó síntomas clínicos de enfermedades asociadas al HTLV-I. Los 3 seropositivos siguientes resultaron ser donantes de sangre asintomáticos, en 2 de los cuales la fuente probable de infección fueron las relaciones sexuales mantenidas en países de África durante viajes de trabajo, los que transmitieron la infección a sus respectivas parejas femeninas estables, en las que no encontramos otra vía probable de contagio que el contacto sexual con sus compañeros seropositivos. En una de estas 2 parejas, detectamos una niña seropositiva en la que el único factor de riesgo para la infección por HTLV-I fue ser hija de una madre infectada.

En el caso del tercer donante no conocemos su fuente probable de infección y no hemos detectado familiares o contactos sexuales positivos.

El último caso detectado es otro paciente con diagnóstico clínico y de laboratorio de LLTA corroborado por histopatología, ya que falleció al agravarse su cuadro clínico. Este paciente había nacido en Cuba de padres inmigrantes de islas del Caribe, la madre procedente de Haití y el padre, de Guadalupe, ambos ya fallecidos. Se han estudiado todos sus familiares vivos y ninguno resultó seropositivo.

## DISCUSIÓN

Las pruebas de pesquisaje y confirmación de la infección por HTLV-1 basa-

das en la detección de anticuerpos contra las proteínas del virus no son capaces de discriminar entre HTLV-I y HTLV-II, por el alto porcentaje de homología entre los genomas de ambos retrovirus; por lo cual se hace necesario el empleo de sistemas que incluyen péptidos sintéticos o el uso de técnicas de biología molecular. En Cuba se ha confirmado la presencia del HTLV-I al demostrar, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que los pacientes serológicamente positivos estaban infectados por HTLV-I y no por HTLV-II.<sup>14</sup>

En nuestro estudio podemos considerar la transfusión de sangre como fuente probable de infección en 3 de las 10 personas diagnosticadas, con lo cual se hace evidente que la infección por HTLV-I circula en forma asintomática entre la población adulta sana que concurre a los bancos de sangre a efectuar su donación. Esto apoya la necesidad de realizar el pesquiasaje de anticuerpos para HTLV-I a toda la sangre donada, además del resto de las pruebas que se hacen actualmente para la certificación de sangre. Desde hace varios años algunos países como Japón<sup>15</sup> Francia<sup>16</sup> y Estados Unidos<sup>17</sup> han incorporado el pesquiasaje rutinario de anticuerpos anti HTLV-I en los bancos de sangre.

En 4 casos es muy probable la transmisión sexual, 2 de ellos se infectaron en el extranjero y a su vez contagiaron a su pareja femenina en Cuba, esto corrobora la efectividad de esta vía de contagio con mayor probabilidad en el sentido hombre-mujer que se reporta como más eficiente.<sup>18</sup> No tenemos dudas acerca de la vía vertical de la infección pues la niña no tiene otra forma posible de contagio y existe el antecedente de la lactancia materna que desempeña una función fundamental en este tipo de transmisión.<sup>19</sup> No pudimos determinar la fuente de la infección en los 2 casos restantes, aunque es necesario considerar que en uno de ellos el estudio

familiar quedó inconcluso pues la madre ya era fallecida y en el último caso, cuyo cuadro clínico de LLTA fue bien diagnosticado y fundamentado, es de gran importancia la procedencia de ambos padres de un área de alta seroprevalencia como son las vecinas islas del Caribe.

Tanto en el paciente de nuestra serie que falleció a consecuencia de LLTA como en el primer caso con ese diagnóstico reportado en Cuba, no se detectaron evidencias epidemiológicas de infección por la vía parenteral o sexual y en ambos casos se sospecha la transmisión vertical a partir de padres presumiblemente infectados y que al estar fallecidos no podemos estudiar. Esta sospecha se apoya en el hecho concreto de que la transmisión vertical es la forma de contagio que implica mayor riesgo de desarrollar leucemia o linfoma de células T del adulto y que el período de incubación suele ser muy largo, incluso mayor de 30 años.<sup>20</sup>

El porcentaje de positividad detectado en este estudio (0,037 %), sugiere una seroprevalencia de anticuerpos anti HTLV-I muy baja si se toma en cuenta que están incluidos grupos de alto riesgo y contactos de los seropositivos primeramente diagnosticados. Cuando esta cifra se compara con los informes de otras islas del Caribe<sup>5</sup> llama la atención el bajo índice de seropositividad observado en nuestra población por lo cual pensamos que Cuba no debe considerarse un área con alta prevalencia para este virus, aunque se debe mantener una estrecha vigilancia epidemiológica y profundizar en los estudios, sobre todo, de los segmentos de población de raza negra o mestiza con ascendencia haitiana, jamaicana, trinitaria o de otras islas del Caribe, que habitan fundamentalmente en la región oriental de nuestro país, y de las personas que procedan de otras regiones del mundo con alta prevalencia o hayan viajado en ese sentido.

## SUMMARY

In the period between 1991 and 1996, 26 352 serum samples from different risk groups and blood donors, were studied to know the seroprevalence of antibodies against the human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I), and also as a continuation of researches carried out between 1989 and 1990. The ELISA DAVIH-HTLV-I system was used for the antibodies investigation, and as a certifying test, the Western Blot DAVIH-Blot HTLV-I was used too, both from the Cuban DAVIH Laboratories. The presence of anti HTLV-I antibodies was confirmed in 10 persons, and in most of them the epidemiologic study could elucidate the probable way of contagion. The seropositivity index observed was of 0,037 %, and is low if compared with the seroprevalence rates reported for the Caribbean area.

Subject headings: HTLV-I INFECTIONS/epidemiology; HTLV-I INFECTIONS/blood; HTLV-BLV ANTI BODIES/blood; BLOOD DONORS; RISK GROUPS; CUBA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Maurs L, Barin F, Gout O, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407-10.
3. Blattner WA, Blaney DW, Robert-Guroff M. Epidemiology of human T cell leukemia/lymphoma virus. *J Infect Dis* 1983;147:406-16.
4. Zaninovic V, Arango C, Biojo R. Tropical Spastic Paraparesis in Colombia. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):S127-S132.
5. Khabbaz RF, Hartley TM, Oberle MW. Seroprevalence of Human T-Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) in Costa Rica. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1990;6:959-60.
6. Cevallos R, Denis F, Verdier M, Leonard G, Evans L, Barriga J, et al. A survey for antibodies to human retrovirus (HIV-1, HIV-2, HTLV-I) in Ecuador. Sixth International Conference on AIDS. Vol 2. San Francisco, California. Schering Corporation; 1990:228.
7. Manns A, Blattner W. The epidemiology of the human T-Cell lymphotropic virus type I and type II: etiological role in human disease. *Transfusion* 1991;31:67-74.
8. Veda K, Kusuhara K, Tokugawa K. Transmission of HTLV-I. *Lancet* 1988;1:1163-4.
9. Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, Sugiyama H, Amagasaki T, Kinoshita K, et al. Mother-to-child transmission of human t-cell leukemia virus type-I. *Jpn J Cancer Res* 1985;76(6):474-80.
10. Navea L, Silva E, Rivero R, Hernández P. Pesquisaje de anticuerpos contra el virus HTLV-I en hemopatías malignas. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* 1990;6(1):101-6.
11. Rivero R, Hernández P, Suárez O, Hidalgo-Gato R, Navea L, Yamaguchi K, et al. Detección de anticuerpos contra el virus linfotrópico de la célula T HTLV-I/II en pacientes cubanos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Sangre* 1992;37(3):205-6.
12. Hernández P, Rivero R, Ballester JM, Navea L, Matutes E, Catovsky D, et al. Very low seroprevalence of HTLV-I/II in Cuba: Antibodies in blood donors and in hematological and non-hematological patients. *Vox Sang* 1991;61:277-8.
13. World Health Organization: Proposed WHO criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidemiol Rec* 1990;65:281-8.
14. Rolo F, Blanco M, Mato J, Lubián AL, Díaz HM. Confirmación de la presencia en Cuba del virus linfotrópico tipo I de las células T humanas mediante reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Cubana Med Tropical* 1997;49(3), en prensa.
15. Inaba S, Sato H, Okachi K, Fukada K, Takakura F, Tokunaga K, et al. Prevention of transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) through transfusion by donor. Screening with antibody to the virus. *Transfusion* 1989;29(1):7-11.
16. Corouse AM, Pillonel J, Lemaine JM, Mantez M, Brunet JB. Seroepidemiology of HTLV-I/II in universal screening of blood donations in France. *AIDS* 1993;6(7):841-7.

17. Lee HH, Sowanson P, Rosenblatt JD, Chen-Irvin SY, Sherwood WC, Smith DE, et al. Relative prevalence and risk factors of HTLV-I and HTLV-II infections in US blood donors. *Lancet* 1991;331(8755): 1435-9.
18. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Alfred-Brathwaite, Maijore HC, Waters D. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus. *Ann Intern Med* 1989;111(7):555-60.
19. Ichimaru M, Ikeda S, Kinoshita K, Hino S, Tsuji Y. Mother to child transmission of HTLV-I. *Cancer Detection and Prevention* 1991;15(3):177-81.
20. Blattner WA, Nomura A, Clark JW. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4895-8.

Recibido: 3 de agosto de 1998. Aprobado: 16 de septiembre de 1998.

Dra. *Ana Luisa Lubián Caballero*. Laboratorio de Investigaciones del SIDA, carretera de Tapaste y Ocho Vías, San José de Las Lajas, La Habana, Cuba.