

Detección de virus linfotrópico de células T humano-I/II en pacientes con enfermedades de transmisión sexual de Santiago

DAVID SANHUEZA^{1,a}, EUGENIO RAMÍREZ^{1,b},
NELSON NAVARRETE², ESTER SANTANDER³,
MARÍA LUISA GARMENDIA⁴, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ¹

Human T-lymphotropic virus I/II detection in Chilean patients from Sexually Transmitted Diseases clinics

Background: The human T-lymphotropic virus I (HTLV-I) causes spastic paraparesis and adult T-cell leukemia/lymphoma. It can be sexually transmitted and is highly prevalent in Central and South America. **Aim:** To study HTLV-I/II prevalence in serum samples obtained from two Sexually Transmitted Diseases (STD) clinics.

Material and Methods: Two hundred serum samples were randomly chosen from two reference STD centers of Santiago. The presence of specific HTLV I/II antibodies was detected by indirect immunofluorescence. **Results:** The analyzed samples came from participants aged 14 to 70 years. Forty nine percent were women and 76% were heterosexual. Only one of the 200 samples was positive (0.5%) and it came from a 70 year-old woman, housewife, with a stable single partner, a history of recurrent genital ulcers, VDRL (-) and positive serology for herpes simplex virus. **Conclusions:** The prevalence of HTLV-I found in this group is similar to that demonstrated in other populations in Chile, except for aboriginal populations, and similar to international STD studies. Our data is consistent with the low transmissibility by sexual contact. (Rev Med Chile 2012; 140: 1239-1244).

Key words: Human T-lymphotropic virus 1; Human T-lymphotropic virus 2; Sexually transmitted diseases; Seroepidemiologic studies.

El virus linfotrópico humano tipo I (HTLV-I) descubierto en 1980¹ se ha relacionado a diferentes enfermedades, tales como leucemia/linfoma de células T, paraparesia espástica tropical, uveítis, y dermatitis infectiva², mientras que el virus linfotrópico humano tipo II (HTLV-II) descubierto en 1982, podría estar relacionado a cuadros neurológicos que presentan síntomas similares a la paraparesia espástica tropical y a la neuropatía atáxica tropical³. El riesgo global de desarrollar una patología durante la vida de un paciente infectado con HTLV-I es de 10%⁴. Ambos pertenecen a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Oncovirinae*, con

capacidad de transcripción reversa de su genoma a ADN y de inserción en el cromosoma de la célula infectada⁵. La distribución geográfica del HTLV-I es clara, siendo más prevalente en el sudeste de Japón, varios países de Sudáfrica Subsahariana, Centro y Sudamérica y áreas localizadas de Irán y Melanesia⁶. Debido a su patogenia, que requiere de un largo período de tiempo para expresarse clínicamente, sólo existe un valor estimado de 15 a 20 millones de infectados en el mundo⁷. El patrón de prevalencia según sexo y edad varía entre los distintos países, sugiriendo distintas dinámicas de transmisión⁸. Por otra parte, la epidemiología

¹Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas (I.C.B.M.), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Centro de ETS, Hospital Barros Luco Trudeau.

³Centro de ETS, Hospital San José. Santiago, Chile.

⁴Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

^aEstudiante de Medicina, Programa Ayudante Alumno, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^bBioquímico.

Trabajo Financiado por Programa de Virología, I.C.B.M., Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido el 13 de octubre de 2011, aceptado el 30 de mayo de 2012

Correspondencia a:

Dra. María José Martínez G. Programa de Virología, I.C.B.M., Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Santiago de Chile. Teléfono 9786317 Fax 9786124 E-mail mmartine@med.uchile.cl

de HTLV-II no está clara debido al bajo número de casos clínicos reportados, lo que dificulta los estudios de prevalencia³.

La transmisión del HTLV-I puede ocurrir por tres vías: madre-hijo en especial por la leche materna, vía sanguínea a través de transfusiones o agujas contaminadas y por transmisión sexual⁴. A diferencia de otros integrantes de la familia viral, como el HIV, el HTLV-I es menos infeccioso y su transmisión suele requerir el contacto directo entre células⁹. La transmisión vía sexual ocurre de manera inadvertida para el paciente y existe una mayor prevalencia en mujeres, debido al mayor éxito de transmisión del hombre hacia la mujer, dada su fuerte asociación con las células que lo transmiten¹⁰. Es así como las experiencias clínicas demuestran que la transmisión del virus en matrimonios, requiere de una exposición prolongada por varios años para que ésta ocurra^{10,11}. El riesgo de transmisión entre parejas discordantes aumenta a mayor edad, títulos serológicos elevados y presencia de anticuerpos anti proteína tax viral en el hombre⁸.

Si bien no se dispone de una terapéutica efectiva ni de vacuna contra HTLV-I, la pesquisa de pacientes infectados permitiría tratar las enfermedades neoplásicas, inflamatorias y complicaciones infecciosas que se asocian a este virus, como también identificar a los familiares cercanos contagiados¹².

Gran parte de los estudios de seroprevalencia de esta infección a nivel mundial se han realizado en bancos de sangre, existiendo escasa información sobre pacientes vulnerables de adquirir enfermedades de transmisión sexual (ETS). Algunos reportes en Sud América han sugerido que HTLV-I podría ser común en estos pacientes de riesgo, incluyendo pacientes HIV+. Sin embargo, los datos sobre factores de riesgo son contradictorios⁸.

En Chile, los primeros casos de paraparesia espástica fueron descritos en 1989^{13,14} y posteriormente en 1991 se estudiaron donantes de banco de sangre, en los cuales se encontró una seroprevalencia de 0,73%¹⁵. La cepa identificada en nuestro país es la cosmopolita, perteneciente al sub grupo Transcontinental¹⁶. Entre los años 2009 y 2010 se realizó la Encuesta Nacional de Salud, en la cual se estudiaron infecciones potencialmente transmisibles por vía parenteral, demostrándose una prevalencia de infectados con HTLV-I/II de 0,5% en población general¹⁷.

Considerando que no se ha investigado el comportamiento de la infección por HTLV-I en pacientes chilenos consultantes a centros de referencia de ETS, nuestro interés fue estudiar la prevalencia de esta infección en pacientes con patologías de transmisión sexual.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de seroprevalencia utilizando 200 muestras de sueros almacenados y mantenidos en alícuotas originales a -80°C de la seroteca del Programa de Virología. Estos fueron obtenidos de manera aleatoria entre pacientes consultantes a los centros de referencia de ETS de los Hospitales Barros Luco Trudeau y San José, para un estudio previo de infecciones virales, que contó con la aprobación de los Comités de Ética respectivos. Para la determinación de anticuerpos anti-HTLV-I/II se realizó un ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en el Instituto de Salud Pública (ISP). Esta técnica se basa en la unión de los anticuerpos específicos para los antígenos de HTLV-I/II expresados en la superficie y citoplasma de las células linfoblastoideas T humanas MT-2^{18,19}. Se usó como control negativo para cada una de las muestras, células no infectadas con HTLV-I, que no expresan antígenos virales. Las muestras y los sueros controles (positivos y negativos) fueron diluidos 1/10 en PBS. Se agregó 15 µl de la dilución de cada control y muestra a un pocillo con células MT-2 y otro con K-562, incubando en una cámara húmeda a 37° C durante 30 min. Luego se lavó por 5 min con PBS. Las células se incubaron, durante 30 min en cámara húmeda a 37° C, con 15 µl de una dilución 1/600 de anti-inmunoglobulina humana conjugada con isotiocianato de fluoresceína y solución de azul de Evans 0,001%. Las láminas con frotis de células fueron lavadas por 5 min con PBS y secadas. A cada frotis de células se agregaron 5 µl de medio de montaje Fluoprep (bioMérieux, catálogo 75521) y cubierta con cubreobjetos. La reacción se observó mediante un microscopio de epifluorescencia.

De la seroteca analizada, se contó con datos generales sociodemográficos del grupo estudiado: edad, género, estado civil, orientación sexual, utilización de condón y ocupación, y con los resultados de los estudios serológicos previos (VDRL, HBV, HIV, HSV-2). Estos datos habían sido obtenidos

de las fichas clínicas y vaciados en una base de datos numerada que se creó para este efecto, manteniendo la confidencialidad y el anonimato de cada paciente, por lo que al momento de realizar el presente estudio, no era posible la identificación de cada paciente. El análisis estadístico incluyó medidas de frecuencia y de resumen, según correspondiera. Se utilizó el software estadístico SPSS.

Resultados

Las muestras analizadas provenían de 200 pacientes controlados por distintos diagnósticos en los centros de referencia de ETS (Tabla 1).

El análisis serológico resultó en 1/200 muestras positivas para HTLV-I/II, lo que dio una seroprevalencia de 0,5%. Esta muestra correspondió a una paciente de sexo femenino de 70 años, dueña de casa, heterosexual y con pareja estable. Fue ingresada en el grupo de otros diagnósticos clínicos, por el antecedente anamnésico de lesiones genitales.

Tabla 1. Frecuencia de los diagnósticos clínicos en los pacientes estudiados

Diagnóstico clínico	n
Sífilis	46
Sífilis + condiloma	2
Sífilis + trabajadora sexual	1
HIV	29
HIV + sífilis	3
HIV + condiloma	4
HIV + sífilis + condiloma	1
HIV + sífilis + uretritis	1
HIV + gonorrea	1
Condilomas	33
Trabajadora sexual	20
Contacto de paciente ETS	19
Conducta de riesgo	13
Otros	11
Gonorrea	5
Herpes genital	3
Herpes genital + condilomas	1
Uretritis	3
Sin registro	4
Total	200

De los estudios serológicos consignados, la paciente era VDRL (-), anticuerpos anti HSV-2 (+) y rechazó realizarse examen para el HIV.

El 49% de los pacientes estudiados fueron mujeres y de éstas la mitad eran dueñas de casa. Sólo una era VIH (+). La mediana de edad de las pacientes femeninas fue de 33 años (14 a 70 años). El 47% de las mujeres consultantes era menor de 40 años y sólo el 3% era mayor de 60 años. El 99% se declaraba heterosexual y 32% tenía pareja única estable. De este grupo que declaraba pareja única estable, ninguna utilizaba condón. Del total de mujeres estudiadas, 3 tenían antecedente de herpes genital, 8 de sífilis y 23 de condilomas acuminados.

Discusión

En este primer estudio chileno de seroprevalencia de infección por HTLV-I/II en pacientes con ETS, no encontramos diferencia con la reportada en población general chilena¹⁷ y es similar a la reportada en otros grupos que han sido estudiados en nuestro país, excluyendo aquellos que corresponden a etnias originarias^{15,20,21}. A pesar que ésta es una infección viral que se contagia por vía sexual, no se demuestra un aumento de su prevalencia en grupos altamente expuestos a ETS. Posiblemente este hecho sería consecuencia de la baja prevalencia en la población general y de la baja transmisibilidad de este virus, como se ha demostrado en estudios de seguimiento a parejas sexuales estables, las que requieren de un largo período de tiempo de exposición al contagio con una pareja infectada¹⁰. Las características socio-demográficas del caso positivo identificado en el presente estudio son concordantes con ello¹⁰. Habitualmente los pacientes consultantes a centros de ETS tienen el antecedente de múltiples parejas sexuales y ocasionalmente mantienen una pareja única y estable en el tiempo, por lo que no estarían más expuestos a la infección por HTLV-I/II que la población general²². Sin embargo, en trabajadoras sexuales este punto es contradictorio, puesto que se han relacionado seroprevalencias más altas con el mayor número de parejas sexuales¹². Posiblemente factores como la frecuencia en la utilización de condón en forma rutinaria y el rango de cantidad de parejas sexuales en la vida, jueguen roles importantes entre los distintos grupos que se han estudiado.

En las escasas publicaciones referentes a pa-

Tabla 2. Prevalencias de infección por HTLV I/II en grupos de pacientes con ETS y de alto riesgo

Países	n	Población estudiada	Virus	Prevalencia (%)
Europa				
Inglaterra (23)	850	Mujeres consultantes al Central London sexuality transmitted disease	HTLV-1/2	0
Italia (24)	1.457	Pacientes consultantes a centros de ETS (italianos y no europeos)	HTLV-1	0,6
Centroamérica				
Costa Rica (25)	436	Mujeres atendidas en una clínica de ETS	HTLV-1/2	1,6
Jamaica (26)	1.977	Pacientes consultantes a una clínica de ETS	HTLV-1	5,7
Cuba (27)	3.774	Pacientes asistentes a una clínica de ETS y receptores de transfusiones	HTLV-1/2	0,05
Rep. Dominicana (28)	494	Pacientes de una clínica de ETS	HTLV-1	2,8
Sudamérica				
Argentina (29)	613	Trabajadoras sexuales	HTLV-1/2	2
	682	Homosexuales	HTLV-1/2	0,4
	400	Pacientes de una clínica de ETS	HTLV-1/2	1
Perú (12)	966	Trabajadoras sexuales Lima	HTLV-1	17,6
	467	Trabajadoras sexuales Callao y Loreto	HTLV-1	21,8
	2.656	Hombres que tienen sexo con hombres	HTLV-1	2,0
Chile (20)	502	Prostitutas de Santiago	HTLV-1	0,8

cientes con ETS o de alto riesgo, a nivel mundial, (Tabla 2) no se ha identificado una asociación epidemiológica constante con otros agentes de enfermedades sexuales. En el presente estudio, la paciente infectada con HTLV-I/II probablemente tenía un herpes genital recurrente dada la anamnesis y la serología positiva. Si bien se ha establecido que la infección por virus herpes simplex es un factor de riesgo importante para la adquisición y transmisión del HIV^{30,31}, no existen estudios que lo demuestren para el HTLV I/II. Sin embargo, es posible que también se facilite la transmisión de HTLV-I/II en pacientes con herpes genital, dado que el virus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) causa úlceras clínicas o erosiones subclínicas que aumentan el reclutamiento de LTCD4+, como también lo han sugerido otros autores^{8,30,32-34}.

Del grupo estudiado, aproximadamente 20% de las muestras correspondían a pacientes HIV positivos. Sin embargo, ninguna de ellas resultó positiva para HTLV-I/II. Posiblemente ampliando el número de casos estudiados se podría observar coinfecciones por ambos retrovirus, situación que es de interés epidemiológico dado las diferencias patogénicas entre ambos virus. En nuestro país no hay estudios publicados sobre este tema³⁵.

Con respecto a los datos internacionales de pacientes consultantes de centros de ETS, nuestra situación epidemiológica es muy similar a la reportada en Italia y población homosexual argentina, pero inferior a la prevalencia encontrada en Perú y Centroamérica (con la sola excepción de Cuba). Centroamérica tiene una elevada prevalencia de infección por HTLV I/II, por lo que resulta concordante que los pacientes de alto riesgo de transmisión sexual o con ETS, presenten cifras similares⁶. Sin embargo, esta situación es dispar en el Perú, en los múltiples grupos de alto riesgo estudiados en ese país, entre los cuales se incluyen ampliamente las trabajadoras sexuales, a diferencia de nuestro estudio¹².

Considerando las seroprevalencias para HTLV-I/II encontradas en los diferentes grupos que han sido analizados en nuestro país, muy superiores a HIV (0,21%) y HBV (0,15%)¹⁷, y el aumento en el intercambio comercial y la consecuente migración creciente de las poblaciones sudamericanas, planteamos que los datos nacionales justifican la vigilancia epidemiológica de grupos en riesgo, como pudieran ser las embarazadas y los inmunosuprimidos, así como también mantener el tamizaje de HTLV-I/II en los bancos de sangre.

Referencias

- Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. 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* 1980; 77 (12): 7415-9.
- Vásquez P. HTLV-I (Human T- cell lymphotropic virus), algo que decir?. *Rev Chil Infectol* 2003; 20 (suppl1): S34-S37.
- Lewis G, Sheremata W, Minagar A. Epidemiologic features of HTLV-II: Serologic and Molecular Evidence. *Ann Epidemiol* 2002; 12 (1): 46-66.
- Verdonck C, González E, Van Dooren S, Vandamme A, Vanhan G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Inf Dis* 2007; 7: 266-81.
- Karpas A. Human retroviruses in leukemia and AIDS: reflection on their discovery, biology and epidemiology. *Biol Rev* 2004; 79: 911-33.
- Carneiro-Proietti A, Catalán-Soares B, Castro-Costa C, Murphy E, Sabino E, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Pública* 2006; 19 (1): 44-53.
- Proietti F, Carneiro-Proietti A, Catalan-Soares B, Murphy E. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24: 6058-68.
- Gotuzzo E, Sánchez J, Escamilla J, Carrillo C, Phillips I, Moreyra L, et al. Human T Cell Lymphotropic Virus I Infection among Female Sex Workers in Peru. *J Infect Dis* 1994; 169: 754-9.
- Moriuchi M, Moriuchi H. Seminal Fluid Enhances Replication of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1: Implications for Sexual Transmission. *J Virol* 2004; 78 (22): 12709-11.
- Stuver S, Tachibana N, Okayama A, Shioiri S, Tsunetoshi Y, Tsuda K, et al. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki cohort study. *J Infect Dis* 1993; 167: 57-65.
- Catalán-Soares B, Carneiro-Proietti A, Proietti F. Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16 (6): 387-94.
- Gotuzzo E, González E, Verdonck K, Mayer E, Ita F, Clarck D. Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales. *Acta Med Per* 2010; 27 (3): 196-203.
- Cartier L, Mora C, Araya J, Castillo J, Verdugo R, Miller M, et al. HTLV-I positive spastic paraparesis in temperate zone. *Lancet* 1989; 1: 556-7.
- Cartier L, Araya L, Castillo J, Verdugo R, Mora C, Gajdusek D, et al. [HTLV-I Provirus in Chile, study of 140 neurological patients]. *Rev Med Chile* 1990; 118: 622-8.
- Vásquez P, Sánchez G, Volante C, Vera L, Ramírez E, Soto G, et al. Human T-lymphotropic virus type I: new risk for Chilean population [letter]. *Blood* 1991; Vol: 78: 850-1.
- Cartier L, Ramírez E, Galeno H. El gen tax del virus linfotrópico humano tipo I en la identificación etiológica de la paraparesia espástica tropical: Estudio clínico, serológico y de polimerasa en cadena en 72 pacientes. *Rev Med Chile* 1999; 127 (8): 945-52.
- Encuesta Nacional de Salud ENS Chile. 2009-2010. Ministerio de Salud. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b-64dfe040010165012d23.pdf> (Consultado el 4 de abril de 2012).
- Gallo D, Penning L, Hanson C. Detection and differentiation of antibodies to HTLV-I and HTLV-II by immunofluorescence method. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2345-7.
- Galeno H, Ramírez E, Mora J, Ojeda M, Cartier L. [Anti HTLV-I antibody titers in seropositive infected individuals]. *Rev Med Chile* 1994; 122: 1004-7.
- Suárez M, Quero MS, Ramírez E. [Prevalence of HTLV-I antibodies and possible risk factors in Chilean prostitutes]. *Rev Med Chile* 1993; 121 (6): 614-7.
- Carneiro-Proietti A, Catalan-Soares B, Proietti F and GIPH. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern?. *J Biomed Sci*. 2002; 9: 587-95.
- Martínez MJ, Navarrete N, Santander E, Garmendia ML, Gubelin W. Seroprevalencia de la infección por virus herpes simplex tipo 2 en pacientes atendidos en centros de referencia de ETS de Santiago. *Rev Med Chile* 2005; 133: 302-6.
- Loveday C, Mercey D. The Prevalence of human retroviral infections in female patients attending a central London sexuality transmitted disease clinic: 1985-1990. *Genitourin Med* 1993; 69: 31-34.
- Giuliani M, Rezza G, Lepri A, Di Carlo A, Maini A, Crescimbeni E, et al. Risk Factors for HTLV-I and II in Individuals Attending a Clinic for Sexually Transmitted Diseases. *Journal of the American Sexually* 2000; 27 (2): 87-92.
- Khabbaz R, Hartley T, Oberle M, Rosero-Bixby L. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Cost Rica. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1990; 6: 959-60.

26. Waters D, Murphy E, Blattner W, Figueroa Jp, Gibbs W, Brathwaite A, et al. Sexual trasmission of human T-Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Ann Intern Med* 1989; 111: 555.
27. Silva E, Pérez M, Lubian A, De La Fuente J, Navea L, Cruz O. Pesquisaje de anticuerpos contra el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) en donantes de sangre y grupos de riesgo. *Rev Cubana Med Trop* 1997; 49 (1): 24-7.
28. Rodríguez E, De Moya E, Guerrero E, Monterroso E, Quinn T, Puello E, et al. HIV-1 and HTLV-I in sexually transmitted disease clinics in the Dominican Republic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; (3): 313-8.
29. Berini C, Pando M, Bautista C, Eirin M, Martínez-Peralta L, Weissenbacher M, et al. HTLV-I/II Among High-Risk Groups in Argentina: Molecular Diagnosis and Prevalence of Different Sexual Transmitted Infections. *J Med Virol* 79: 1914-20 (2007).
30. Schacker T. The role of HSV in the transmission and progression of HIV. *Herpes* 2004; 8: 46-9.
31. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002; 185: 45-52.
32. Zunt J, Dezzutti C, Montano S, Thomas K, Alarcón J, Quijano E et al. Cervical shedding of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Is Associated with Cervicitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 1669-72.
33. Celum C. Interaction between HSV and HIV. *Herpes* 2004; 11 (S1): 36-45.
34. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bulletin of the World Health Organization* 2004; 82: 447-53.
35. ISPCH. Virus linfotrópico de células T humano Tipo I y II (HTLV-I/II). Disponible en: <http://www.ispch.cl/notacientifica/14238/virus-linfotropico-de-celulas-t-humano-tipo-i-y-ii-htlv-iii> (Consultado el 7 de mayo de 2012).