

PREVALENCIA DE INFECCION POR HTLV-I/II EN DONANTES DE SANGRE DE LA PROVINCIA DE SANTA FE, ARGENTINA

ROQUE O. BRUN¹, LAURA ASTARLOA², HORACIO E. SALOMON³, MIRNA M. BIGLIONE³

¹ Laboratorio Central, Red de Laboratorios del Programa Provincial, Santa Fe; ² Programa de SIDA (1997/2002), Ministerio de Salud y Acción Social, Argentina; ³ Centro Nacional de Referencia para el SIDA (CNRS), Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Subsecuentemente a que en 1997 el Programa Nacional de SIDA implementó un Programa de Vigilancia Epidemiológica a escala nacional, se comenzaron a detectar anticuerpos anti-HTLV-I/II en donantes de sangre de la Provincia de Santa Fe. En base a ese hallazgo inicial, se consideró pertinente estimar la seroprevalencia de HTLV-I/II en donantes santafecinos en el curso de los 4 años siguientes. Así, desde 1997 hasta 2002, se estudiaron 9425 muestras provenientes de 17 de los 19 departamentos de la Provincia. Del total de muestras, 38 resultaron reactivas por técnicas de tamizaje, y de ellas 18 fueron confirmadas por *western blot* (WB). De esas muestras, 10 fueron HTLV-I/II seropositivas con una prevalencia final de 0.1% (10/9425), en tanto que 7 resultaron indeterminadas y 1 negativa. De las seropositivas, 2 (0.02 %) eran HTLV, 3 (0.03 %) HTLV-I, y 5 (0.05 %) HTLV-II. Cabe destacar que por primera vez se constató la presencia de infección por HTLV-I/II en donantes de sangre de Santa Fe, y con una prevalencia mayor a las referidas para donantes de sangre de áreas no endémicas de Argentina. Estos datos fundamentan la necesidad de un *screening* sistemático para la infección por HTLV-I/II mediante normas regulatorias en bancos de sangre de esta provincia.

Palabras clave: infección HTLV-I/II, seroprevalencia, donantes de sangre, provincia de Santa Fe, Argentina

Abstract *Prevalence of HTLV-I/II infection among blood donors in Santa Fe Province, Argentina.*

Subsequent to the National Epidemiologic Surveillance Program developed in 1997 by the National AIDS Program, anti-HTLV-I/II antibodies among blood donors in Santa Fe Province started to be detected. On the basis of this initial finding, it was regarded of interest to evaluate the true HTLV-I/II seroprevalence in this population during a four-year survey. Thus, from 1997 up to 2002, 9425 samples were studied from 17 out of the 19 provincial departments. Out of the total sampling, 38 proved reactive by agglutination techniques, 18 of which were confirmed by western blot (WB). Out of the latter, 10 were HTLV-I/II seropositive with a final prevalence of 0.1% (10/9425), whereas 7 were indeterminate and 1 negative. Among these 10 confirmed sera, 2 (0.02%) were HTLV, 3 (0.03%) HTLV-I and 5 (0.05%) HTLV-II. It should be highlighted that the presence of HTLV-I/II infection in blood donors in Santa Fe Province was demonstrated for the first time, with a prevalence greater than that reported for blood donors in non-endemic Argentine areas. Such findings confirm the need of corresponding systematic screening through regulatory blood bank norms in Santa Fe Province.

Key words: HTLV-I/II infection, seroprevalence, blood donors, Santa Fe Province, Argentina

El virus linfotrófico T humano tipo I (HTLV-I) es el causante etiológico de dos entidades patológicas: la leucemia de células T del adulto (ATL)¹ y la mielopatía asociada al HTLV-I o paraparesia espástica tropical

(HAM/TSP)², además de haber sido asociado a uveítis, dermatitis seborreicas y otras afecciones del tejido conectivo³⁻⁵. El HTLV-I es endémico en el Sur de Japón, Caribe, Africa tropical, algunos países de América y Melanesia, mientras que el HTLV-II lo es en poblaciones de aborígenes americanos y tribus de Africa Central⁶. El HTLV-II ha sido asociado a síndromes neurológicos similares a la HAM/TSP, aun cuando todavía no se dispone de evidencias suficientes para confirmar ese rol etiológico^{7,8}. Ambos virus se transmiten por vías sexual, vertical (principalmente por leche materna) y sanguínea (hemocomponentes o por uso de drogas

Recibido: 4-XI-2003

Aceptado: 15-I-2004

Dirección Postal: Dra. Mirna M. Biglione, Centro Nacional de Referencia para el SIDA. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, 1121 Buenos Aires, Argentina.

Fax: 54-11-45083705

e-mail: mbiglione@fmed.uba.ar

inyectables); a ese respecto, se encuentran presentes en donantes de sangre y usuarios de drogas de diferentes países del mundo^{6,9}. De los individuos infectados por HTLV-I, entre 2 a 4% desarrollan una HAM/TSP o ATL con un período de incubación de 15 a 20 años si la infección fue adquirida por vía sexual o vertical. Fuera de las regiones endémicas para HTLV-I, el desarrollo de HAM/TSP corresponde a individuos inmigrantes o en relación con un área endémica, o bien corresponde a casos secundarios por contaminación a través de transfusión, con un riesgo de padecer la enfermedad que asciende al 60%, y ello consecutivamente a un menor tiempo de incubación (3 meses a 3 años postransfusión)⁹⁻¹¹.

En Argentina se describió por primera vez la presencia de HTLV-I/II en usuarios de drogas inyectables (UDIs) en 1989¹², para posteriormente detectarla en otros grupos con factores de riesgo localizados, también en la ciudad de Buenos Aires¹³⁻¹⁵. Entre 1993 y 1999, se comprobó que el HTLV-II era endémico en grupos aislados de tobas y wichis de la Región Chaqueña¹⁶⁻¹⁸. Ya en 1994, se había confirmado la presencia tanto del HTLV-I como del HTLV-II en donantes de sangre de la ciudad de Buenos Aires con prevalencias (0.01% a 0.07%) similares a las de áreas no endémicas^{19,20}. Estos datos permitían inferir que Argentina era un país no endémico para infección por HTLV-I/II, a excepción del HTLV-II en aislados grupos de aborígenes. Sin embargo, en 1998 se detectó la existencia de altas prevalencias de infección por HTLV-I en nativos y donantes de sangre en la Provincia de Jujuy^{21,22}, donde luego se han encontrado tanto un foco endémico de TSP/HAM como casos de ATL^{23,4}. También en Buenos Aires fueron descriptos casos intrafamiliares y esporádicos de ATL y de HAM/TSP relacionados al HTLV-I²⁵⁻²⁷.

Cabía entonces iniciar una pesquisa de la seroprevalencia de la infección por HTLV-I/II en otras áreas del país, y así el objetivo del presente trabajo fue hacerlo en una provincia central del país, tal el caso de Santa Fe, que presenta características en su población que favorecerían la presencia de infección por HTLV-I/II, aun cuando no se hubiera detectado esa infección en un informe previo²⁸.

Materiales y métodos

Población

Se analizaron retrospectivamente 9425 muestras de donantes de sangre provenientes de 17 departamentos de los 19 pertenecientes a la provincia de Santa Fe, en el período comprendido desde enero 1997 a diciembre 2001. Los datos de los departamentos de Rosario y Santa Fe no se incluyeron entre los de prevalencia final porque las muestras reactivas no fueron enviadas para su confirmación por *western blot* (WB). Los departamentos que participaron fueron: 9 de Julio, Belgrano, Caseros, Castellanos, Constitución, G. López, G. Obligado, Garay, Iriondo, Las Colonias, S. Cristóbal, S. Javier, S. Jerónimo, S. Justo, S. Lorenzo, S. Martín, y Vera. Esta población formó parte de un Programa de Vigilancia Epidemiológica que implementó el Programa Nacional de SIDA (1997–2000).

Técnicas serológicas

Las técnicas de tamizaje empleadas fueron: aglutinación de partículas (AP) (*Serodia*, Fujiebo, Japan) y enzimoimmunoensayo (ELISA, *Abbott HTLV I/II*, USA, *ELISA Platelia* ®HTLV-I New, Sanofi Pasteur). Las muestras reactivas fueron enviadas al Centro Nacional de Referencia para SIDA (CNRS) para su confirmación serológica por WB (*HTLV Blot 2.4 Genelabs Diagnostics*, Singapore).

Análisis estadístico

La comparación entre seropositividad para HTLV-I/II en la provincia de Santa Fe según el año y con respecto a una región determinada, fue establecida mediante el análisis de χ^2 con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Del total de 9425 muestras estudiadas, 38 resultaron reactivas por técnicas de tamizaje (0.4%); de las cuales 18 fueron enviadas al CNRS. De las 18 muestras confirmadas por WB, 10 fueron HTLV-I/II seropositivas en tanto que 7 resultaron indeterminadas y 1 negativa. La prevalencia final fue de 0.1% (10/9425), hallándose 2 (0.02%) HTLV, 3 (0.03%) HTLV-I y 5 (0.05%) HTLV-II, y siendo en consecuencia significativamente mayor que la informada para donantes de sangre de la ciudad de Buenos Aires (0.03%)²⁰.

Tabla 1.- Distribución por año de la seroprevalencia por HTLV-I/II en muestras de donantes de sangre de la provincia de Santa Fe confirmadas en el CNRS.

Año	Negativos	Indeterminados	HTLV	HTLV-I	HTLV-II	HTLV-I/II / DS	(%)
1997	1	0	0	2	1	3/2018	(0.14)
1998	0	3	0	0	2	2/2182	(0.09)
1999	0	2	0	0	2	2/3146	(0.06)
2000	0	2	2	1	0	3/2079	(0.14)
Total	1	7	2	3	5	10/9425	(0.10)

DS: donantes de sangre

No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia según el año estudiado (Tabla 1).

Entre los antecedentes de los donantes seropositivos se observó que uno de los casos de HTLV-I correspondió a un joven que había nacido en la ciudad de Jujuy y otros 2 HTLV-II a donantes provenientes de Chaco y Misiones, respectivamente. Todos adultos jóvenes de sexo masculino.

Los datos de prevalencia de las ciudades de Rosario y Santa Fe no pudieron ser estimados, ya que no se recibieron muestras para su confirmación por WB. En toda forma, 371 muestras fueron reactivas por técnicas de tamizaje entre 8660 (4.3%) donantes estudiados en Rosario, y 161 de 2429 (6.6%) en Santa Fe, en ambos casos durante el mismo período. La prevalencia de muestras reactivas de estas dos ciudades fue significativamente mayor ($p = 0.05$) a la observada en el resto de la provincia (0.4%).

Discusión

De los datos expuestos, resulta que tanto el HTLV-I como el II están presentes en donantes de sangre de la provincia de Santa Fe, y con cifras de prevalencia superiores a las encontradas en donantes de áreas no endémicas, tal el caso de Buenos Aires (0.03 a 0.07%)^{19,20}. Este hallazgo es aún más relevante dado que no incluye los datos de las principales ciudades de esa provincia: Rosario y Santa Fe, donde se encontró una prevalencia de muestras reactivas muy superior al resto de la provincia, lo cual hace inferir cifras de prevalencia final todavía mayores.

La restricción geográfica que para la circulación de HTLV-I/II se observa en Argentina, parece respetar las corrientes migratorias de las diferentes familias lingüísticas aborígenes en Latinoamérica²⁹. La infección por HTLV-I/II existiría desde hace años en Argentina, siendo los reservorios del HTLV-I el grupo de la familia lingüística aymara del Noroeste^{21,22}, situación por tanto similar a la observada en Perú²⁹, Colombia³⁰, y Bolivia^{6,31}. Por su parte, los reservorios de HTLV-II están representados por los aborígenes wichis, tobas, pilagas de la Región Chaqueña¹⁶⁻¹⁸, tal como ocurre en Paraguay³². En consecuencia, dicha restricción geográfica explicaría la mayor presencia de HTLV-I/II en la región Central que, incluyendo la Provincia de Santa Fe, es área de asentamiento de grupos migratorios del norte argentino. En cuanto a la ciudad de Rosario en particular, fue una de las primeras áreas en que se asentaron aborígenes tobas provenientes de Chaco y Formosa; por otra parte, hoy cuenta con una relativamente abundante cantidad de usuarios de drogas inyectables. Estas características epidemiológicas, sumadas el relativamente elevado número de donantes reactivos, permiten especular acerca

de la existencia de posibles poblaciones/reservorios para la infección por HTLV-I/II. A este respecto, corresponde señalar que la población de inmigrantes en Argentina ha crecido en los últimos años, y lo ha hecho incluyendo a individuos provenientes de áreas endémicas para HTLV-I/II, tales como Japón, Perú, Bolivia y Colombia²⁹⁻³¹.

Con respecto a las enfermedades asociadas (HAM/TSP y ATL), son difíciles de registrar por sus propias características aun en áreas endémicas (Noroeste argentino) para HTLV-I, ya que se presentan sobre todo en individuos de bajas condiciones socio-económicas y culturales, así como de difícil acceso a centros hospitalarios especializados. De todos modos, dada la comprobada circulación de HTLV-I/II en donantes de sangre de la provincia de Santa Fe, es factible que, consecutivamente a la transfusión de una unidad de sangre infectada, el receptor llegue a desarrollar una HAM/TSP con mayor riesgo y en un plazo de tiempo mucho menor que si la infección hubiera sido adquirida por vía sexual o vertical^{10,33}.

Son los presentes resultados los que por primera vez demuestran una relativamente alta prevalencia de infección por HTLV-I/II en donantes de sangre de la Provincia de Santa Fe, y es en base a ese dato que consideramos urgente implementar la detección sistémica de infección por HTLV-I/II en bancos de sangre de esta provincia, y hacerlo en base a una regularización mediante normas técnicas y administrativas. A ese respecto, sólo la Ley Provincial de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires ha incluido entre sus normas técnicas y administrativas la detección de anticuerpos para HTLV-I/II³⁴. Además, sería importante la vigencia de un programa de capacitación de aquellos profesionales de la salud que pudieran estar implicados en asistencia sobre retrovirus para así poder ofrecer un diagnóstico confirmatorio rápido y eficaz, además de la asistencia preventiva y asistencial necesaria.

Agradecimientos: A la Lic. María de Los Angeles Pando, Centro Nacional de Referencia para el SIDA (CNRS), Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, por el análisis estadístico del trabajo.

Bibliografía

1. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1997; 50: 481-92.
2. Gessain A, Barin F, Vemant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-10.
3. Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis: A distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 236-9.
4. La Grenade L, Hanchard B, Fletcher V, Cranston B, Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990; 336: 1345-7.

5. Kaldeen JR, Gay S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 1-5.
6. Kaplan JE, Khabbaz RF. The epidemiology of human T-lymphotropic virus types I and II. *Med Virol* 1993; 3: 137-48.
7. Hjelle B, Appenzeller O, Mills R, et al. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. *Lancet* 1992; 339: 645-6.
8. Biglione M, Pizarro M, Salomón HE, Berría MI. A possible case of HAM/TSP in an HTLV-I negative but HTLV-II positive female in Argentina. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 456-8.
9. Blattner WA. Human T-lymphotropic viruses and diseases of long latency. *Ann Intern Med* 1989; 111: 4-6.
10. Gout O, Baulac M, Gessain A, et al. Rapid development of myelopathy after HTLV-1 infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 322: 383-8.
11. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991; 31: 67-75.
12. Libonatti O, Lombardi V, Boxaca M, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-HTLV-I en adictos a drogas endovenosas en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49: 546-7.
13. Lombardi V, Carrillo MG, Alimandi M, Boxaca M, Rossi P, Libonatti O. Overt and latent HIV-1 and HTLV-I infection in cohorts of at high risk individuals in Argentina. *Mol Cell Probes* 1991; 5: 409-17.
14. Pampuro S, Rabinovich R, Martínez Peralta L, Gallo D, Hanson C, Libonatti O. Presence of Human T-cell lymphotropic virus types I and II and coinfection with Human Immunodeficiency Virus in different groups at risk in Argentina. *J Acquir Immune Defic Syn* 1993; 6: 851-2.
15. Zapiola I, Salomone S, Alvarez A, et al. HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and STD among females prostitutes in Buenos Aires, Argentina. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 27-31.
16. Ferrer JF, Del Pino N, Esteban E, et al. High rate of infection with the human T-cell leukemia retrovirus type II in four Indian populations of Argentina. *Virology* 1993; 197: 576-84.
17. Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, et al. Endemic HTLV-II infection among Toba and Mataco Amerindians from north Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 631-3.
18. Bouzas MB, Zapiola I, Quiruelas S, et al. HTLV type I and HTLV type II infection among Indians and natives from Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994; 10: 1567-71.
19. Del Pino N, Martínez Peralta L, Pampuro S, Pimentel E, Libonatti O. HTLV-I/II seroprevalence and coinfection with other pathogens in blood donors in Buenos Aires. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 206-7.
20. Gutfraind Z, Blejer J, Saguier MC, et al. Seroprevalence of HTLV-I/HTLV-II in Blood Donors in Buenos Aires. *Vox Sanguinis* 1994; 67: 408-9.
21. Dipierri JE, Tajima K, Cartier Robirosa L, Sonoda S. A seroepidemiological survey of HTLV-I/II carriers in the Puna Jujueña. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 717-20.
22. Biglione M, Pizarro M, Martínez Peralta L, Libonatti O, Avila M. High Prevalence of HTLV-I Infection in Argentinian Blood Donors. A new HTLV-I Endemic Area? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 101-2.
23. Marín O, Hasui K, Remondegui C, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, North-West Argentina. *Pathol Int* 2002; 52: 348-57.
24. Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón HE, Berría MI. A cluster of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 441-5.
25. Gioseffi ON, Nucifora E, Fanti D, Dufour C, Milone J, Di Paolo H. Adult HTLV-I positive leukemia-lymphoma in Argentina. *Sangre* 1995; 40: 421-4.
26. Prates V, Cobos M, Bouzas B, Napal J, Bordone J, Milone J. The first report of familial adult T-cell leukemia/lymphoma in Argentina. *Leuk Lymphoma* 2000; 37: 225-7.
27. González LA, Villa AM, Kohler G, et al. Further studies on HTLV-I associated myelopathy in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 411-8.
28. Gastaldello R, Fazzola P, Caeiro L, et al. Absence of HTLV-I/II virus circulation in blood donors from the provinces of Santa Fe and Santiago del Estero. *Rev Argent Microbiol.* 2002; 34:107-9.
29. Fujiyoshi T, Li HC, Yashiki S, et al. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II among native ethnic groups in South America. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 20: 1235-9.
30. Zaninovic V, Sanzon F, López F, et al. Geographic independence of HTLV-I and HTLV-II foci in the Andes Highland, the Atlantic Coast, and the Orinoco of Colombia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 10: 97-101
31. Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, et al. Infectious states of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am J Epidemiol* 1998; 128: 1153-61.
32. Ferrer JF, Esteban E, Dube S. Endemic infection with human T cell leukemia/lymphoma virus type IIB in Argentinean and Paraguayan Indians: epidemiology and molecular characterization. *J Infect Dis* 1996; 174: 944-53.
33. Osame M, Janssen R, Kubota H. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol* 1990; 28: 50-6.
34. Ley de Sangre de la Provincia de Buenos Aires 11.725/95. Decreto y Normas técnicas y administrativas N° 3716/97.

La principal fuerza de una nación moderna está constituida por la calidad y cantidad de investigadores científicos y técnicos capaces que dispone, pues ellos son el más importante capital y riqueza de un país moderno. Existe un evidente paralelismo entre el desarrollo científico y el adelanto económico y la fuerza real de las naciones en el momento actual.

Bernardo A. Houssay 81887-1971)

Misión y responsabilidad del investigador científico, 1961