



## **Estudio seroepidemiológico y molecular del virus HTLV-1 en sitios centinelas de cuatro provincias cubanas.**

Dayamí Martín Alfonso <sup>1</sup>

Juliet Enríquez <sup>1</sup>

Liuber Yans Machado<sup>1</sup>

Hilda Silva Ballester <sup>2</sup>

Julio D Fernández Aguila <sup>3</sup>

Onelvis Isaac <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil, Mayabeque, Cuba. dc\_inmunoensayo@unicom.co.cu.

<sup>2</sup> Servicio de hemovigilancia. Banco de Sangre de Matanzas, hsballester@infomed.sld.cu

<sup>3</sup> Servicio de Hematología. Hospital Dr Gustavo Alderegui Lima. Cienfuegos, jlfernandez@infomed.sld.cu

<sup>4</sup> Laboratorio de control de calidad. Banco de Sangre de Santiago de Cuba. onelvis.suarez@infomed.sld.cu

### **I. RESUMEN**

**Introducción:** En Cuba se ha reportado la circulación del virus linfotrópico de las células T del humano tipo1 (HTLV-1), el cual se transmite por las vías sanguínea, sexual y por la transferencia de leche materna y se asocia a afecciones malignas, principalmente hematológicas y neurológicas. **Objetivo:** En el presente trabajo se muestran los resultados del estudio seroepidemiológico y molecular del virus durante el periodo 2015-2021, en sitios centinelas de las provincias Santiago de Cuba, Cienfuegos, Matanzas y Mayabeque. **Métodos:** Se utilizaron los sistemas DAVIH HTLV-1 para la pesquisa, DAVIH Blot HTLV-1 para la confirmación y la tipificación mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación. Se estudiaron 2593 muestras, de las cuales 2342 (90,32 %) correspondían a donantes de sangre y 251(9,68%) procedían de individuos que formaban parte del estudio de familias afectadas con este retrovirus o presentaban condiciones clínicas relacionadas con la posible infección viral. **Resultados:** Se identificaron cuatro seropositivos, un donante, un paciente con afección neurológica (paraparesia), un politransfundido con condición hematológica asociada (leucemia) y uno con una panuveítis, lesión oftalmológica no referida como frecuente en Cuba. El índice de seropositividad general fue 0,15 % y en los donantes de sangre de 0,004%. La seropositividad en las muestras procedentes de Cienfuegos y Santiago de Cuba fue de 2,66 % y 0,097%, respectivamente; mientras que en las dos restantes provincias estudiadas fue de 0 %. La variante de HTLV-1 detectada se corresponde al grupo Cosmopolita subgrupo A trascontinental. **Conclusiones:** Estos hallazgos evidencian la necesidad de continuar la pesquisa del HTLV-1, teniendo en cuenta las vías de transmisión, el endemismo de la zona geográfica donde se encuentra Cuba y la malignidad del mismo. Debe prestarse interés a la asociación uveítis (síntoma) e infección por HTLV-1, que ha sido poco estudiada en Cuba.

II. Palabras claves: *virus linfotrópico de las células T del humano, paraparesia espástica tropical, leucemia/linfoma de las células T del humano, diagnóstico, ELISA.*

## II. INTRODUCCION

En 1980 se aisló el primer retrovirus, el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV)(1). Este virus causa diversas afectaciones asociadas a los sistemas inmunológico y nervioso, del cuerpo humano como son, la leucemia/linfoma de las células T (ATL) y la paraparesia espástica tropical (PET) (2). En investigaciones más recientes se ha encontrado también la asociación con la uveítis, la bronconeumonitis, la artritis y la polimiositis (3). Su transmisión por vía sexual, perinatal y parenteral lo asocia a diferentes grupos de relevancia como donantes y transfundidos. Se ha mostrado que este puede permanecer latente por periodos prolongados en zonas endémicas, grupos familiares. Sus portadores pueden desarrollar enfermedades como la leucemia de células T del adulto (2-4 % de los infectados) y la paraparesia espástica tropical (1,5-3 %).

Este virus, desde su identificación, ha sido estudiado ampliamente; pero a pesar de ello, aún no se tiene una cifra aproximada del número de individuos infectados a nivel global y la mayoría de los datos de prevalencia general provienen de estudios de donantes de sangre de bajo riesgo o en grupos no representativos de la población general. HTLV es endémico de zonas como África subsahariana, Japón, América del Sur y la cuenca del Caribe y en la actualidad se ha estimado 1,5 billones de individuos infectados en el Mundo (4). El 95 % de los individuos infectados con el virus permanecen asintomáticos y solo el 5% desarrollan alguna de estas afecciones. En las regiones endémicas, el desarrollo de ATL y HAM/TSP constituye el principal indicativo de la circulación de HTLV en la población (5).

La infección por HTLV requiere del contacto célula-célula y la transmisión puede ocurrir por contacto sexual, por la transmisión vertical y es muy eficiente por la exposición a productos celulares y la transfusión de sangre infectada con el virus y por esta razón se han desarrollado diversos métodos de pesquiasaje y confirmación serológica para detectar HTLV en los individuos donantes (6). El diagnóstico de este virus es vital en programas como la certificación de la sangre y sus productos derivados y la medicina transfusional (7).

En el Caribe se han realizado diversos estudios poblacionales, con un índice de prevalencia que oscila entre 3% and 6% (8). En Cuba se realizó un estudio seroepidemiológico entre 1989 y 1990 en el cual no se reportaron casos de infección por HTLV en nuestra población (9,10) y este hecho hizo suponer que la circulación del virus en Cuba era limitada; sin embargo, como parte de las acciones para establecer un sistema de vigilancia de este virus en el país en 1990 se diagnostica el primer caso seropositivo a la infección en la provincia de Matanzas con una forma aguda de leucemia/linfoma de células T del adulto (11). Entre 1991 y 1996 en un estudio de más de 26 000 personas con diferente comportamiento de riesgo, se estimó una seroprevalencia cercana a 0,05% que aunque inferior a la reportada para el área caribeña demostró la circulación de HTLV en nuestra población y confirmó la necesidad de establecer la alerta ante su diseminación (12).

En 1996 se estableció una vigilancia centinela del virus en los servicios hematológicos de los Hospitales "Hermanos Ameijeiras" (Habana, Cuba) y "Faustino Pérez" (Matanzas, Cuba). Posteriormente otros sitios centinelas se activaron en siete provincias donde se insertaron servicios hematológicos, neurológicos, bancos de sangre provinciales, centros de hemodiálisis. En estos sitios hasta 2010 fueron identificados cuarenta nuevos casos de individuos seropositivos a este virus (13).

Para Cuba, la caracterización de la infección por HTLV resulta indispensable, considerándose que el Caribe es una zona endémica. Es importante destacar que las condiciones de desarrollo actual han promovido el intercambio tanto ocupacional como turístico a la isla y viceversa, razón por la cual se hace necesario desarrollar estrategias de vigilancia que incluyan, la difusión del tema, la capacitación del

personal de la salud, la implementación de la pesquisa y el monitoreo de las manifestaciones clínicas en las áreas de atención primaria de salud y sitios centinelas.

La pesquisa serológica del HTLV se debe convertir en un evento de interés en la salud pública cubana, teniendo en cuenta la malignidad asociada y el endemismo en la zona en que se encuentra nuestro país donde la circulación asintomática y la asociación a patologías malignas se encuentran documentadas. En el presente trabajo se muestran los resultados del estudio seroepidemiológico y molecular del virus del virus durante el periodo 2015-2021, en sitios centinelas de las provincias Santiago de Cuba, Cienfuegos, Matanzas y Mayabeque.

### III. MÉTODO

En la generalidad de los individuos que participaron en el estudio, como parte de los aspectos éticos referidos como pautas a seguir en la Declaración de Helsinki para estudios en seres humanos, se les realizó un procedimiento de consentimiento informado. En donantes se realizó el muestreo sistemático partiendo de una primera muestra tomada al azar. En individuos transfundidos se realizó un muestreo aleatorio simple tomando como referencia, el control sistemático llevado a cabo en los servicios hematológicos, de acuerdo al Programa de Medicina Transfusional (14).

Durante el periodo de 2015-2021, se estudiaron 2593 muestras seleccionadas en sitios centinelas establecidos para la pesquisa serológica del virus HTLV en las provincias de Santiago de Cuba (Banco de Sangre provincial), Cienfuegos (Servicio de Hematología. Hospital "Dr Gustavo Alderegui Lima" de Matanzas (Servicio de hemovigilancia del Banco de Sangre Provincial) y el Banco de Sangre Provincial de Mayabeque, de las cuales 2342 (90,32 %) eran donantes y 251 (9,68%) con condiciones clínicas relacionadas con la posible infección de este virus o que formaron parte del estudio de familias distribuidos de la siguiente forma: 80 pacientes de Cienfuegos con condiciones hematológicas en los que se incluyen seis con lesiones oftalmológicas. De Santiago de Cuba, 1548 donantes y 112 con condiciones hematológicas o neurológicas de interés. De Matanzas, 302 donantes, 41 pacientes con hemodiálisis y 18 familiares de donantes reactivos por primera vez y 492 donantes de Mayabeque.

Las muestras se evaluaron en el sistema ELISA DAVIH HTLV (CICDC, Cuba). A las muestras que resultaron reactivas por segunda vez se les realizó su confirmación en el sistema DAVIH BLOT HTLV (CICDC, Cuba) utilizando los criterios recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico confirmatorio (15).

Los resultados de laboratorio fueron utilizados en el manejo clínico de los individuos en estudio. En los individuos clasificados como seropositivos a HTLV se les aplicó la encuesta epidemiológica referida en el Plan Estratégico Nacional ITS/VIH/sida (16). Además de los datos generales, se colectó información acerca de la vía potencial de contagio así como sus contactos sexuales.

En los individuos seropositivos con síntomas clínicos se aplicó la encuesta epidemiológica referida en el Protocolo de enfermedades e infecciones causadas por retrovirus humanos aprobado por la Comisión de Aplicación de las Prácticas Médicas del Hospital "Hermanos Ameijeiras" (17). En los donantes seropositivos se tomó la metodología de manejo clínico establecida en el Programa cubano de Medicina Transfusional (14). Se calculó la seropositividad al virus HTLV en cada provincia y grupo de estudio.

Para la tipificación del HTLV mediante PCR y posterior caracterización molecular se empleó el procedimiento de Machado y cols (2013) (18).

#### IV. RESULTADOS

Se identificaron cuatro seropositivos: un donante, un paciente con afección neurológica (paraparesia), un politransfundido con condición hematológica asociada (leucemia) y un paciente con manifestaciones neurológicas (paraparesia) y oftalmológica (panuveítis).

A nivel ocular, la afectación por HTLV-1 produce tres tipos de manifestaciones: uveítis intermedia en aproximadamente el 15% de los casos que se reportan a nivel global, en forma de una vitritis aguda moderada que se acompaña de leve iritis y leve vasculitis retiniana, el ojo seco hasta en un 40%, por infiltrado linfoplasmocitario de la glándula lagrimal y la queratitis intersticial en un 10%, que se caracteriza por opacidades blanquecinas estromales anteriores periféricas (19). La panuveítis es aquella en la que se afectan todas las estructuras intraoculares, existiendo inflamación en la cámara anterior del ojo, la cavidad vítrea y la retina y/o la coroides y/o los vasos retinianos (19). Díaz en 2010, en los casos seropositivos cubanos, solo encontró asociación con la uveítis intermedia (20).

El índice de seropositividad general fue 0,15 % y en los donantes de 0,004%. Por provincias, este índice para Santiago de Cuba fue de 0,097 %, para Cienfuegos el 2,66% y en las otras dos provincias fue 0%. Díaz [20] reportó en su estudio, un índice de seropositividad de 0,023%; es decir, un resultado positivo por cada 4348 muestras de donantes cubanos. Los resultados de este estudio coinciden con lo referido por este autor [20] que sugirió que la extensión de la pesquisa a otros sitios menos explorados del territorio nacional, pudiera provocar un incremento en la frecuencia de detección del HTLV-1 en la población general.

Díaz (20) mostró que la sangre es un importante factor de riesgo en la transmisibilidad del HTLV-1. Por otra parte, se ha demostrado la efectividad de la infección por HTLV-1 por vía transfusional (20). También, numerosos países con índices similares a Cuba, han desarrollado programas para la seguridad de la sangre que incluyen la pesquisa del HTLV-1 (14).

La variante de HTLV-1 detectada se corresponde al grupo Cosmopolita subgrupo A trascontinental. El alineamiento de las muestras positivas con las secuencias de referencia de las regiones del Caribe y Latinoamérica de la Cosmopolita ha mostrado que la infección por HTLV-1 en Cuba puede tener un origen africano [21].

#### V. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio refuerzan la importancia de la pesquisa activa para la búsqueda de nuevos individuos infectados con HTLV.

Debe prestarse gran interés a la asociación uveítis (síntoma)-HTLV-1 (infección), la cual ha sido poco estudiada en Cuba.

#### VI. REFERENCIAS

1. Gallo, R.C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrov* 2005; 2, 17.
2. Takatsuki, K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrov* 2005; 2, 16.

3. Rooster, R.C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-I and HTLV-II. *Oncogene* 2005; 24(39):5926-30.
4. Quaresma JAS, Yoshikawa GT, Koyama RVL, Dias AS, Fujihara S, Fuzii HT. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. *Viruses* 2016; 8(1): 5. 4-7
5. Rooster, R.C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-I and HTLV-II. *Oncogene* 2005; 24(39):5926-30.
6. Bangham, C.R. y Dareme M. Cellular immune response to HTLV-I. *Oncogene* 2005, 24 (39): 6035-46
7. Silva E, Cruz O, Pérez MT, Díaz DF, Hernández M, Díaz HM, Izquierdo M. Conocimientos básicos para el personal que trabaja en el diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH. Editorial Lazo Adentro 2011; ISBN 978-959-283-3.
8. Tagaya Y, Matsuoka M, Gallo R. 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future. *Research* 2019; 8: 228.
9. Navea L, Silva E, Rivero R, Hernández P. anti HTLV-1 antibodies screening in wicked hemopatias. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 1990; 6 (1): 101-6.
10. Hernández P, Rivero R, Ballester M, Navea L, Matutes Y, Catovsky D y colaboradores. Very low seroprevalence of HTLV-I / II in Cuba: antibodies in blood donors and in hematological and non-hematological patients. *Vox Sang* 1991; 61:277-78.
11. Muñío JE, Díaz HM, Carnot J, of Castro R, Navea L, Rodríguez I. HTLV Leukemia /lymphoma. First case in Cuba. *Rev Cub Med* 2003; 42 (3).
12. Lubián A.L, Díaz HM, Silva E, Pérez MT, Cruz O.R., Arzola, J.L. et al. Seroprevalence tasa of the HTLV-I infection in different risky groups studied in Cuba. *Rev Cub Med* 1998; 37 (4): 199-204.
13. Díaz HM, Álvarez N, Muñío J, Lubián A. L, Martín D, Díaz D.F., et al. Infection for HTLV-I in patients with linfoproliferative syndromes in two Cuban sentinel places. *Rev Panam Salud Pub* 2010; 27 (1): 17-22.
14. Ballester JM. The Cuban Transfusional Medicine Program. *Rev. Panam. Public Health.* 2003; 13(2/3):160-4
15. UNAIDS/ WHO. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). 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
16. Ministerio de Salud Pública (MINSAP)(CUBA). Plan Estratégico Nacional ITS/VIH/sida 2001– 2006. Resolución No 110, 2006.
17. Díaz HM. Infection and illness by human retrovirus. *Manual of Medical Practices of the "Hermanos Ameijeiras" Hospital.* 2th Ed. Havana city (Cuba): Hospital "Hermanos Ameijeiras";2008 <http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/mpm>.
18. Machado LY, Navea LM, Díaz HM, Blanco M, Dubed M, Romay DM, et al. Phylogenetic Analysis of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Isolated from Cuban Individuals. *Aids Research and Human Retroviruses* 2013; 29(8):1168-72.
19. Eyewiki. Human t-cell lymphotropic virus type 1 uveitis. Eyewiki edit. 8/3/2022 [https://eyewiki.aao.org/human\\_t-cell\\_lymphotropic\\_virus\\_type\\_1\\_uveitis](https://eyewiki.aao.org/human_t-cell_lymphotropic_virus_type_1_uveitis). Consulta:12/junio/2022.

20. Díaz HM. Situación clinico-epidemiológica de la infección por el virus HTLV en diferentes grupos poblacionales en Cuba. Tesis doctoral. Instituto Superior de Ciencias Militares "Dr. Luis Díaz Soto", 2010.
21. Gesain, A., Mahleux, R., de The, G. Genetic variability and molecular epidemiology of human and simian T cell leukemia/lymphoma virus type I. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. & Human Retrovirology 1996, Supplement 1(13):S132-S145.