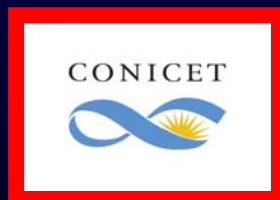


EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR HTLV

Dra. Andrea Mangano
Lab. Biología Celular y Retrovirus
Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”
CONICET



Virus linfotrópico T humano HTLV

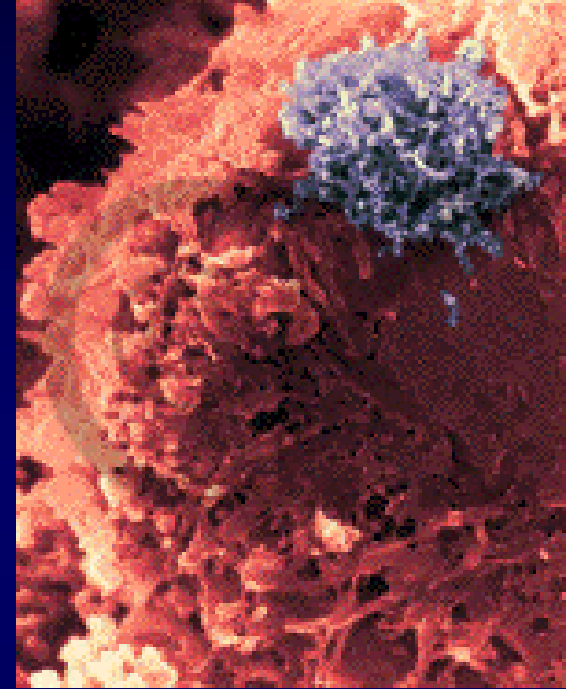
Familia: *Retroviridae*

Subfamilia: *Oncovirinae*

Virus: BLV (bovine leukemia virus)

HTLV I y II (Human T cell Leukemia
Virus)

STLV I (Simian T cell Leukemia Virus)

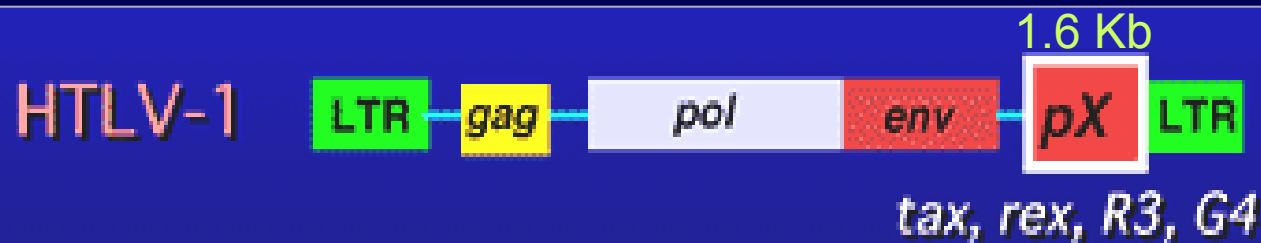
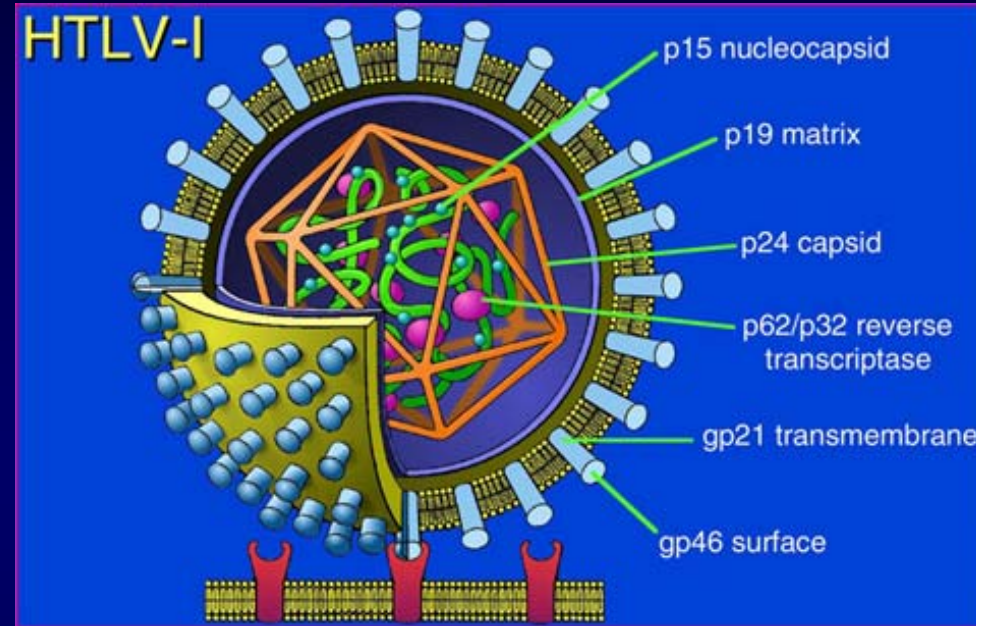


Características del HTLV

Virus ARN envuelto

Genoma = 2 copias idénticas de ARN polaridad (+), 9 Kb

Estructura genómica:



Características del HTLV

- ✓ Tropicismo por células T CD4+
 - ✓ Receptor: glut-1 (Cell 2003)
 - ✓ Integración no específica
 - ✓ Replicación viral ocurre con la división celular
 - ✓ baja tasa de replicación
 - ✓ alta fidelidad de transcripción
- } Alta Estabilidad Genética

PRIMEROS RETROVIRUS HUMANOS

- HTLV-I (Gallo et al, 1979)
 - Paciente con leucemia T del adulto (ATL)
- HTLV-II (Kalyanaraman et al, 1982)
 - Paciente con leucemia de células vellosas (hairy cell leukemia)

HOMOLOGIA DEL 65%

PREVALENCIA

HTLV-I

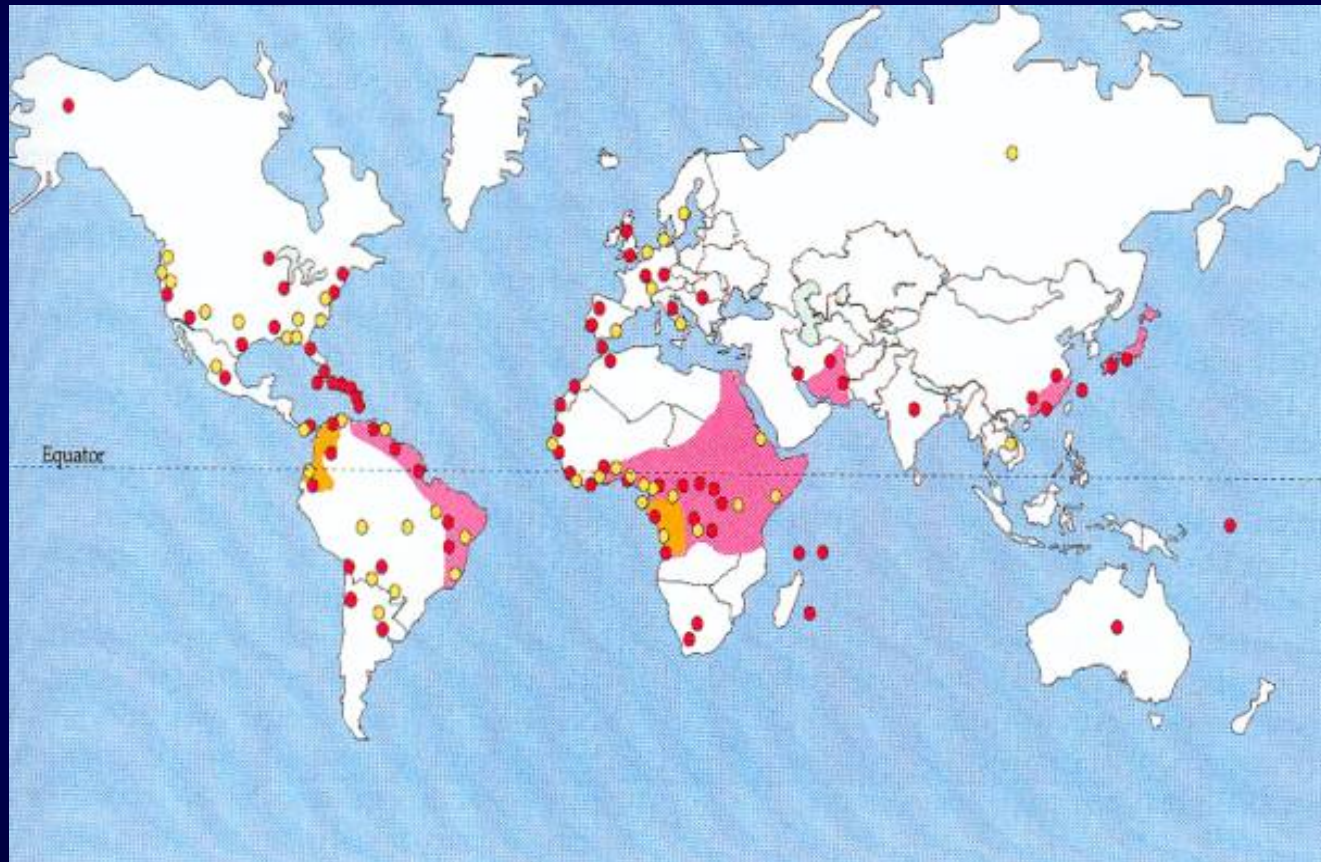
- Sudoeste de Japón
- Caribe
- Parte de Oceanía (Nueva Guinea)
- África Central y Occidental
- Regiones de América del Sur

HTLV-II

- Poblaciones aborígenes americanas (Panamá, Nuevo México, Florida y Brasil)
- Usuarios de drogas endovenosas

Distribución Mundial

(10-20 x 10⁶ de personas infectadas)

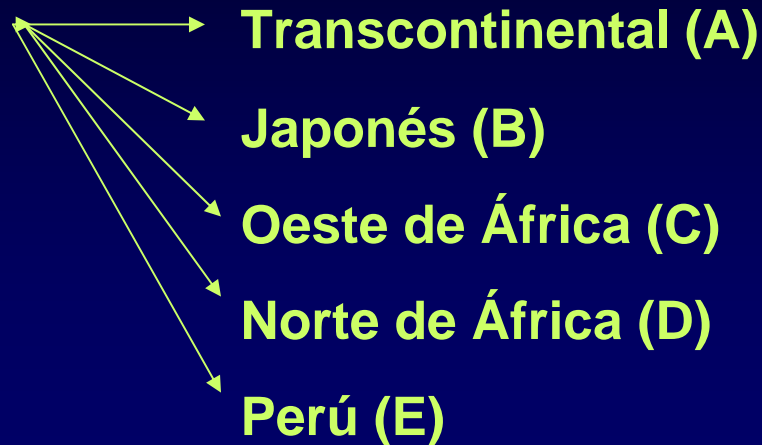


HTLV-1 endémico
• HTLV-1 aislados

HTLV-2 endémico
• HTLV-2 aislados

GENOTIPOS DEL HTLV-1

a) Cosmopolita



LTR

b) África Central

c) Melanesia

d) Contiene aislamientos de Gabón y de Camerún

e) Aislado en un pigmeo Efe Mbuti del Congo

f) Aislado en un individuo en Gabón

g) Recientemente descrito en África Central

GENOTIPOS DEL HTLV-2

- HTLV-2a \longrightarrow HTLV-2c (IDU en Europa, USA, Asia)
- HTLV-2b (Tribus aborígenes americanas, Norte, Centro y Sur)
- HTLV-2d (Tribu Africana: Mbuti Efe Pigmy)

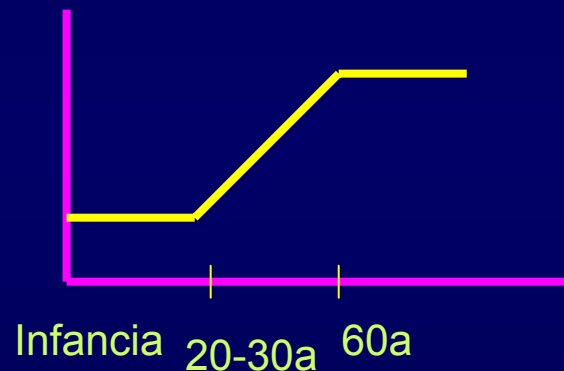
TRANSMISION

ALTAMENTE ASOCIADA A CÉLULAS

- **Perinatal**
 - 18-30% principalmente por lactancia
 - 3% sin lactancia
- **Contacto sexual**
- **Transfusión sanguínea (40-60%)**
- **Por compartir agujas contaminadas**
- **Transplante de órganos**

Características Epidemiológicas

- ✦ Aumento de la seroprevalencia con la edad

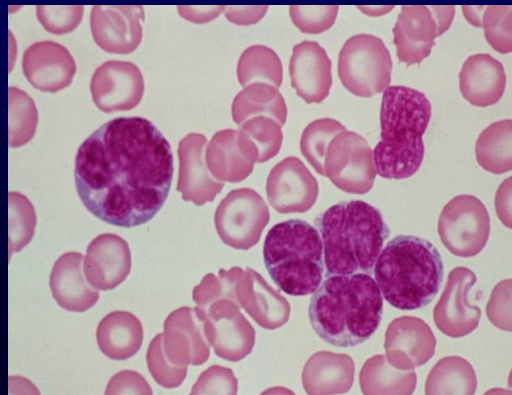


- ✦ Mayor prevalencia en MUJERES (> 40 años)

Hombre/Mujer 4 > Mujer/Hombre

HTLV-I: Patología de la infección

- **Leucemia/linfoma de células T del Adulto (ATL)**
 - **~ 5% de los individuos infectados, 20 y 40 años post-infección**
 - Linfocitosis T, linfopatía, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia, lesiones cutáneas por infiltración leucémica
 - Infección perinatal es un factor de riesgo importante
 - Las células “flower” se asocian con un estado de alto riesgo



HTLV-I: Patología de la infección

- **Mielopatía asociada a HTLV-I / Paraparesia Espástica Tropical (HAM/TSP)**
 - **Enfermedad neurodegenerativa**
 - **0.25-2 % de los infectados, 40 años**
 - Lesiones neurológicas, inflamación crónica de la médula espinal
 - Progresiva debilidad de los miembros inferiores, espasticidad, distorsiones sensoriales, incontinencia urinaria
 - Desarrollo rápido asociado con transfusión sanguínea
 - La infección en la edad adulta sería un factor de riesgo
- **Otras patologías asociadas**
Uveítis, Dermatitis, Artropatías

HTLV-II

- ✓ No se asocia con una patología humana
- ✓ Muy pocos casos asociados con leucemia a células vellosas

Diagnóstico de la Infección

Pruebas serológicas

- ✓ Aglutinación de partículas de gelatina
- ✓ Enzimoimmunoanálisis

- ✓ Inmunofluorescencia indirecta
- ✓ Inmunoblotting (Western Blot)

Pruebas virológicas

- ✓ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

HTLV I/II y Bancos de Sangre

Tamizaje de anticuerpos:

- Japón: 1986
- Estados Unidos y Caribe: 1989
- Francia: 1991
- Países del Norte de Europa: 1993 y 1994
- **Argentina 2002**

Prevalencia de HTLV-I/II en donantes de sangre

- Caribe 0.2%
- Estados Unidos 0.016- 0.025%
- Grecia 0.02%
- Argentina: Bs. As 0.02-0.04%, Jujuy: 0.81%
- Reino Unido 0.005%
- Francia: 0.004%
- Holanda 0.002%
- España 0.002%
- Suecia 0.002%
- Alemania 0.001-0.004%

Circulación de HTLV en Argentina

1989



HTLV-I/II en UDIs en Ciudad de Bs As.(Libonatti et al)



HTLV-I/II en otros grupos de riesgo
(HSH, trabajadoras sexuales, hemofílicos)

1992



HTLV-I/II en Bancos de Sangre Ciudad de
Bs As (Bouzas et al)

1993-1999



HTLV-II en grupos de Tobas y Wichis
(Chaco)

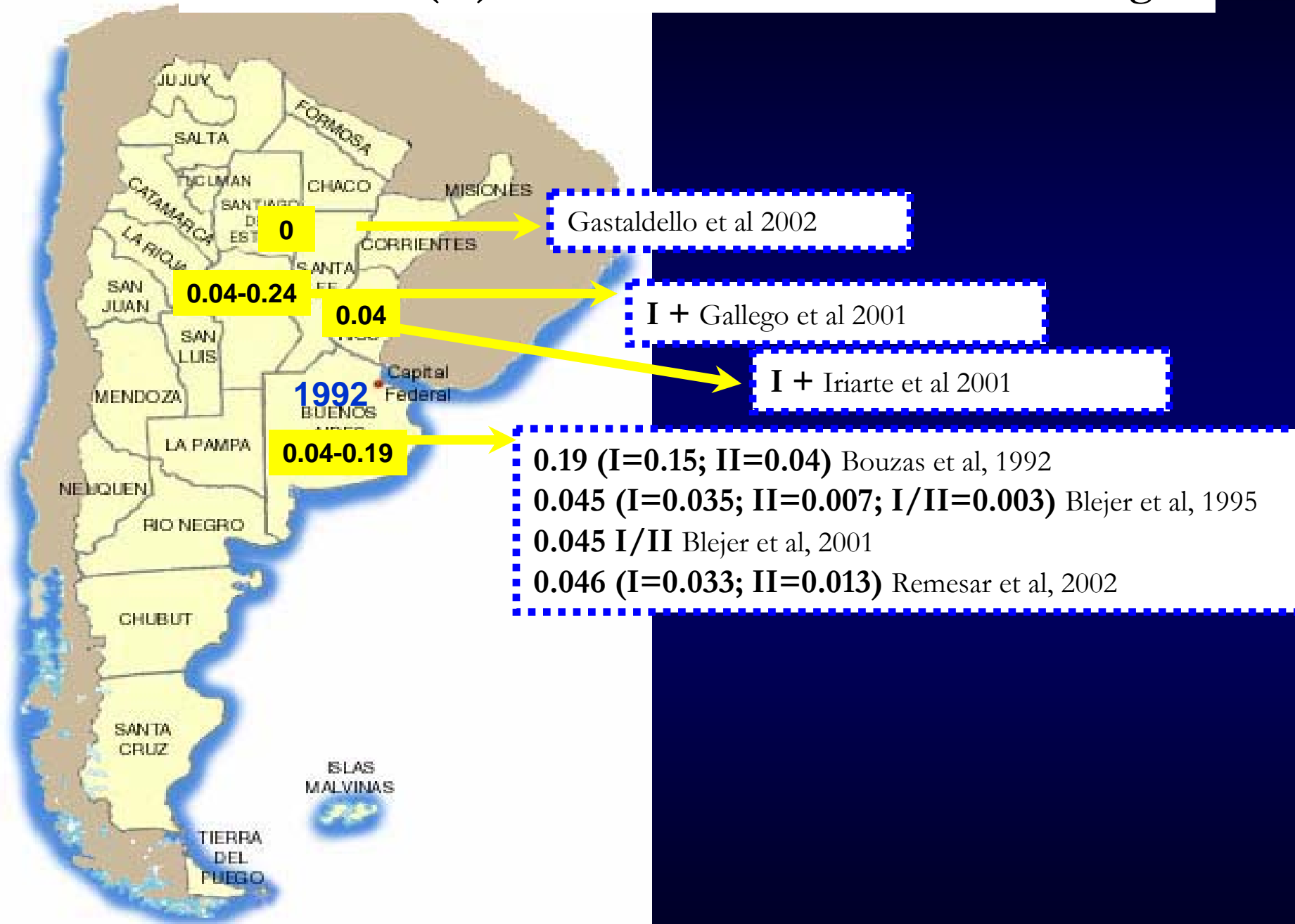


Alta prevalencia de HTLV-I en nativos de
Jujuy con focos de HAM/TSP

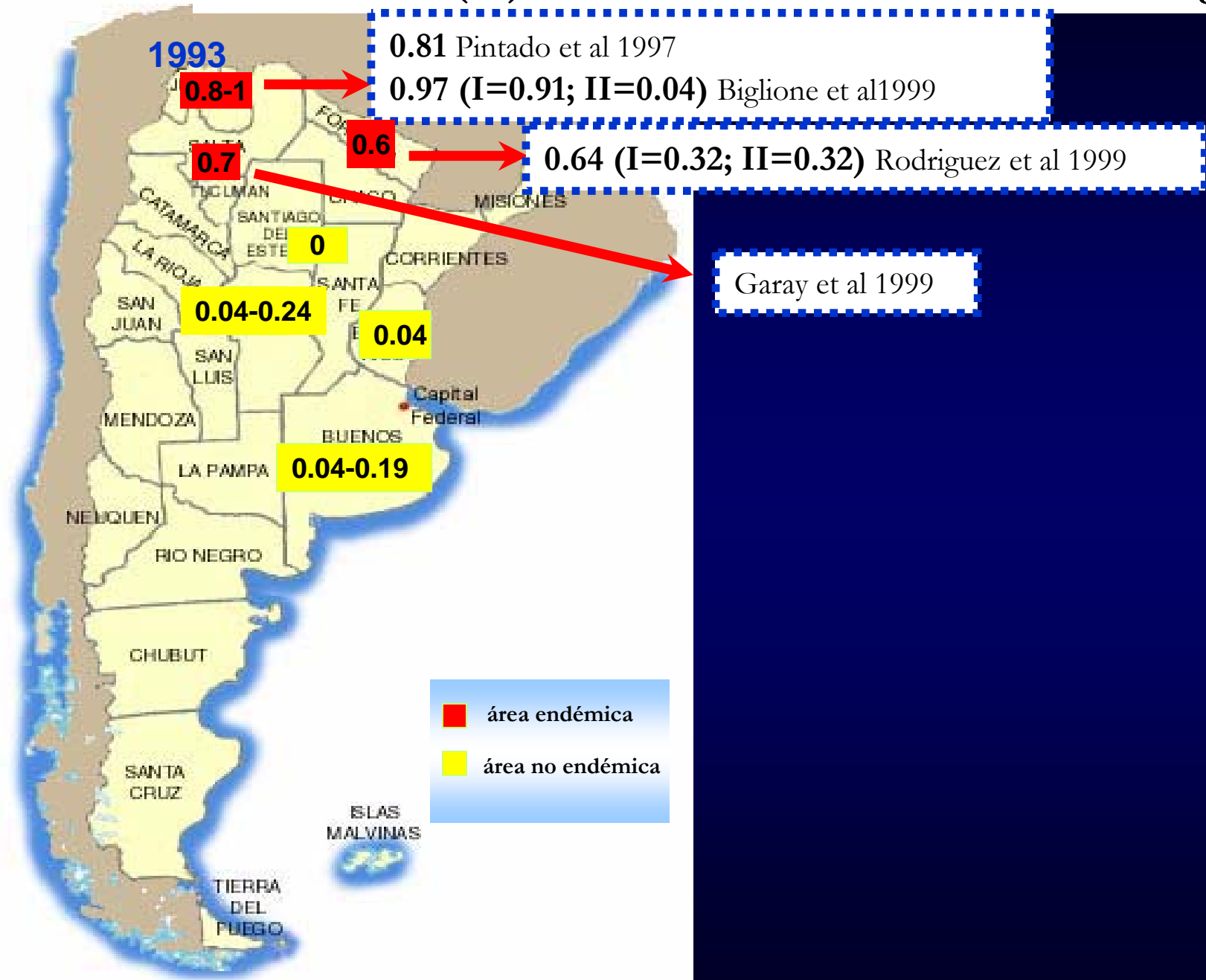


Casos intrafamiliares y esporádicos de
ATL y HAM/TSP en Bs As

Prevalencia (%) de HTLV-I/II en Bancos de Sangre



Prevalencia (%) de HTLV-I/II en Bancos de Sangre



HTLV-I/II en Amerindios

| Comunidades | Seroprevalencia % | Referencia |
|---------------------------------------|---|---------------------|
| Tobas, Matacos, Mataguavos (Norte) | II=13.7 | Ferrer et al 1993 |
| Tobas (Salta) | I/II=10.4 (II=9.91; I=0.45) | Bouzas et al 1994 |
| Matacos | II=3.1 | |
| Tobas (Formosa) | II=21.9 | Biglione et al 1995 |
| Chorotes, Wichis, Tobas (Chaco) | II=25.4 | Ferrer et al 1996 |
| Mapuches (Sur) | II=2 | Ferrer et al 1996 |
| Tobas (Chaco) | I/II=6.94 (I=2.78, II=2.78, I/II=1.39) | Medeot et al, 1999 |
| Andinos Puneños (Salta) | 0% | |

Transmission of HTLV-I by Kidney Transplant.

Remesar M, del Pozo A, Pittis G, Mangano A, Sen L, Briones S.

Transfusion 2000

- ★ **En 1995 una unidad de GR del banco de sangre se identifica como positiva para HTLV-I**
- ★ **Donante= mujer de 35 años (riñón)**
- ★ **Receptor = niña con urgencia de transplante renal**
- ★ **Serología al transplante = Donante HTLV seropositivo
Receptor seronegativo**
- ★ **Seguimiento serológico mensual al receptor**

A los 83 días post-transplante se detecta la seroconversión (ELISA; WB) y se confirma por PCR HTLV I

Profile of Human T-cell Lymphocytotropic Virus-I/II Infections in an Argentinean Blood Bank Population.

Remesar M, Mangano A, Sen L, del Pozo A. *Vox Sanguinis* 2002

Serprevalencia (n=76.246 DS)

I=0.033%

II=0.013%

Indeterminados=0.102%

| Retrovirus | Norte | Resto de Argentina | Valor de P |
|-------------------|--|--|-------------------|
| | N° infectados/total (Seroprevalencia %) | N° infectados/total (Seroprevalencia %) | |
| HTLV-I | 8/16167 (0.5) | 10/55950 (0.18) | 0.05 |
| HTLV-II | 3/16167 (0.12) | 7/55960 (0.13) | 0.7 |

Human T Lymphotropic Virus Types I and II Proviral Sequences in Argentinian Blood Donors With Indeterminate Western Blot Patterns.

Mangano A, Remesar M, del Pozo A, Sen L. *Journal of Medical Virology* 2004

Grupo de estudio: 106.791 donantes de sangre que concurren al Servicio de Hemoterapia del Hospital Garrahan entre 1993- 2004.

Estudios serológicos:

Técnicas de tamizaje: Aglutinación de partículas (n = 60.062)
ELISA comercial (n = 46.729)

Técnicas confirmatorias: Todas las muestras RR se estudiaron por WB

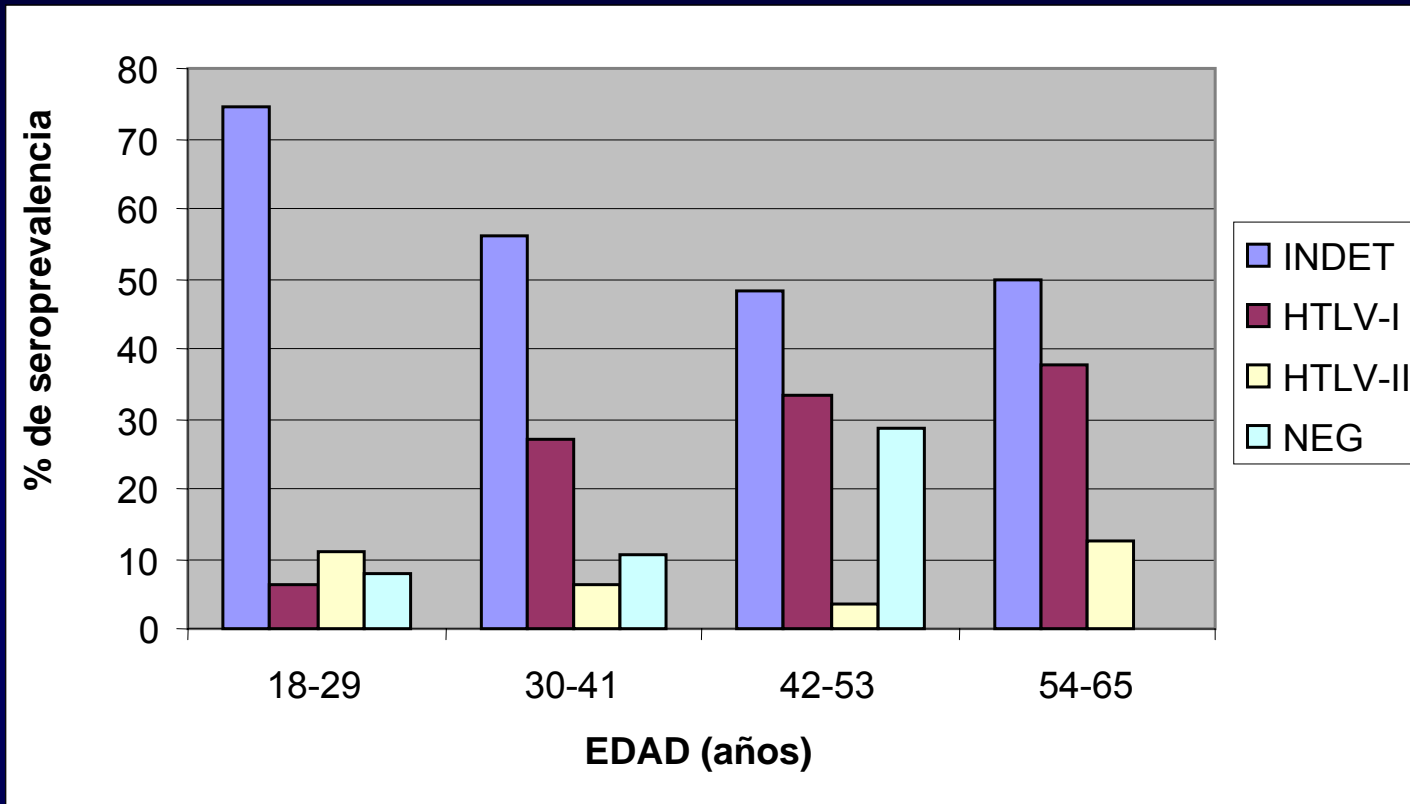
Estudios moleculares: mediante PCR anidadas y PCR-RFLP

Resultados de WB y PCR

| WB | RR | Prevalencia % | PCR | | | | |
|----------------|-----|------------------|-------|-----|-----|--------|----------|
| | | | Total | I + | II+ | Indet. | Neg |
| Indet. | 112 | 0.102 | 52 | 1 | 1 | 3 (6%) | 47 (90%) |
| I + * | 32 | 0.030 | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| II + ** | 14 | 0.013 | 9 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| Neg | 24 | 0.022 | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Total | 182 | 0.170 | 87 | 19 | 10 | 3 | 55 |

* Indeterminado vs. HTLV-I, $p=0.01$; **Indeterminado vs. HTLV-II, $p<0.001$.

Seroprevalencia según la edad de los donantes



Aumento de la seropositividad para HTLV-I con la edad

Los donantes seroindeterminados fueron significativamente más jóvenes ($X \pm SEM = 31.95 \pm 1.06$ años) que los infectados con HTLV-I (39.29 ± 2.01 años, $p=0.0012$) sin diferencias con respecto a los infectados con HTLV-II (33.21 ± 2.73 años).

Resultados y Conclusiones

- ▶ Alta prevalencia de donantes seroindeterminados
- ▶ En las muestras positivas y negativas: 100% de concordancia entre PCR y WB
- ▶ En las muestras seroindeterminadas: el estudio de PCR permitió descartar la infección en el 90% y confirmarla en el 4%, aunque un 6 % permaneció indeterminado.
- ▶ El estudio molecular permitiría realizar un mejor consejo a los donantes seroindeterminados



Muchas gracias